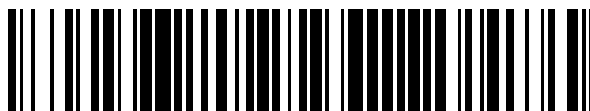


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 627 517**

51 Int. Cl.:

G01N 27/327 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.12.2012 PCT/GB2012/053279**

87 Fecha y número de publicación internacional: **04.07.2013 WO13098565**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.12.2012 E 12819126 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.04.2017 EP 2798341**

54 Título: **Mediciones de analito precisas para la tira de prueba electroquímica según las características físicas detectadas de la muestra que contienen el analito y parámetros biosensores derivados**

30 Prioridad:

**29.12.2011 US 201161581087 P
29.12.2011 US 201161581089 P
29.12.2011 US 201161581099 P
29.12.2011 US 201161581100 P
31.05.2012 US 201261654013 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
28.07.2017

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**MALECHA, MICHAEL;
SMITH, ANTONY y
MCCOLL, DAVID**

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 627 517 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).

Mediciones de analito precisas para la tira de prueba electroquímica según las características físicas detectadas de la muestra que contienen el analito y parámetros biosensores derivados

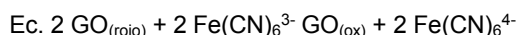
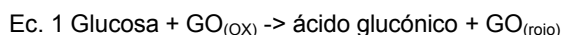
DESCRIPCION

5

CAMPO DE LA INVENCIÓN

10 La tiras reactivas de glucosa electroquímicas, tales como las utilizadas en el kit de toda la prueba de sangre OneTouch® Ultra®, que está disponible en LifeScan, Inc., están diseñados para medir la concentración de glucosa en una muestra de fluido fisiológico a partir de pacientes con diabetes. La medición de la glucosa se puede basar en la oxidación selectiva de la glucosa por la enzima glucosa oxidasa (GO). Las reacciones que pueden ocurrir en una tira de ensayo de glucosa se resumen a continuación en las Ecuaciones 1 y 2.

15



20

Como se ilustra en la Ecuación 1, la glucosa se oxida a ácido glucónico por la forma oxidada de glucosa oxidasa (GO (ox)). Cabe señalar que GO_(OX) también se puede denominar como una "enzima oxidada." Durante la reacción en la Ecuación 1, el enzima oxidada GO_(OX) se convierte en su estado reducido, que se denota como GO_(rojo) (es decir, "enzima reducida"). A continuación, la Enzima reducida GO_(rojo) se vuelve a oxidar de nuevo a a GO_(OX) por reacción con Fe(CN)₆³⁻ (referido como mediador oxidado o ferrieyanide) como se ilustra en la Ecuación 2. Durante la Regeneración de GO (ed) de nuevo a su estado oxidado GO_(OX), Fe(CN)₆³⁻ se reduce a Fe(CN)₆⁴⁻ (referido como mediador reducido o ferrocianuro).

25

30 Cuando se llevan a cabo las reacciones expuestas anteriormente con una señal de prueba en forma de potencial aplicada entre dos electrodos, una señal de prueba en la forma de una corriente puede ser creada por la reoxidación electroquímica del mediador reducido en la superficie del electrodo. Por lo tanto, ya que, en un entorno ideal, la cantidad de ferrocianuro creada durante la reacción química descrita anteriormente es directamente proporcional a la cantidad de glucosa en la muestra posicionada entre los electrodos, la señal de salida de prueba generada sería proporcional al contenido de glucosa de la muestra. Un mediador, tal como ferricianuro, es un compuesto que acepta electrones de una enzima tal como glucosa oxidasa y luego dona los electrones a un electrodo. A medida que la concentración de glucosa en la muestra aumenta, la cantidad de mediador reducido formado también aumenta; por lo tanto, hay una relación directa entre la señal de salida de prueba, que resulta de la reoxidación del mediador reducido, y la concentración de glucosa. En particular, la transferencia de electrones a través de los resultados de interfaz eléctrica en el flujo de una señal de salida de prueba (2 moles de electrones por cada mol de glucosa que se oxida). La señal de salida de prueba que resulta de la introducción de la glucosa puede, por lo tanto, ser referido como una señal de salida de la glucosa.-

40

45 Biosensores electroquímicos pueden verse afectados negativamente por la presencia de ciertos componentes de la sangre que pueden afectar indeseablemente la medición y conducir a inexactitudes en la señal detectada. Esta inexactitud puede dar lugar a una lectura inexacta de glucosa, dejando al paciente inconsciente de un nivel de azúcar en la sangre potencialmente peligrosa, por ejemplo. Como un ejemplo, el nivel de hematocrito en la sangre (es decir, el porcentaje de la cantidad de sangre que está ocupada por las células rojas de la sangre) puede afectar erróneamente una medición de la concentración de analito resultante.

50 Las variaciones en un volumen de células rojas de la sangre dentro de la sangre pueden causar variaciones en las lecturas de glucosa medidas con las tiras de prueba electroquímicas desechables. Típicamente, una polarización negativa (la concentración de analito es decir, menor calculado) se observa a hematocrito alto, mientras que un sesgo positivo (es decir, la concentración de analito más alto calculado) se observa a baja hematocrito. En hematocrito alto, por ejemplo, las células rojas de la sangre pueden impedir la reacción de las enzimas y mediadores electroquímicos, reducir la tasa de disolución química dada que hay menos volumen de plasma para solvatar los reactivos químicos, y difusión lenta del mediador. Estos factores pueden dar como resultado una lectura de glucosa inferior a la esperada ya que menos corriente se produce durante el proceso electroquímico. Por el contrario, a bajo hematocrito, menos glóbulos rojos pueden afectar a la reacción electroquímica de los esperados, y una señal de salida más alta medida puede resultar. Además, la resistencia de la muestra de fluido fisiológico es también hematocrito dependiente, que puede afectar a las mediciones de corriente y/o voltaje.

60 Varias estrategias se han utilizado para reducir o evitar variaciones a partir de hematocrito en la glucosa en sangre. Por ejemplo, tiras de ensayo se han diseñado para incorporar mallas para eliminar las células rojas de la sangre de las muestras, o han incluido varios compuestos o formulaciones diseñadas para aumentar la viscosidad de las células rojas de la sangre y atenuar el efecto de hematocrito bajo en determinaciones de concentración. Otras tiras de ensayo han incluido agentes de lisis y los sistemas configurados para determinar la concentración de hemoglobina en un intento de corregir hematocrito. Además, los biosensores se han configurado para medir el hematocrito mediante la medición de una respuesta eléctrica del fluido de muestra sus señales de alternancia o un cambio en variaciones ópticas después de la irradiación de la muestra de fluido fisiológico con la luz, o la medición

65

de hematocrito en base a una función del tiempo de llenado de la cámara de muestra. Estos sensores tienen ciertas desventajas. Una técnica común de las estrategias que implican la detección de hematocrito es utilizar el valor de hematocrito medido para corregir o cambiar la concentración del analito medido, cuya técnica generalmente se siembra y se describe en la siguiente Publicación de Solicitud de Patente de EE.UU. N°. 2010/0283488; 2010/0206749; 2009/0236237; 2010/0276303; 2010/0206749; 2009/0223834; 2008/0083618; 2004/0079652; 2010/0283488; 2010/0206749; 2009/0194432; o la Patente de los Estados Unidos Nos., 7.972.861 y 7.258.769.

RESUMEN DE LA DESCRIPCIÓN

Los solicitantes han proporcionado diversas formas de realización de una técnica para que permita la mejora de la medición de glucosa usando una relación entre la pendiente de lote y característica física para derivar una nueva pendiente por lotes que se puede utilizar para determinar la concentración del analito en base a esta pendiente de lote derivada de una tira de ensayo electroquímico. Ventajosamente, esta nueva técnica no se basa en la corrección o de modificación que deben introducirse en una medición de analito, lo que reduce el tiempo de prueba, mientras que al mismo tiempo se mejora la eficiencia. Para evitar la duda, en toda esta memoria, una referencia a un punto de tiempo de muestreo es equivalente a una referencia a un tiempo de muestreo. La característica física comprende un representante característico de impedancia del hematocrito de la muestra y el analito es glucosa.

En un primer aspecto de la divulgación de los solicitantes, un método como el definido en la reivindicación 1 está previsto que permite a los usuarios obtener resultados de concentraciones de analito con mayor exactitud, en el que el analito en la glucosa.

En el aspecto mencionado anteriormente de la divulgación, las etapas de determinar, la estimación, cálculo, computación, derivar y/o la utilización (posiblemente en conjunción con una ecuación) se puede realizar siendo un circuito electrónico o un procesador. Estos pasos también pueden implementarse como instrucciones ejecutables almacenadas en un medio legible por ordenador; las instrucciones, cuando son ejecutadas por un ordenador pueden realizar las etapas del método anteriormente mencionado.

En aspectos adicionales de la descripción, hay medios legibles por ordenador, comprendiendo cada medio instrucciones ejecutables, que, cuando es ejecutado por un ordenador, realice los pasos del método antes mencionado.

En aspectos adicionales de la descripción, hay dispositivos, tales como medidores de prueba o dispositivos de prueba de analitos, comprendiendo cada dispositivo o metro un circuito electrónico o procesador configurado para realizar las etapas de cualquiera de los métodos anteriormente mencionados. En particular, en un aspecto adicional de la descripción un medidor de glucosa tal como se define en la reivindicación 19 se proporciona. Además, en un aspecto adicional de la divulgación de un sistema de medición de analito como se define en la reivindicación 20 se proporciona.

Estas y otras realizaciones, características y ventajas resultarán evidentes para los expertos en la técnica Cuando se toma con referencia a la siguiente descripción más detallada de las formas de realización ejemplares de la invención en conjunción con los dibujos adjuntos que se describen primero brevemente.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

Los dibujos adjuntos, que se incorporan aquí y constituyen parte de esta memoria, junto con la descripción general dada anteriormente y la descripción detallada dada a continuación, sirven para explicar características de la invención (donde números similares representan elementos similares), en donde :

La Figura 1 ilustra un sistema de medición de analito.

La Figura 2A ilustra en forma esquemática simplificada los componentes del metro 200.

La Figura 213 ilustra en esquemática simplificada una implementación preferida de una variación de metros 200.

La Figura 3A ilustra la tira de prueba 100 del sistema de la Figura 1, en la que hay dos electrodos de detección de característica física de aguas arriba de los electrodos de medición.

La Figura 3B ilustra una variación de la tira de prueba de la Figura 3A, en la que un electrodo de protección y de tierra se proporciona próximo a la entrada de la cámara de prueba;

La Figura 3C ilustra una variación de la tira de prueba de la Figura 3B en la que un área de reactivo ha sido extendido aguas arriba para cubrir al menos uno de los electrodos de detección de característica física;

La Figura 3D ilustra una variación de la tira reactiva 100 de las Figuras 3A, 3B y 3C en la que ciertos componentes de la tira de prueba se han integrado en una sola unidad;

La Figura 3E ilustra una variación de la tira de prueba de la Figura 3A, en la que un electrodo de detección característica física está dispuesto próximo a la entrada y el otro electrodo de detección característica física es en el extremo terminal de la célula de ensayo con los electrodos de medición dispuesto entre el par de

electrodos de detección de característica física.

Las Figuras 3C y 3D ilustran variaciones de la Figura 3A o 3B en la que los electrodos de detección de característica física están dispuestos uno junto al otro en el extremo terminal de la cámara de ensayo con los electrodos de medición aguas arriba de los electrodos de detección de característica física.

Las Figuras 3E y 3F ilustran una disposición de electrodos de detección de característica física similar a la de la Figura 3A, 3B, 3C, 3D o, en la que el par de electrodos de detección de característica física son proximos a la entrada de la cámara de prueba.

La Figura 4A ilustra un gráfico de tiempo durante el potencial aplicado a la tira de ensayo de la Figura 1.

La Figura 4B ilustra un gráfico de tiempo durante la señal de salida de la tira de ensayo de la Figura 1.

La Figura 5 ilustra la relación entre los parámetros del biosensor y característica física de la muestra de fluido.

La Figura 6 ilustra un diagrama de sistema general de varios módulos que incorpora al menos tres técnicas para la determinación de concentración de analito.

La Figura 7 ilustra una cuarta técnica de referencia ejemplar alternativa.

Figuras 8A y 8B ilustran la exactitud de los diferentes lotes de biosensor utilizados para la Tabla 5 en la técnica conocida.

Las Figuras 9A y 9B ilustran la mejora en la precisión de los diferentes lotes de biosensor en la Tabla 5 para la primera técnica de historia corta.

Las Figuras 10A y 10B ilustran la mejora en la precisión de los diferentes lotes de biosensor utilizados en la Tabla 5 para la segunda técnica novedosa.

Las Figuras 11A y 11B ilustran la mejora en la precisión de los diferentes lotes de biosensor utilizados en la Tabla 5 para la tercera técnica novedosa.

MODOS DE REALIZACIÓN DE LA INVENCION

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

Tal como se usa en el presente documento, los términos "alrededor de" o "aproximadamente" para cualquiera de los valores numéricos o rangos indican una tolerancia dimensional adecuado que permite que la parte o conjunto de componentes funcione para el fin previsto tal como se describe en el presente documento. Más específicamente, "alrededor de" o "aproximadamente" puede referirse a la gama de valores de $\pm 10\%$ del valor recitado, por ejemplo, "aproximadamente el 90%" puede referirse a la gama de valores de 81% a 99%. Además, tal como se usa en este documento, los términos "paciente", "huésped", "usuario", y "sujeto" se refieren a cualquier sujeto humano o animal y no están destinados a limitar los sistemas o métodos para uso humano, aunque el uso del objeto de la invención en un paciente humano representa una realización preferida. Tal como se usa en este documento, "señal oscilante" incluye la señal de voltaje o señal de corriente que, respectivamente, cambian polaridad o dirección alternativa de corriente o son multidireccionales. También se utiliza en el presente documento, se pretende que la frase "señal eléctrica" o "señal" incluya señal de corriente continua, alterna de señal o cualquier señal dentro del espectro electromagnético. Los términos "procesador"; "microprocesador"; o "microcontrolador" están destinados a tener el mismo significado y están destinados a ser utilizados de manera intercambiable. Tal como se utiliza aquí, el término "anunciado" y variaciones en su término raíz indican que un anuncio puede proporcionar el texto, audio, visual o una combinación de todos los modos o medios de comunicación a un usuario. Para informar al usuario sobre el aspecto cualitativo del resultado, un indicio puede ser proporcionado para indicar si el resultado está fuera del rango deseado a través de un indicio rojo (o mensaje intermitente) o dentro del rango por medio de un indicio verde o similares.

La Figura 1 ilustra un medidor de prueba 200, para los niveles de prueba de analitos en la sangre de un individuo con una tira de prueba producida por los métodos y técnicas ilustradas y descritas en el presente documento. El metro de prueba 200 puede incluir entradas de la interfaz de usuario (206, 210, 214), que pueden ser en forma de botones, para la entrada de datos, la navegación de menús, y la ejecución de los comandos. Los datos pueden incluir valores representativos de la concentración del analito, y/o información que están relacionados con el estilo de vida cotidiana de un individuo. Información, que está relacionada con el estilo de vida cotidiana, puede incluir la ingesta de alimentos, uso de medicamentos, la aparición de los exámenes de salud, el estado general de salud y los niveles de ejercicio de un individuo. El medidor de prueba 200 puede incluir también una pantalla 204 que puede ser utilizada para informar de los niveles de glucosa medidos, y para facilitar la entrada de información relacionada con el estilo de vida.

Medidores de prueba 200 pueden incluir una entrada de primera interfaz de usuario 206, una segunda entrada de interfaz de usuario 210, y una tercera entrada de interfaz de usuario 214. Entradas de interfaz de usuario 206, 210, y 214 facilitan la entrada y el análisis de los datos almacenados en el dispositivo de prueba, permitir a un usuario navegar a través de la interfaz de usuario visualizada en la pantalla 204. Entradas de la interfaz de usuario 206, 210, y 214 incluyen una primera marca 208, una segunda marca 212, y una tercera marca 216, que ayudan en la

correlación de entradas de la interfaz de usuario a los caracteres en la pantalla 204.

Medidores de prueba 200 se pueden activar mediante la inserción de una tira de prueba 100 (o sus variantes en las Solicitudes de Prioridad) en un puerto conector de tira 220, pulsando y sosteniendo brevemente la primera entrada de interfaz de usuario 206, o por la detección de tráfico de datos a través de un puerto de datos 218. Medidores de prueba 200 se pueden desconectar mediante la eliminación de la tira de prueba 100 (o sus variantes en las solicitudes de prioridad), presionando y manteniendo brevemente una primera entrada de la interfaz de usuario 206, navegando y seleccionando a una opción de apagado de metro de una pantalla del menú principal, o si no presiona ningún botón durante un tiempo predeterminado. La pantalla 104 puede incluir opcionalmente una luz de fondo.

En una realización, el medidor de prueba 200 puede configurarse para no recibir una calibración de entrada, por ejemplo, desde cualquier fuente externa, cuando se cambia de un primer lote de tiras reactivas a un segundo lote de tiras reactivas. Por lo tanto, en una realización ejemplar, el medidor se configura para no recibir una entrada de calibración a partir de fuentes externas, tales como una interfaz de usuario (tales como entradas 206, 210, 214), una tira de ensayo insertada, una clave de código separada o una banda de código, puerto de datos 218. Dicha entrada de calibración no es necesaria cuando todos los lotes de tiras reactivas tienen una característica de calibración sustancialmente uniforme. La entrada de la calibración puede ser un conjunto de valores adscritos a un lote de tira de prueba particular. Por ejemplo, la entrada de calibración puede incluir una pendiente de lote y un valor de interceptación por lotes para un lote de tiras de prueba particular. La entrada de calibraciones, tales como valores de pendiente de lote y la intersección, se puede preestablecer dentro del metro, como se describirá a continuación.

Haciendo referencia a la Figura 2A, se siembra una disposición interna de ejemplo de medidor de prueba 200. El metro de prueba 200 puede incluir un procesador 300, que en algunos modos de realización descritos e ilustrados en el presente documento es un microcontrolador de 32 bits RISC. En las realizaciones preferidas descritas e ilustradas en el presente documento, el procesador 300 se selecciona preferiblemente de la familia MSP 430 de microcontroladores de potencia ultra baja fabricados por Texas Instruments de Dallas, Tjexas. El procesador se puede conectar bidireccionalmente mediante los puertos I/O 314 a una memoria 302, la cual en algunas realizaciones descritas e ilustradas en el presente documento es una EEPROM. También conectados al procesador 300 de los puertos de E/S 214 son el puerto de datos 218, las entradas de la interfaz de usuario 206, 210, y 214, y un controlador de pantalla 320. El puerto de datos 218 puede estar conectado al procesador 300, permitiendo de este modo la transferencia de datos entre la memoria 302 y un dispositivo externo, tal como un ordenador personal. Entradas de interfaz de usuario 206, 210, y 214 están conectadas directamente al procesador 300. El procesador 300 controla la pantalla 204 por medio del controlador de pantalla 320. La memoria 302 puede estar precargada con información de calibración, tal como valores de pendiente de lote e interceptación por lotes, Durante la producción de medidor de prueba 200. Esta información de calibración precargada puede ser accedida y usada por el procesador 300 al recibir una señal adecuada (tal como corriente) de la tira de su puerto conector de tira 220 para así calcular un nivel de analito correspondiente (tal como la concentración de glucosa en la sangre) utilizando la señal y la información de calibración sin recibir una entrada de calibración a partir de cualquier fuente externa.

En formas de realización descritas e ilustradas en el presente documento, el medidor de prueba 200 puede incluir un Circuito Integrado de Aplicación Específica (ASIC) 304, a fin de proporcionar circuitería electrónica utilizada en las mediciones de nivel de glucosa en sangre que ha sido aplicada a una tira de prueba 100 (o sus variantes en las solicitudes de prioridad) que se inserta en el conector del puerto de tira 220. Voltajes analógicos pueden pasar hacia y desde ASIC 304 por medio de una interfaz analógica 306. Las señales analógicas de interfaz analógica 306 pueden ser convertidas a señales digitales por un convertidor A/D 316. Procesador 300 incluye además un núcleo 308, un ROM 310 (que contiene código de ordenador) ROM 310, RAM 312, y un reloj 318. En una realización, el procesador 300 está configurado (o programado) para desactivar todas las entradas de la interfaz de usuario a excepción de una sola entrada en una pantalla de un valor de analito por la unidad de visualización tal como, por ejemplo, durante un período de tiempo después de una medición de analito. En una realización alternativa, el procesador 300 está configurado (o programado) para ignorar cualquier entrada de todas las entradas de la interfaz de usuario a excepción de una sola entrada en una pantalla de un valor de analito por la unidad de visualización. Las descripciones detalladas y las ilustraciones del metro 200 se siembran y se describen en la Solicitud de Patente Internacional N° W02006040200.

La Figura 3A es una vista en perspectiva en despiece ordenado de ejemplo de una tira de prueba 100, que puede incluir siete capas dispuestas sobre un sustrato 5. Las siete capas dispuestas sobre un sustrato 5 puede ser una primera capa conductora 50 (que también se puede denominar como capa de electrodo 50), una capa de aislamiento 16, la superposición de dos capas reactivas 22a y 22b, sobre la capa de adhesivo 60 que incluyen partes adhesivas 24, 26, y 28, una capa hidrófila 70, y una capa superior 80 que forma una tapa 94 para la tira de ensayo 100. La tira de ensayo 100 puede ser fabricada en una serie de pasos en la que el capa impulsora 50, capa de aislamiento 16, las capas de reactivo 22, y la capa adhesiva 60 se depositan secuencialmente sobre un sustrato 5 usando, por ejemplo, un proceso de serigrafía. Habrá que tenerse en cuenta que los electrodos 10, 12 y 14) están dispuestas para el contacto con la capa de reactivo 22 y 22b mientras que los electrodos de detección de de característica física 19a y 20a están separados entre sí y no en contacto con la capa de reactivo 22. La capa hidrófila 70 y la capa superior 80 se pueden disponer de un rollo de stock y se laminan sobre el sustrato S, ya sea como un laminado integrado o como capas separadas. La tira de prueba 100 tiene una parte distal 3 y una parte

proximal 4 como siembra en la Figura 3A.

La tira de ensayo 100 puede incluir una cámara de recepción de muestras 92 a través de la cual una muestra de fluido fisiológico 95 puede aspirarse o depositarse (FIG. 3B). La muestra de fluido fisiológico discutido en el presente documento puede ser sangre. La cámara de recepción de muestras 92 puede incluir una entrada en un extremo proximal y una salida en los filos laterales de la tira de prueba 100, como se ilustra en la Figura 3A. Una muestra de fluido 95 se puede aplicar a la entrada a lo largo del eje L-L (FIG. 313) para llenar una cámara de samplereceiving 92 de modo que la glucosa se puede medir. Los filos laterales de una primera almohadilla adhesiva 24 y una segunda almohadilla adhesiva 26 situada adyacente a la capa reactiva 22 definen cada uno una pared de cámara de recepción de muestras 92, como se ilustra en la Figura 3A. Una porción inferior o "suelo" de cámara de recepción de muestras 92 puede incluir una parte de un sustrato 5, la capa conductora 50, y la capa de aislamiento 16, como se ilustra en la Figura 3A. Una porción superior o "techo" de cámara de recepción de muestras 92 puede incluir parte hidrófila distal 32, como se ilustra en la Figura 3A. Para la prueba de la tira 100, como se ilustra en la Figura 3A, un sustrato 5 se pueden utilizar como una base para ayudar a apoyar capas posteriormente aplicadas. El sustrato 5 puede ser en forma de una lámina de poliéster tal como un material tetraftalato de polietileno (PET)-(Hostaphan PET suministrado por Mitsubishi). El sustrato 5 puede estar en un formato de rollo, nominalmente 350 micras de grosor por 370 mm de ancho y aproximadamente 60 metros de longitud.

Se requiere una capa conductora para la formación de electrodos que pueden ser utilizados para la medición electroquímica de glucosa. La primera capa conductora 50 puede ser hecha de una tinta de carbono que se serigrafía sobre un sustrato 5. En un proceso de serigrafía, tinta de carbón se carga en una pantalla y luego se transfiere a través de la pantalla usando una escobilla de goma. La tinta de carbón impresa se puede secar utilizando aire caliente a aproximadamente 140° C. La tinta de carbono puede incluir resina VAGH, negro de carbono, grafito (KS15), y uno o más disolventes para la resina, el carbono y la mezcla de grafito. Más particularmente, la tinta de carbono puede incorporar una proporción de negro de carbono: Resina de VAGH de aproximadamente 2,90:-1 y una relación de grafito: negro de carbono de aproximadamente 2,62:-1 en la tinta de carbono.

Para la tira de prueba 100, como se ilustra en la Figura 3A, la primera capa conductora 50 puede incluir un electrodo de referencia 10, un primer electrodo de trabajo 12, un segundo electrodo de trabajo 14, electrodos de detección de característica física tercero y cuarto 19 y 19B, una primera almohadilla de contacto 13, una segunda almohadilla de contacto 15, una almohadilla de contacto de referencia 11, una primera pista de electrodo de trabajo 8, una segunda pista de electrodo de trabajo 9, una pista de electrodos de referencia 7, y una barra de detección de tira 17. Los electrodos de detección característicos físicos 19a y 20a se proporcionan con debido pistas de electrodo respectivas 19b y 20B. La capa conductora puede estar formada de tinta de carbono. La primera almohadilla de contacto 13, el segundo adaptador de contacto 15 y el contacto de referencia de la almohadilla 11 pueden adaptarse para conectar eléctricamente a un medidor de prueba. La primera pista pderimer electrodo de trabajo 8 proporciona una vía eléctricamente continua desde el primer electrodo 12 de trabajo a la primera almohadilla de contacto 13. De manera similar, la segunda pista del electrodo de trabajo 9 proporciona una vía eléctricamente continua desde el segundo electrodo 14 de trabajo para la segunda almohadilla de contacto 15. De manera similar, la pista del electrodo de referencia 7 proporciona una vía eléctricamente continua desde el electrodo de referencia 10 para hacer referencia a la almohadilla de contacto 11. La barra de detección de tira 17 está conectada eléctricamente para hacer referencia a la almohadilla de contacto 11. Las pistas de electrodo tercera y cuarta 19B y 20B se conectan a los electrodos respectivos 19a y 20a. Un medidor de prueba puede detectar que la tira de ensayo 100 se ha insertado correctamente mediante la medición de una continuidad entre el contacto de referencia de la almohadilla 11 y la detección de barra de la tira 17, como se ilustra en la Figura 3A.

Las variaciones de la tira de prueba 100 (Figura 3A, 313, 3c, o 3D) se muestran de solicitudes de prioridad de los solicitantes de números de serie 61/581.087; 61/581.089; 61/581.099; y 61/581.100, todas ellas presentadas el mismo día de 29 de diciembre de 2011, y la solicitud de patente provisional de EE.UU., N° de serie 61/654.013, presentada el 31 de mayo de 2012.

En la realización de la Figura 3B, que es una variación de la tira de prueba de la Figura 3A, se prevé un electrodo adicional como una extensión de cualquiera de la pluralidad de electrodos 19, 20, 14, 12 y 10. Debe tenerse en cuenta que el Electrodo de protección incorporado o de tierra se utiliza para reducir o eliminar cualquier capacidad de acoplamiento entre el dedo o el cuerpo del usuario y los electrodos de medición característicos 19a y 20a. El electrodo de tierra permite que cualquier capacitancia se aleje de los electrodos de detección 19a y 20a. Para ello, el electrodo de tierra 10a se puede conectar cualquiera de los otros cinco electrodos o para su propia placa de contacto separada (y la pista) para la conexión a tierra en el metro en lugar de uno o más de los terminales de contacto 15, 17, 13 de las pistas respectivas 7, 8 y 9. En una realización preferida, el electrodo de tierra 10a está conectado a uno de los tres electrodos en el que el está dispuesto el reactivo 22. En una realización más preferida, el Electrodo de tierra está conectado al electrodo 10. Al ser el Electrodo de Tierra, es ventajoso conectar el Electrodo de Tierra para el electrodo de referencia (10), de modo de no se contribuya con cualquier corriente adicional a las mediciones de electrodo de trabajo que pueden provenir de compuestos de fondo que interfieren en la muestra. Además mediante la conexión del Electrodo de protección y de tierra 10a al electrodo 10 se cree que esto aumenta de manera efectiva el tamaño del contra-electrodo 10 que puede convertirse en limitante especialmente a altas

señales. En la realización de la Figura 3B, el reactivo está dispuesto de manera que no está en contacto con los electrodos de medición 19a y 20a. Alternativamente, en la realización de la Figura 3C, el reactivo 22 está dispuesto de manera que el reactivo 22 contacta con por lo menos uno de los electrodos de detección 19a y 20a.

5 En la versión alternativa de la tira de prueba 100, mostrada aquí en la Figura 3D, la capa superior 38, capa de película hidrófila 34 y el espaciador 29 se han combinado entre sí para formar un conjunto integrado para montaje en el sustrato 5 con la capa de reactivo 22' dispuesta próximamente a la capa de aislamiento 16'.

10 En la realización de la Figura 3B, los electrodos de medición de analito 10, 12, y 14 están dispuestos en la misma configuración general que en la FIG. 3A, 3C, o 3D. Alternativamente, los electrodos de detección de nivel de característica física, pueden estar dispuestos en una configuración espaciada, en la que un electrodo 19a es próximo a una entrada 92a a la cámara de prueba 92 y otro electrodo 20a es en el extremo opuesto de la cámara de prueba 92 (mostrada en la FIG. 3B de las solicitudes de prioridad) o siendo ambos electrodos de detección distales de la entrada 92a (mostrada en las FIGS. 3C y 3D de las solicitudes de prioridad). Al menos uno de los electrodos sobre el biosensor está dispuesto para estar en contacto con una capa de reactivo 22.

15 En las Figuras 3C, 3D, 3E y 3F, los electrodos de detección característicos físicos 19a y 20a están dispuestos adyacentes entre sí y se pueden colocar en el extremo opuesto de la entrada 92a a la cámara de prueba 92 adyacente y aguas abajo del electrodo 14 a lo largo del eje L-L o adyacente a la entrada 92a (FIGS. 3A-3E y 3F). En todas estas realizaciones, los electrodos de detección de característica física están separados de la capa de reactivo 22 para que estos electrodos de detección característica física no se ven afectados por la reacción electroquímica del reactivo en la presencia de una muestra de fluido (por ejemplo, sangre o fluido intersticial) que contiene glucosa.

20 Como es conocido, tiras de prueba de analito convencionales a base electroquímica emplean un electrodo de trabajo junto con un contador asociado/electrodo de referencia y la capa de reactivo enzimático para facilitar una reacción electroquímica con un analito de interés y, de este modo, determinar la presencia y/o concentración de ese analito. Por ejemplo, una tira de prueba de analito a base electroquímica para la determinación de la concentración de glucosa en una muestra de fluido puede emplear un reactivo enzimático que incluye la enzima de glucosa de oxidasa y el ferricianuro de mediador (que se reduce al ferrocianuro mediador durante la reacción electroquímica).

25 Tales tiras de prueba de analito convencionales y capas de reactivo enzimáticos se describen en, por ejemplo, Patentes de EE.UU. 5.708.247; 5.951.836; 6.241.862; y 6.284.125. En este sentido, la capa de reactivo empleada en diversas formas de realización proporcionadas en este documento puede incluir cualesquiera reactivos enzimáticos de muestra soluble adecuados, siendo dependiente la selección de los reactivos enzimáticos del analito a determinar y la muestra de fluido corporal. Por ejemplo, si la glucosa está por determinar en una muestra de fluido, la capa de reactivo enzimático 22 puede incluir glucosa de oxidasa o glucosa de deshidrogenasa junto con otros componentes necesarios para la operación funcional.

30 En general, la capa de reactivo enzimático 22 incluye al menos una enzima y un mediador. Los ejemplos de mediadores adecuados incluyen, por ejemplo, rutenio, rutenio de hexamina (III), cloruro de ferricianuro, ferroceno, derivados de ferroceno, complejos de bipyridilo de osmio, y derivados de quinona. Ejemplos de enzimas adecuadas incluyen glucosa oxidasa, glucosa deshidrogenasa (GDH) usando un cofactor de quinona de pirroloquinolina (PQQ), utilizando GDH un dinucleótido de nicotinamida y cofactor de adenina (NAD), y utilizando GDH un cofactor (FAD) dinucleótido de flavina adenina. La capa de reactivo enzimático 22 puede ser aplicada durante la fabricación utilizando cualquier técnica adecuada incluyendo, por ejemplo, la serigrafía.

35 Los solicitantes notan que la capa de reactivo enzimático puede contener también tampones adecuados (tales como, por ejemplo, Tris HCl, citraconato, citrato y fosfato), hidroxietilcelulosa [HEC], carboximetilcelulosa, etilcelulosa y alginato, estabilizadores de enzimas y otros aditivos como son conocidos en el campo.

40 Detalles adicionales con respecto al uso de los electrodos y capas de reactivo enzimático para la determinación de las concentraciones de analitos en una muestra de fluido corporal, aunque, en ausencia de los electrodos de medición de cambio de fase, tiras de ensayo analítico y métodos relacionados descritos en este documento, son en US N° de Patente 6.733.655.

45 En las diversas realizaciones de la tira de prueba, hay dos mediciones que se hacen a una muestra de fluido depositada sobre la tira de prueba. Una medición es la de la concentración del analito en la muestra de fluido mientras que el otro es el de la característica física de la misma muestra. La medición de la característica física se utiliza para modificar o corregir la medición de glucosa a fin de eliminar o reducir el efecto de las células rojas de la sangre en las mediciones de glucosa. Ambas mediciones (glucosa y hematocrito) pueden realizarse en secuencia, de forma simultánea o de solapamiento en la duración. Por ejemplo, la medición de la glucosa puede llevarse a cabo primero y a continuación la característica física; la medición característica física primero entonces la medición de la glucosa; ambas mediciones al mismo tiempo; o una duración de una medición pueden superponerse una duración de la otra medición. Cada medición se discute en detalle como sigue con respecto a las Figuras 4A y 4B.

50 La Figura 4A es un gráfico de ejemplo de una señal de prueba aplicada a la tira de prueba 100 y sus variaciones mostradas aquí en las Figuras 3A-3F. Antes de que una muestra de fluido se aplique a la tira de prueba 100 (o sus

variantes en las solicitudes de prioridad), el medidor de prueba 200 está en un modo de detección de fluido, en los que se aplica una primera señal de prueba de aproximadamente 400 milivoltios se aplica entre el segundo electrodo de trabajo y el electrodo de referencia. Una segunda señal de prueba 401 de alrededor de 400 milivoltios se aplica preferiblemente simultáneamente entre el primer electrodo de trabajo (por ejemplo, del electrodo 12 de la tira 100) y el electrodo de referencia (por ejemplo, del electrodo 10 de la tira 100). Alternativamente, la segunda señal de prueba también se puede aplicar simultáneamente de manera que es el intervalo de tiempo de la aplicación de la primera señal de prueba se solapa con un intervalo de tiempo en la aplicación del segundo voltaje de prueba. El medidor de prueba puede estar en un modo de detección de fluido durante el intervalo de tiempo de detección de fluido T_{FD} antes de la detección de fluido fisiológico en el tiempo de inicio en cero. En el modo de detección de fluido, el medidor de prueba 200 determina cuando se aplica un fluido a la tira de prueba 100 (o sus variantes en las solicitudes de prioridad) tal que el fluido enhumece, ya sea el primer electrodo de trabajo 12 o el segundo electrodo de trabajo 14 y el electrodo de referencia 10. Una vez que el medidor de prueba 200 reconoce que el fluido fisiológico se ha aplicado debido a, por ejemplo, un aumento suficiente de la corriente de prueba se mide ya sea en el primer electrodo de trabajo 12 o el segundo electrodo 14 (o ambos electrodos) de trabajo con respecto al electrodo de referencia 10, medidores de prueba 200 asignan un segundo marcador de cero a tiempo cero "0" y comienza el intervalo de tiempo de secuencia de prueba T_s . El medidor de prueba 200 puede muestrear la salida transitoria de corriente a una tasa de muestreo adecuada, tal como, por ejemplo, cada 1 milisegundo a cada 100 milisegundos. Tras la finalización del intervalo de tiempo de prueba T_s , se retira la señal de prueba. Por simplicidad, la Figura 4A muestra sólo la primera señal de prueba 401 se aplica a la tira de prueba 100 (o sus variantes en las solicitudes de prioridad).

En lo sucesivo, una descripción de cómo la concentración de glucosa se determina a partir de los transitorios de corriente conocidos (por ejemplo, la respuesta de corriente eléctrica medida en nanoamperios como una función del tiempo) que se mide cuando las tensiones de ensayo de la Figura 4A se aplican a la tira de prueba 100 (o sus variantes en las solicitudes de prioridad).

En la Figura 4A, las tensiones de ensayo primera y segunda aplicadas a la tira de prueba 100 (o sus variantes en las solicitudes de prioridad) son generalmente de aproximadamente 100 milivoltios a aproximadamente 600 milivoltios. En una realización, en la que los electrodos incluyen tinta de carbono y el mediador incluye ferricianuro, la señal de prueba es de unos +400 milivoltios. Otras combinaciones de mediador y material del electrodo requerirán diferentes voltajes de prueba, como es conocido por los expertos en la técnica. La duración de los voltajes de prueba es generalmente de aproximadamente 1 a 5 segundos después de un período de reacción y es típicamente de aproximadamente 3 segundos después de un período de reacción. Típicamente, el tiempo de secuencia de prueba T_s se mide relativamente a tiempo t_0 . Cuando la tensión 401 se mantiene en la Figura 4A para la duración de T_s , señales de salida se generan, mostradas aquí en la Figura 4B con la corriente transitoria 402 para el primer electrodo de trabajo 12 que se genera a partir de tiempo cero y del mismo modo la corriente transitoria 404 para el segundo electrodo de trabajo 14 también se genera con respecto al tiempo cero. Se observa que mientras que los transitorios señales 402 y 404 se han colocado en el mismo referencial punto cero a efectos de explicación del proceso, en término físico, hay una diferencia de tiempo pequeña entre las dos segundas señales al flujo de fluido en la cámara hacia uno de los electrodos de trabajo 12 y 14 a lo largo del eje L-L. Sin embargo, los transitorios de corriente se muestrean y se configuran en el microcontrolador para tener la misma hora de inicio. En la Figura 4B, los transitorios de corriente se acumulan a un pico de tiempo de pico próximo T_p en cuyo momento, la corriente disminuye lentamente hasta que aproximadamente uno de 2,5 segundos o 5 segundos después del tiempo cero. En el punto 406, aproximadamente a los 5 segundos, la señal de salida para cada uno de los electrodos de trabajo 12 y 14 se puede medir y juntar. Alternativamente, la señal de solamente uno de los electrodos de trabajo 12 y 14 se puede doblar. Desde el conocimiento de los parámetros de la tira de prueba (por ejemplo, compensación de código de calibración por lotes y por pendiente de lote) para la tira de prueba en particular 100 y sus variaciones, la concentración de analito se puede calcular. Transitorios de salida 402 y 404 se pueden muestrear para derivar señales I_E (mediante la suma de cada una de la corriente I_{WE1} e I_{WE2} o duplicación de uno de I_{WE1} o I_{WE2}) en varias posiciones de tiempo durante la secuencia de prueba.

Se observa que "Intercepción" y "Pendiente" son los valores paramétricos del biosensor obtenido mediante la medición de los datos de calibración de un lote o un lote de tiras de prueba. Típicamente alrededor de 1500 tiras se seleccionan al azar del lote o lotes. El fluido fisiológico (por ejemplo, sangre) de los donantes se enriquece a diversos niveles de analito, típicamente seis diferentes concentraciones de glucosa. Típicamente, la sangre de 12 donantes diferentes se enriquece a cada uno de los seis niveles. Ocho tiras se dan en la sangre de los donantes y niveles idénticos de modo que un total de $12 \times 6 \times 8 = 576$ pruebas se llevan a cabo para ese lote. Estos se cotejan contra el nivel de analito real (por ejemplo, concentración de glucosa en la sangre) por la medición de estos usando un analizador de laboratorio estándar tal como Yellow Springs Instrument (YSI). Un gráfico de la concentración de glucosa medida se representa frente a la concentración real de glucosa (o se mide la corriente frente a la corriente YSI) y una fórmula $y=mx + c$ mínimos cuadrados montados en el gráfico para dar un valor para la pendiente de lote m y lote de intercepción c para las tiras restantes del lote o lotes. Los solicitantes han aportado también métodos y sistemas, en los que la pendiente lote se deriva durante la determinación de una concentración de analito. Por consiguiente, la "pendiente por lotes", o "pendiente", se pueden definir como el gradiente medido o derivado de la línea de mejor ajuste para un gráfico de concentración de glucosa medida frente a la concentración real de glucosa (o corriente medida frente a la corriente YSI). Por consiguiente, el "lote de intercepción", o "intercepción", pueden

definirse como el punto en el que la línea de mejor ajuste para un gráfico de concentración de glucosa medida frente a la concentración real de glucosa (o corriente medida frente a la corriente YSI) se encuentra con el eje y.

5 Merece la pena señalar aquí que los componentes diversos, sistemas y procedimientos descritos anteriormente permiten que los solicitantes proporcionan un sistema de medición de analito que hasta ahora no estaban disponibles en la técnica. En particular, este sistema incluye una tira de prueba que tiene un sustrato y una pluralidad de electrodos conectados a conectores de electrodo respectivos. El sistema incluye además un medidor de analito 200 que tiene una carcasa, un puerto conector de tira de prueba configurado para conectarse a los conectores de electrodo respectivos de la tira de prueba, y un microcontrolador 300, mostrado aquí en la Figura 2B. 10 El microprocesador 300 está en comunicación eléctrica con el conector de puerto de la tira de ensayo 220 para aplicar señales eléctricas o señales eléctricas sensibles desde la pluralidad de electrodos.

Haciendo referencia a la Figura 2B, los detalles de una implementación preferida de medidor 200 donde los mismos números en las Figuras 2A y 2B tienen una descripción común. En la Figura 2B, un conector de puerto de tira 220 15 está conectado a la interfaz analógica 306 por cinco líneas, incluyendo una línea de detección de impedancia EIC para recibir señales desde el electrodo de detección de característica física, alternando señales de corriente alterna señales de línea de señal al electrodo de detección de característica física, línea de referencia para un electrodo de referencia, y líneas de detección de corriente del respectivo electrodo de trabajo 1 y el electrodo de trabajo 2. Una línea de detección de la tira 221 puede estar prevista también para el conector 220 para indicar la inserción de una tira de prueba. La interfaz analógica 306 proporciona cuatro entradas al procesador 300: (1) impedancia real Z'; (2) impedancia imaginaria Z"; (3) la señal de salida muestreada o medida desde el electrodo de trabajo 1 del biosensor o I_{we1}; (4) la señal de salida muestreada o medida desde el electrodo 2 de trabajo del biosensor o I_{we2}. Hay una salida desde el procesador 300 a la interfaz 306 para accionar una señal oscilante CA de cualquier valor de 25 kHz a 20 aproximadamente 250 kHz o superior para los electrodos de detección de característica física. Un diferencial de fase P (en grados) se puede determinar a partir de la impedancia real Z' e impedancia imaginario Z" donde: 25

$$P = \tan^{-1} \{Z''/Z'\} \quad \text{Ec. 3.1}$$

30 y magnitud M (en ohmios y convencionalmente escrita como |Z|) de la línea Z' y Z" de la interfaz 306 se puede determinar dónde

$$M = \sqrt{(Z')^2 + (Z'')^2} \quad \text{Ec. 3.2}$$

En este sistema, el microprocesador está configurado para: (a) aplicar una primera señal a la pluralidad de electrodos de manera que una pendiente de lote definida por una característica física de una muestra de fluido se deriva y (b) aplicar una segunda señal a la pluralidad de electrodos de manera que una concentración de analito se determina basándose en la pendiente de lote derivada. Para este sistema, la pluralidad de electrodos de la tira reactiva o biosensor incluye al menos dos electrodos para medir las características físicas y al menos dos otros electrodos para medir la concentración de analito. Por ejemplo, los al menos dos electrodos y los al menos otros dos electrodos están dispuestos en la misma cámara proporcionados sobre el sustrato. Alternativamente, los al menos dos electrodos y los al menos otros dos electrodos están dispuestos en diferentes cámaras proporcionadas sobre el sustrato. Se observa que para algunas realizaciones, todos los electrodos están dispuestos en el mismo plano definido por el sustrato. En particular, en algunas de las realizaciones descritas en el presente documento, un reactivo está dispuesto próximo a los otros al menos dos electrodos y ningún reactivo se dispone sobre al menos dos electrodos. Una característica de nota en este sistema es la capacidad para proporcionar una medición de analito precisa dentro de unos 10 segundos de deposición de una muestra de fluido (que puede ser una muestra fisiológica) en el biosensor como parte de la secuencia de prueba. 40 45 50

Como un ejemplo de un cálculo de analito para la tira 100 (FIG. 3A-3F y sus variantes en las solicitudes de prioridad), se supone en la FIG. 4B que la señal de salida muestreada a 406 para el primer electrodo de trabajo 12 es de aproximadamente 1600 nanoamperios, mientras que la señal de salida en 406 para el segundo electrodo de trabajo 14 es de aproximadamente 1300 nanoamperios y el código de calibración de la tira de ensayo indica que la Intercepción es de unos 500 nanoamperios y la pendiente es alrededor de 18 nanoamperios/mg/dL. La concentración de glucosa G₀ puede a partir de entonces determinarse a partir de la Ecuación 3.3 del siguiente modo: 55

$$G_0 = [(I_E) - \text{Intercepción}] / \text{Pendiente} \quad \text{Ec. 3.3}$$

60 donde

65 I_E es una señal (por ejemplo, corriente proporcional a la concentración de analito), que podría ser la corriente total de todos los electrodos en el biosensor (por ejemplo, de los cinco electrodos en sensor 100, ambos electrodos de trabajo 12 y 14 (donde I_E = I_{we1} + I_{we2} o I_E = 2 * ((I_{we1} + I_{we2})/2)) o de forma alternativa de uno de

los electrodos de trabajo donde $I_E=2* I_{we1}$, o $I_E=2* I_{we2}$;

I_{we1} es la señal (por ejemplo, corriente) medida para el primer electrodo de trabajo en el momento de muestreo conjunto;

I_{we2} es la señal (por ejemplo, corriente) medida para el segundo electrodo de trabajo en el momento de muestreo conjunto;

La pendiente es el valor obtenido a partir de pruebas de calibración de un lote de tiras de prueba de la que proviene esta tira particular.

La intercepción es el valor obtenido a partir de pruebas de calibración de un lote de tiras de prueba del que proviene esta tira particular.

A partir de la Ec. 3.3; $G_0=[(1600 + 1300) 500]/18$ y por lo tanto, $G_0 \sim 133$ mg/dL.

Se hace notar aquí que los ejemplos se han dado en relación con un biosensor 100 que tiene dos electrodos de trabajo (12 y 14 en las FIGS. 3A-3F y sus variantes en las solicitudes de prioridad) de tal manera que las señales medidas de electrodos de trabajo respectivos se han juntado para proporcionar una corriente medida total I_E , resultando la señal de uno solo de los dos electrodos de trabajo que se pueden multiplicar por dos en una variación de la tira de prueba 100 donde sólo hay un electrodo de trabajo (ya sea del electrodo 12 o 14). En lugar de una señal de medida total, un promedio de la señal de cada electrodo de trabajo se puede utilizar como la señal de medición total de IF para las ecuaciones 3,3, 5, 6, 6,1, 7 y 7,1 descritas aquí, y por supuesto, con la modificación apropiada a los coeficientes operacionales (como es conocido por los expertos en la técnica) para dar cuenta de una señal total medida I_E más baja que en comparación con una realización en la que se juntan las señales de medición. Alternativamente, el promedio de las señales medidas se puede multiplicar por dos y se utiliza como I_E en las ecuaciones 3,3, 5, 6, 6,1, 7, y 7,1 sin la necesidad de derivar los coeficientes de funcionamiento como en el ejemplo anterior. Se observa que la concentración de analito aquí no se corrige para cualquier característica física y que ciertos desplazamientos pueden ser proporcionados a los valores de señal I_{we1} y I_{we2} para tener en cuenta errores o retardo de tiempo en el circuito eléctrico del medidor 200. La compensación de temperatura también puede ser utilizada para asegurar que los resultados estén calibrados para una temperatura de referencia tales como por ejemplo la temperatura ambiente de aproximadamente 20 grados Celsius.

Hemos encontrado que la tira de prueba de glucosa existente hecha por LifeScan (comercializada bajo la marca Ultra) tiene variaciones en los transitorios de salida de corriente en función de la concentración de glucosa y hematocrito. Estas variaciones se pueden ver en la Figura 5, en la que al alto nivel de glucosa (502a, 504a, 506a) o nivel medio de glucosa (502b, 504b, 506b) el transitorio de corriente varía claramente como una función del nivel de característica física y al bajo nivel de glucosa (502c, 504c, 506c) el transitorio corriente no varía tan claramente como en el alto contenido de glucosa o la glucosa media como una función del hematocrito. Específicamente, en los niveles altos de glucosa, los transitorios de corriente 502a, 504a, 506a (por 30%, 42% y 55% HCT) mantienen una separación generalmente consistente en la corriente de salida con el tiempo después de que el pico a aproximadamente 1,5 segundos después del inicio de la secuencia de prueba. Del mismo modo, en los niveles de glucosa media, los transitorios de corriente 502b, 504b, y 506b (para 30%, 42% y 55% HCT) mantienen una separación constante en la salida de corriente con el tiempo después de que el pico a aproximadamente 1,5 segundos después del inicio de la secuencia de prueba. En los niveles de glucosa baja, los transitorios de corriente 502c, 504c, y 506C (para 30%, 42% y 55% HCT) generalmente convergen juntos después del pico a aproximadamente 1,5 segundos después del comienzo de la secuencia de prueba.

Basándose en estas observaciones, los solicitantes han encontrado que existe una relación entre los parámetros (por ejemplo, interceptación por lotes o pendiente por lotes) de estas tiras de prueba se probó en el registro, los niveles de glucosa media 502b, 504b, 506b, y los altos niveles con respecto a niveles del 30%, 42% y 55% de hematocrito. En particular, los solicitantes han encontrado que los parámetros de las tiras reactivas (por ejemplo, interceptación por lotes o de lote de pendiente) están relacionados con el nivel de hematocrito a partir del análisis de regresión. Como consecuencia de ello, conociendo la característica física de la muestra y el análisis de regresión para el biosensor, esta relación puede ser explotada para permitir que los parámetros de tira (por ejemplo, Intercepción por lotes o pendiente por lotes) para dar cabida a los diferentes niveles de característica física de manera que se logre mediciones de concentración de glucosa mucho más precisas no disponibles hasta ahora para este tipo de biosensores.

Ahora que puede determinarse una concentración de glucosa (G_0) a partir de la señal de I_E , una descripción de la técnica del solicitante para determinar la característica física IC de la muestra de fluido se proporciona en relación con la Figura 2B. En la FIG. 2B, el sistema 200 (FIGS. 2A y 2B) aplica una primera señal oscilante de entrada de CA (FIG. 2B) en una primera frecuencia (por ejemplo, de aproximadamente 25kilo-Hertz o superior) a por lo menos uno de los electrodos de detección. El sistema está también configurado para medir o detectar una primera señal de salida oscilante EIC, que en particular consiste en medir una primera diferencia de tiempo Δt_1 entre las primeras señales de entrada y salida de oscilación. Al mismo tiempo o durante la superposición de duraciones de tiempo, el sistema también puede aplicar una segunda señal de entrada oscilante CA (no mostrada por razones de brevedad) a una segunda frecuencia (por ejemplo, aproximadamente 100kilo-Hertz a aproximadamente 1 megahercios o más, y preferiblemente de aproximadamente 250 kilo Hertz) a un par de electrodos y luego medir o detectar una segunda señal de salida oscilante, que puede implicar la medición de una segunda diferencial de tiempo Δt_1 (no mostrada)

entre las primeras señales oscilantes de entrada y salida. De estas señales (CA y EIC), el sistema estima una característica física de la muestra de fluido basada en la primera y la segunda diferencia de tiempo Δt_1 , y Δt_2 . La estimación de la característica física puede alcanzarse mediante la aplicación de una ecuación de la forma

$$HCT_{EST} = \frac{(C_1 \Delta t_1 - C_2 \Delta t_2 - C_3)}{m_1}$$

Ec. 4.1

donde

Cada uno de C_1 , C_2 , y C_3 es una constante operacional para la tira reactiva y m_1 representan un parámetro a partir de datos de regresiones.

Los detalles de esta técnica ejemplar pueden encontrarse en la patente provisional de EE.UU. N° de solicitud S.N. SN 61/530.795 Presentada el 2 de septiembre de 2011, titulada, "Hematocrit Corrected Glucose Measurements for Electrochemical Test Strip Using Time Differential of the Signals" con n° de expediente DDI-5124USPSP.

Otra técnica para determinar la característica física puede ser por dos mediciones independientes de la característica física. Esto puede obtenerse mediante la determinación de: (a) la impedancia de la muestra de fluido a una primera frecuencia y (b) el ángulo de fase de la muestra de fluido a una segunda frecuencia sustancialmente más alta que la primera frecuencia. En esta técnica, la muestra de fluido se modela como un circuito que tiene reactancia desconocida y resistencia desconocida. Con este modelo, una impedancia (como se representa por la notación "ZI") para la medición de (a) puede determinarse a partir del voltaje aplicado, el voltaje a través de una resistencia conocida (por ejemplo, la resistencia tira intrínseca), y el voltaje en la impedancia desconocida V_z ; y de manera similar, para la medición (b) el ángulo de fase se puede medir a partir de una diferencia de tiempo entre las señales de entrada y salida de por los expertos en la técnica. Los detalles de esta técnica se muestran y se describen en la solicitud de patente provisional pendiente SN 61/530.808 presentada el 2 de septiembre de 2011 (N° de expediente DDI5215PSP). Otras técnicas adecuadas para la determinación de la característica física de la muestra de fluido también se pueden utilizar tal como, por ejemplo, la Patente de EE.UU. N° 4.919.770, patente de EE.UU. n° 7.972.861, la Publicación de la Solicitud de Patente de EE.UU. N°. 2010/0206749, 2009/0223834, o "Electroic Cell-Substrate Impedance Sensing (ECIS) as a Noninvasive Means to Monitor the Kinetics of Cell Spreading to Artificial Surfaces" por Joachim Wegener, Charles R. Keese, e Ivar Giaever y publicado por Experimental Cell Investigación 259, 158-166 (2000) doi: 10.1006/excr.2000.4919, disponible en línea en <http://www.idealibrary.com>; "Utilization of CA Impedance Measurements for Electrochemical Glucose Sensing Using Glucose Oxidase to Improve Detection Selectivity" por Takuya Kohma, Hidefumi Hasegawa, Daisuke Oyamatsu, y Susumu Kuwabata y publicado por Bull. Chem. Soc. Jpn. Vol. 80, n° 1, 158-165 (2007).

[0073] Otra técnica para determinar la característica física se puede obtener por saber la diferencia de fase (por ejemplo, el ángulo de fase) y la magnitud de la impedancia de la muestra. En un ejemplo, se proporciona la siguiente relación para la estimación de la característica física o impedancia característica de la muestra ("CI"):

$$IC = M^2 * y_1 + M * y_2 + y_3 + P^2 * y_4 + P * y_5$$

Ec. 4,2

donde:

M representa una magnitud Z de una impedancia medida en ohmios;

P representa una diferencia de fase entre las señales de entrada y salida (en grados)

y_1 es aproximadamente $-3,2e-08$ y $\pm 10\%$, 5% o 1% del valor numérico proporcionado aquí (y dependiendo de la frecuencia de la señal de entrada, puede ser cero);

y_2 es aproximadamente $4,1e-03$ y $\pm 10\%$, 5% o 1% del valor numérico proporcionado aquí (y dependiendo de la frecuencia de la señal de entrada, puede ser cero);

y_3 es aproximadamente $-2,5e+01$ y $\pm 10\%$, 5% o 1% del valor numérico proporcionado aquí;

y_4 es aproximadamente $1.5e-01$ y $\pm 10\%$, 5% o 1% del valor numérico proporcionado aquí (y dependiendo de la frecuencia de la señal de entrada, puede ser cero);

y_5 es aproximadamente $5,0$ y $\pm 10\%$, 5% o 1% del valor numérico proporcionado aquí (y dependiendo de la frecuencia de la señal de entrada, puede ser cero);.

Se observa aquí que cuando la frecuencia de la señal CA de entrada es alta (por ejemplo, mayor que 75kHz), entonces los términos paramétricos y_1 y y_2 relativos a la magnitud de la impedancia M puede ser $\pm 200\%$ de los valores ejemplares dados aquí, de tal manera que cada uno de los términos paramétricos puede incluir cero o

incluso un valor negativo. Por otra parte, cuando la frecuencia de la señal de entrada de CA es baja (por ejemplo, inferior a 75 kHz), los términos paramétricos y_4 e y_5 relativos al ángulo de fase P pueden ser $\pm 200\%$ de los valores ejemplares dados aquí, de tal manera que los términos paramétricos pueden incluir cero o incluso un valor negativo. Se observa aquí que una magnitud de H o HCT, tal como se utiliza aquí, es generalmente igual a la magnitud de IC. En una realización ejemplar, H o HCT es igual a IC cuando se usa H o HCT en esta solicitud.

[0075] En otra implementación alternativa, se proporciona la ecuación 4,3. La ecuación 4,3 es la derivación exacta de la relación cuadrática, sin utilizar ángulos de fase como en la Ecuación 4.2.

$$IC = \frac{-y_2 + \sqrt{y_2^2 - (4y_3(y_1 - M))}}{2y_1}$$

Ec. 4.3

donde:

CI es la característica de impedancia [%];

M es la magnitud de la impedancia [Ohmio];

y_1 es aproximadamente $1,2292e1$ y $\pm 10\%$, 5% o 1% del valor numérico proporcionado aquí;

y_2 es aproximadamente $4,3431e2$ y $\pm 10\%$, 5% o 1% del valor numérico proporcionado aquí;

y_3 es aproximadamente $3,5260e4$ y $\pm 10\%$, 5% o 1% del valor numérico proporcionado aquí.

En virtud de los diversos componentes, sistemas y puntos de vista proporcionados en el presente documento, al menos cuatro técnicas para determinar una concentración de analito a partir de una muestra de fluido (que puede ser una muestra fisiológica) (y variaciones de dicho método) se han logrado con mayor precisión que hasta ahora.

Una de las implementaciones de la descripción se puede entender con referencia a la Figura 6 y en particular el módulo de sistema 600. En el módulo de sistema 600, se supone que un usuario ha depositado una muestra de fluido en el módulo 602 y se ha detectado una señal de salida suficiente (Figura 43) para iniciar el temporizador de secuencia de prueba T_N . En el módulo 604, el sistema (Fig. 2B) acciona una señal para medir o muestrear las señales de salida I_E de al menos uno de los electrodos de trabajo (12 y 14) en cualquiera de una pluralidad de puntos de tiempo o posiciones $T_1, T_2, T_3, \dots T_N$. Como puede verse en la Fig. 4B, las posiciones de tiempo pueden ser cualquier punto o intervalo de tiempo en la secuencia de ensayo T_S . Por ejemplo, la posición de tiempo en la que se mide la señal de salida puede ser una única posición de tiempo $T_{1,5}$ a 1,5 segundos o un intervalo 408 (por ejemplo, intervalo~10 milisegundos o m[as dependiendo de la tasa de muestreo del sistema) solapando la posición temporal $T_{2,8}$, próxima a 2,8 segundos.

Volviendo a la Figura 6, al mismo tiempo, después o incluso antes del impulso de la señal en el módulo 604, el sistema puede también aplicar otra señal para medir la característica física **CI** de la muestra en el módulo 606. La señal CI se proporciona a un Generador Paramétrico de Biosensor 608, el cual podría ser una tabla de consulta o una matriz configurada para proporcionar un nuevo parámetro del biosensor, el cual puede ser una nueva pendiente de lote o una interceptación de lote para el biosensor 100. La producción del generador 608 se proporciona a un módulo de cálculo 610, junto con la señal de producción I_E medida un una de una pluralidad de posiciones temporales predeterminadas. El módulo de cálculo 610 está configurado para proporcionar una primera concentración de analito para el anunciador 612 para informar al usuario del primer resultado de analito.

Para el módulo de generador 608, el sistema puede utilizar la siguiente Tabla 1 ejemplar. En la Tabla 1, la característica de impedancia de la muestra, la cual en este caso se designa como hematocrito porcentual estimado se correlaciona a un nuevo factor x_1 paramétrico de biosensor (relacionado a pendiente de lote) en base al análisis de regresión histórica de lotes del biosensor.

Tabla 1A		CI~hematocritos estimados ;											
Factor P x_1	24%	27	30	33	36	39	42	45	48	51	54	57	60%
		0.92	0.91	0.89	0.88	0.87	0.86	0.85	0.83	0.82	0.82	0.8	0.78

Una vez que se utiliza la versión alternativa de CI en la Ecuación 4,3, no hay necesidad de utilizar CI como se expresó en % en la Tabla 1A. Esto es, se puede sustituir CI para la magnitud de impedancia IZI expresada en Ohmio. Esto elimina el cálculo de CI en el sistema o medidor (lo cual ahorra espacio de codificación y tiempo de cálculo, permitiendo por tanto medidores de coste más bajos para gestionar la tarea correspondiente). En este caso, la Tabla 1A puede modificarse en la Tabla 1B:

Tabla 1B	Magnitud de impedancia de característica física o IZI en ohmios												
Factor P x1	31900	32500	33300	34300	35600	37000	38700	40600	42700	45100	47700	50400	53500
	0.92	0.91	0.89	0.88	0.87	0.86	0.85	0.83	0.82	0.82	0.8	0.78	0.77

El módulo de cálculo 610, por otra parte, está configurado para usar la Ecuación 5 de la forma:

$$G_1 = \left[\frac{I_E - P1}{P2 * x_1} \right] \text{ Ecuaciónn (5)}$$

Donde G_1 representa una primera concentración de analito;

I_E representa una señal de salida total (por ejemplo, corriente) de al menos un electrodo medido a una de la pluralidad de posiciones de tiempo predeterminadas $T_1, T_2, T_3, \dots T_N$ ~intervalo de secuencia de prueba (donde $T_1 \sim 1,0$ seg., $T_2 \sim 1,01$ seg., $T_3 \sim 1,02$ seg.);

$P1$ representa un parámetro de intercepción del biosensor;

$P2$ representa un parámetro de pendiente del biosensor; y

x_1 representa un primer factor paramétrico del bioensensor basado en la característica física de la muestra (en la Tabla 1A o 1B).

En la Ecuación 5, para las realizaciones particulares descritas en la presente memoria, P1 es aproximadamente 475 nanoamperios y P2 es de aproximadamente 9,5 nanoamperios/(mg/dL).

Se cree que mientras que los resultados proporcionados por los módulos 606, 608 y 610 son más exactos que la técnica existente, todavía se pueden obtener mejoras en la precisión. Específicamente, los inventores han proporcionado una segunda técnica alternativa, mostrada aquí en la Figura 6 como módulos 602, 604, 606, 614, 616 y 618. Tal como los módulos 604 y 606 se describieron anteriormente por proporcionar la señal de salida I_E y la señal característica física CI, estos módulos no necesitan ser mencionados en la segunda técnica.

En el módulo 614, el sistema obtiene una concentración estimada de analito (G_{EST}) en base a la señal de salida medida en una de las posiciones de tiempo predeterminadas (por ejemplo, a 2,5 segundos). La concentración estimada de analito (G_{EST}) se utiliza junto con la señal de concentración física CI para el módulo 616 para generar un segundo factor paramétrico biosensor x_2 . El factor paramétrico x_2 se basa tanto en la característica física CI como en el analito estimado G_{EST} para llegar a un factor de multiplicación del parámetro de biosensor existente (por ejemplo, el parámetro que es pendiente o intercepto) en la ecuación 3,3.

El factor paramétrico biosensor x_2 se determina por análisis de regresión histórica de los biosensores descritos en este documento. Como tal, una ecuación de ajuste de curva, una matriz o una tabla de consulta se pueden utilizar para que el módulo 616 genere el factor paramétrico biosensor necesario x_2 . Para facilitar el cálculo, se utiliza una tabla de consulta para reducir la carga computacional en el Procesador 300. Una tabla de consulta ejemplar se muestra aquí en la Tabla 2:

Tabla 2A: Factor paramétrico de biosensor x_2 en base a la característica física y G_{EST}

		Hematocrito estimado CI~ [%]												
		24	27	30	33	36	39	42	45	48	51	54	57	60
Estimación de glucosa (G_{EST}) [mg/dL]	25	0.73	0.73	0.73	0.73	0.73	0.73	0.73	0.73	0.73	0.73	0.73	0.73	0.73
	50	0.97	0.96	0.95	0.93	0.92	0.90	0.89	0.87	0.85	0.83	0.82	0.80	0.78
	75	1.09	1.07	1.05	1.03	1.01	0.99	0.96	0.93	0.91	0.88	0.85	0.82	0.78
	100	1.13	1.11	1.09	1.07	1.04	1.02	0.99	0.96	0.93	0.89	0.86	0.82	0.78
	125	1.15	1.13	1.11	1.09	1.06	1.03	1.00	0.97	0.93	0.90	0.86	0.82	0.78
	150	1.17	1.15	1.12	1.10	1.07	1.04	1.01	0.97	0.94	0.90	0.86	0.82	0.78
	175	1.17	1.15	1.13	1.10	1.07	1.04	1.01	0.98	0.94	0.91	0.87	0.82	0.78
	200	1.18	1.16	1.13	1.11	1.08	1.05	1.02	0.98	0.94	0.91	0.87	0.82	0.78
	225	1.18	1.16	1.14	1.11	1.08	1.05	1.02	0.98	0.95	0.91	0.87	0.82	0.78
	250	1.19	1.16	1.14	1.11	1.08	1.05	1.02	0.98	0.95	0.91	0.87	0.82	0.78
	275	1.19	1.17	1.14	1.11	1.08	1.05	1.02	0.98	0.95	0.91	0.87	0.82	0.78
	300	1.19	1.17	1.14	1.11	1.09	1.05	1.02	0.99	0.95	0.91	0.87	0.82	0.78
	325	1.19	1.17	1.14	1.12	1.09	1.05	1.02	0.99	0.95	0.91	0.87	0.82	0.78
	350	1.19	1.17	1.14	1.12	1.09	1.06	1.02	0.99	0.95	0.91	0.87	0.82	0.78
	375	1.19	1.17	1.14	1.12	1.09	1.06	1.02	0.99	0.95	0.91	0.87	0.82	0.78
	400	1.19	1.17	1.15	1.12	1.09	1.06	1.02	0.99	0.95	0.91	0.87	0.82	0.78
	425	1.19	1.17	1.15	1.12	1.09	1.06	1.02	0.99	0.95	0.91	0.87	0.82	0.78
	450	1.19	1.17	1.15	1.12	1.09	1.06	1.02	0.99	0.95	0.91	0.87	0.82	0.78
	475	1.20	1.17	1.15	1.12	1.09	1.06	1.02	0.99	0.95	0.91	0.87	0.82	0.78
500	1.20	1.17	1.15	1.12	1.09	1.06	1.02	0.99	0.95	0.91	0.87	0.82	0.78	
525	1.20	1.17	1.15	1.12	1.09	1.06	1.02	0.99	0.95	0.91	0.87	0.82	0.78	
550	1.20	1.17	1.15	1.12	1.09	1.06	1.02	0.99	0.95	0.91	0.87	0.82	0.78	
575	1.20	1.17	1.15	1.12	1.09	1.06	1.02	0.99	0.95	0.91	0.87	0.82	0.78	
600	1.20	1.17	1.15	1.12	1.09	1.06	1.02	0.99	0.95	0.91	0.87	0.82	0.78	

Similar al caso de la Tabla 1A, si se utiliza la versión alternativa de CI en la Ecuación 4.3, no es necesario utilizar CI como se expresó en % en la Tabla 2A. Es decir, se puede sustituir CI por la magnitud de la impedancia Z expresada en Ohmio. Esto elimina el cálculo de CI en el sistema o medidor (lo que ahorra espacio de código y tiempo de cálculo, por lo tanto, permitiendo que medidores de menor coste hagan frente mejor a la tarea correspondiente). En este caso, la Tabla 2A puede modificarse en la Tabla 2B:

Tabla 2B: Factor paramétrico biosensor X₂ en base en las características físicas y G_{est}

		Magnitud de impedancia característica física o IZI en ohmios												
		31900	32500	33300	34300	35600	37000	38700	40600	42700	45100	47700	50400	53500
Estimación de glucosa (G _{EST}) [mg/dL]	25	0.73	0.73	0.73	0.73	0.73	0.73	0.73	0.73	0.73	0.73	0.73	0.73	0.73
	50	0.97	0.96	0.95	0.93	0.92	0.90	0.89	0.87	0.85	0.83	0.82	0.80	0.78
	75	1.09	1.07	1.05	1.03	1.01	0.99	0.96	0.93	0.91	0.88	0.85	0.82	0.78
	100	1.13	1.11	1.09	1.07	1.04	1.02	0.99	0.96	0.93	0.89	0.86	0.82	0.78
	125	1.15	1.13	1.11	1.09	1.06	1.03	1.00	0.97	0.93	0.90	0.86	0.82	0.78
	150	1.17	1.15	1.12	1.10	1.07	1.04	1.01	0.97	0.94	0.90	0.86	0.82	0.78
	175	1.17	1.15	1.13	1.10	1.07	1.04	1.01	0.98	0.94	0.91	0.87	0.82	0.78
	200	1.18	1.16	1.13	1.11	1.08	1.05	1.02	0.98	0.94	0.91	0.87	0.82	0.78
	225	1.18	1.16	1.14	1.11	1.08	1.05	1.02	0.98	0.95	0.91	0.87	0.82	0.78
	250	1.19	1.16	1.14	1.11	1.08	1.05	1.02	0.98	0.95	0.91	0.87	0.82	0.78
	275	1.19	1.17	1.14	1.11	1.08	1.05	1.02	0.98	0.95	0.91	0.87	0.82	0.78
	300	1.19	1.17	1.14	1.11	1.09	1.05	1.02	0.99	0.95	0.91	0.87	0.82	0.78
	325	1.19	1.17	1.14	1.12	1.09	1.05	1.02	0.99	0.95	0.91	0.87	0.82	0.78
	350	1.19	1.17	1.14	1.12	1.09	1.06	1.02	0.99	0.95	0.91	0.87	0.82	0.78
	375	1.19	1.17	1.14	1.12	1.09	1.06	1.02	0.99	0.95	0.91	0.87	0.82	0.78
	400	1.19	1.17	1.15	1.12	1.09	1.06	1.02	0.99	0.95	0.91	0.87	0.82	0.78
	425	1.19	1.17	1.15	1.12	1.09	1.06	1.02	0.99	0.95	0.91	0.87	0.82	0.78
	450	1.19	1.17	1.15	1.12	1.09	1.06	1.02	0.99	0.95	0.91	0.87	0.82	0.78
	475	1.20	1.17	1.15	1.12	1.09	1.06	1.02	0.99	0.95	0.91	0.87	0.82	0.78
	500	1.20	1.17	1.15	1.12	1.09	1.06	1.02	0.99	0.95	0.91	0.87	0.82	0.78
525	1.20	1.17	1.15	1.12	1.09	1.06	1.02	0.99	0.95	0.91	0.87	0.82	0.78	
550	1.20	1.17	1.15	1.12	1.09	1.06	1.02	0.99	0.95	0.91	0.87	0.82	0.78	
575	1.20	1.17	1.15	1.12	1.09	1.06	1.02	0.99	0.95	0.91	0.87	0.82	0.78	
600	1.20	1.17	1.15	1.12	1.09	1.06	1.02	0.99	0.95	0.91	0.87	0.82	0.78	

Como es bien conocido para los expertos en la técnica, donde la estimación de la glucosa no coincide con la mesa, una interpolación puede ser utilizada entre los datos proporcionados en todas las tablas descritas en el presente documento.

Con referencia de nuevo a la Figura 6, el módulo 618 utiliza tanto el factor paramétrico de X₂ (en la Tabla 2A o 2B) y la señal de salida medida o muestreada para calcular una segunda concentración de analito G₂. El módulo 618 está configurado para utilizar la ecuación 6 de la forma:

$$G_2 = \left[\frac{I_E - P1}{P2 * x_2} \right] \quad \text{Ecuación (6)}$$

5 donde G_1 representa una primera concentración de analito;
 I_E representa una señal de salida total (por ejemplo, corriente) a partir de al menos un electrodo de medida
a una de la pluralidad de posiciones predeterminadas de tiempo T_1, T_2, T_3 -intervalo de secuencia de
ensayo T_N (donde $T_1 \sim 1,0$ seg., $T_2 \sim 1,01$ seg, $T_3 \sim 1,02$ seg);
10 $P1$ representa un parámetro de intersección de biosensor;
 $P2$ representa un parámetro de la pendiente de biosensor, en el que $P2$ es de aproximadamente 9,5
nanoamperios/(mg/dL); y
 x^2 representa un segundo factor paramétrico de biosensor basado en la característica física de la muestra y
de la concentración de analito estimada G_{EST}

15 **dónde:**

$$G_{EST} = \left[\frac{I_E - P1}{P2} \right]$$

Ecuación (6,1)

25 I_E representa una señal de salida total (por ejemplo, corriente) del biosensor medido a uno u otro
de la pluralidad de posiciones predeterminadas de tiempo $T_1, T_2, T_3, \dots T_N$ - intervalo de secuencia
prueba (donde $T_1 \sim 1.0$ seg., $T_2 \sim 1.01$ seg., $T_3 \sim 1.02$ seg);
30 $P1$ representa un parámetro de intersección del biosensor y
 $P2$ representa un parámetro de la pendiente del biosensor.

En las realizaciones particulares de las tiras descritas en este documento y las Aplicaciones de Prioridad, la posición
de tiempo para ambas ecuaciones 6 y 6,1 es de aproximadamente 5 segundos desde el inicio de la secuencia de
prueba, donde $P1$ es de aproximadamente 475 nanoamperios y $P2$ es de aproximadamente 9,5
35 nanoamperios/(mg/dL).

Una vez que el módulo 618 ha obtenido la segunda concentración de analito $G2$, el módulo de anunciador 620
puede proporcionar el resultado al usuario.

40 En una tercera alternativa, que se muestra aquí en relación a los módulos 602, 604, 606, 608, 610, 622, 624, y 626,
se cree que esta tercera técnica podría producir mayores mejoras en comparación con la primera y la segunda
técnica.

Al haberse descrito los módulos 602, 604, 606, 608, y 610 anteriormente, estos módulos no necesitan ser
45 mencionados en la tercera técnica. Con referencia a la Figura 6, el módulo 622 está configurado para recibir tanto el
primer resultado de la concentración de analito $G1$ desde el módulo 610 y la característica física del módulo 606 de
modo que un tercer factor X^3 paramétrico puede ser generado. Tal como en el módulo 616, una tabla de búsqueda,
tal como, por ejemplo, la Tabla 3 puede utilizarse, sin embargo, los inventores no pretenden limitarse a una tabla de
búsqueda descrita en este documento. En la Tabla 3A, el sistema puede obtener el factor requerido mediante la
50 correlación de la característica física para la concentración de analito $G1$. Por ejemplo, cuando la primera
concentración de analito es 225 mg/dL y el hematocrito estimado es de aproximadamente el 57%, el factor de
paramétrico de X^3 se determina para ser 0,82 de la Tabla 3A.

55
60
65

Tabla 3A: Factor paramétrica de biosensor x_3 basado en característica física CI y G_1

		Hematocrito estimado CI~ [%]												
		24	27	30	33	36	39	42	45	48	51	54	57	60
G_1 [mg/dl]	25	0.73	0.73	0.73	0.73	0.73	0.73	0.73	0.73	0.73	0.73	0.73	0.73	0.73
	50	0.97	0.96	0.95	0.93	0.92	0.90	0.89	0.87	0.85	0.83	0.82	0.80	0.78
	75	1.09	1.07	1.05	1.03	1.01	0.99	0.96	0.93	0.91	0.88	0.85	0.82	0.78
	100	1.13	1.11	1.09	1.07	1.04	1.02	0.99	0.96	0.93	0.89	0.86	0.82	0.78
	125	1.15	1.13	1.11	1.09	1.06	1.03	1.00	0.97	0.93	0.90	0.86	0.82	0.78
	150	1.17	1.15	1.12	1.10	1.07	1.04	1.01	0.97	0.94	0.90	0.86	0.82	0.78
	175	1.17	1.15	1.13	1.10	1.07	1.04	1.01	0.98	0.94	0.91	0.87	0.82	0.78
	200	1.18	1.16	1.13	1.11	1.08	1.05	1.02	0.98	0.94	0.91	0.87	0.82	0.78
	225	1.18	1.16	1.14	1.11	1.08	1.05	1.02	0.98	0.95	0.91	0.87	0.82	0.78
	250	1.19	1.16	1.14	1.11	1.08	1.05	1.02	0.98	0.95	0.91	0.87	0.82	0.78
	275	1.19	1.17	1.14	1.11	1.08	1.05	1.02	0.98	0.95	0.91	0.87	0.82	0.78
	300	1.19	1.17	1.14	1.11	1.09	1.05	1.02	0.99	0.95	0.91	0.87	0.82	0.78
	325	1.19	1.17	1.14	1.12	1.09	1.05	1.02	0.99	0.95	0.91	0.87	0.82	0.78
	350	1.19	1.17	1.14	1.12	1.09	1.06	1.02	0.99	0.95	0.91	0.87	0.82	0.78
	375	1.19	1.17	1.14	1.12	1.09	1.06	1.02	0.99	0.95	0.91	0.87	0.82	0.78
	400	1.19	1.17	1.15	1.12	1.09	1.06	1.02	0.99	0.95	0.91	0.87	0.82	0.78
	425	1.19	1.17	1.15	1.12	1.09	1.06	1.02	0.99	0.95	0.91	0.87	0.82	0.78
450	1.19	1.17	1.15	1.12	1.09	1.06	1.02	0.99	0.95	0.91	0.87	0.82	0.78	
475	1.20	1.17	1.15	1.12	1.09	1.06	1.02	0.99	0.95	0.91	0.87	0.82	0.78	
500	1.20	1.17	1.15	1.12	1.09	1.06	1.02	0.99	0.95	0.91	0.87	0.82	0.78	

Tabla 3A: Factor paramétrica de biosensor x_3 basado en característica física CI y G_1

		Hematocrito estimado CI~ [%]												
		24	27	30	33	36	39	42	45	48	51	54	57	60
	525	1.20	1.17	1.15	1.12	1.09	1.06	1.02	0.99	0.95	0.91	0.87	0.82	0.78
	550	1.20	1.17	1.15	1.12	1.09	1.06	1.02	0.99	0.95	0.91	0.87	0.82	0.78
	575	1.20	1.17	1.15	1.12	1.09	1.06	1.02	0.99	0.95	0.91	0.87	0.82	0.78
	600	1.20	1.17	1.15	1.12	1.09	1.06	1.02	0.99	0.95	0.91	0.87	0.82	0.78

Al igual que en el caso de la Tabla 2A, si se utiliza la versión alternativa de CI en la ecuación 4,3, no habrá necesidad de usar CI como se expresó e n% en el Tabla 3A. Es decir, se puede sustituir CI por la magnitud de la impedancia IZI expresada en Ohmios. Esto elimina el cálculo de CI en el sistema o metros (lo que ahorra espacio de código y cálculo de tiempo, permitiendo por lo tanto, que los medidores de menor costo hagan frente mejor a la tarea en cuestión). En este caso, la tabla 3A se puede modificar en la Tabla 3B:

5
10
15
20
25
30
35

Tabla 3B: Factor paramétrico de biosensor X^3 en base a las características físicas y G_1

		Magnitud de impedancia de característica física o IZI en Ohmios												
		31900	32500	33300	34300	35600	37000	38700	40600	42700	45100	47700	50400	53500
G_1 [mg/dL]	25	0.73	0.73	0.73	0.73	0.73	0.73	0.73	0.73	0.73	0.73	0.73	0.73	0.73
	50	0.97	0.96	0.95	0.93	0.92	0.90	0.89	0.87	0.85	0.83	0.82	0.80	0.78
	75	1.09	1.07	1.05	1.03	1.01	0.99	0.96	0.93	0.91	0.88	0.85	0.82	0.78
	100	1.13	1.11	1.09	1.07	1.04	1.02	0.99	0.96	0.93	0.89	0.86	0.82	0.78
	125	1.15	1.13	1.11	1.09	1.06	1.03	1.00	0.97	0.93	0.90	0.86	0.82	0.78
	150	1.17	1.15	1.12	1.10	1.07	1.04	1.01	0.97	0.94	0.90	0.86	0.82	0.78
	175	1.17	1.15	1.13	1.10	1.07	1.04	1.01	0.98	0.94	0.91	0.87	0.82	0.78
	200	1.18	1.16	1.13	1.11	1.08	1.05	1.02	0.98	0.94	0.91	0.87	0.82	0.78
	225	1.18	1.16	1.14	1.11	1.08	1.05	1.02	0.98	0.95	0.91	0.87	0.82	0.78
	250	1.19	1.16	1.14	1.11	1.08	1.05	1.02	0.98	0.95	0.91	0.87	0.82	0.78
	275	1.19	1.17	1.14	1.11	1.08	1.05	1.02	0.98	0.95	0.91	0.87	0.82	0.78
	300	1.19	1.17	1.14	1.11	1.09	1.05	1.02	0.99	0.95	0.91	0.87	0.82	0.78
	325	1.19	1.17	1.14	1.12	1.09	1.05	1.02	0.99	0.95	0.91	0.87	0.82	0.78
	350	1.19	1.17	1.14	1.12	1.09	1.06	1.02	0.99	0.95	0.91	0.87	0.82	0.78
375	1.19	1.17	1.14	1.12	1.09	1.06	1.02	0.99	0.95	0.91	0.87	0.82	0.78	

40
45
50
55
60

Tabla 3B: Factor paramétrico de biosensor X^3 en base a las características físicas y G_1

		Magnitud de impedancia de característica física o IZI en Ohmios												
		31900	32500	33300	34300	35600	37000	38700	40600	42700	45100	47700	50400	53500
G_1 [mg/dL]	400	1.19	1.17	1.15	1.12	1.09	1.06	1.02	0.99	0.95	0.91	0.87	0.82	0.78
	425	1.19	1.17	1.15	1.12	1.09	1.06	1.02	0.99	0.95	0.91	0.87	0.82	0.78
	450	1.19	1.17	1.15	1.12	1.09	1.06	1.02	0.99	0.95	0.91	0.87	0.82	0.78
	475	1.20	1.17	1.15	1.12	1.09	1.06	1.02	0.99	0.95	0.91	0.87	0.82	0.78
	500	1.20	1.17	1.15	1.12	1.09	1.06	1.02	0.99	0.95	0.91	0.87	0.82	0.78
	525	1.20	1.17	1.15	1.12	1.09	1.06	1.02	0.99	0.95	0.91	0.87	0.82	0.78
	550	1.20	1.17	1.15	1.12	1.09	1.06	1.02	0.99	0.95	0.91	0.87	0.82	0.78
	575	1.20	1.17	1.15	1.12	1.09	1.06	1.02	0.99	0.95	0.91	0.87	0.82	0.78
	600	1.20	1.17	1.15	1.12	1.09	1.06	1.02	0.99	0.95	0.91	0.87	0.82	0.78

[0095] El factor de x_3 (en cualquier Tabla 3A o 3B) se utiliza entonces en la ecuación 7 como parte del paso 716 para obtener una tercera concentración de analito G_3 .

65

$$G_3 = \left[\frac{I_E - P1}{P2 * x_3} \right]$$

Ecuación (7)

donde G_3 representa una primera concentración de analito;

I_E representa una señal de salida total (por ejemplo, corriente) del biosensor medido a una de la pluralidad de posiciones predeterminadas de tiempo $T_1, T_2, T_3, \dots T_N$ ~intervalo de secuencia de ensayo (donde $T_1 \sim 1,0$ seg., $T_2 \sim 1,01$ seg., $T_3 \sim 1,02$ segs.);

$P1$ representa un parámetro de intersección del biosensor;

$P2$ representa un parámetro de la pendiente del biosensor; y

x_3 representa un tercer factor paramétrico de biosensor basado en la característica física de la muestra y una primera concentración de analito G_1 .

En la Ecuación 7, para las realizaciones particulares descritas en el presente documento, $P1$ es de aproximadamente 475 nanoamperios y $P2$ es de aproximadamente 9,5 nanoamperios/(mg/dl).

En virtud de la descripción proporcionada en el presente documento, un método de obtención la concentración de analito precisa se ha alcanzado por los solicitantes. El método se puede conseguir por: aplicar una señal a la muestra para determinar una característica física de la muestra en el paso 606; conducir otra señal a la muestra para causar una transformación física de la muestra; medir al menos una señal de salida de la muestra en el paso 604; obtener una concentración de analito estimada (G_{EST}) de la señal de al menos una salida (I_E) en una de una pluralidad de posiciones de tiempo predeterminados (T_{PRED} siendo al menos uno de $T_1, T_2, T_3 \dots T_N$) desde el inicio de la secuencia de prueba y al menos un parámetro predeterminado del biosensor ($P1$ o $P2$) en el paso 614; la generación de un primer factor paramétrico (x_1) del biosensor basado en la característica física (CI) de la muestra en el paso 608; el cálculo en el paso 610 una primera concentración de analito basada en el primer factor paramétrico (x_1) del biosensor y al menos una señal de salida (I_E) medida a una de la pluralidad de posiciones de tiempo predeterminados (T_{PRED}) desde el inicio de la secuencia de prueba; la generación de un segundo factor paramétrico (x_2) del biosensor basado en la concentración de analito estimada (G_{EST}) y la característica física (CI) de la muestra (95) en el paso 616; el cálculo de una segunda concentración de analito (G_2) basada en el segundo factor paramétrico (x_2) del biosensor y al menos una señal de salida (I_E) medida a una de la pluralidad de posiciones de tiempo predeterminadas (T_{PRED}) desde el inicio de la secuencia de prueba en el paso 618; la generación de un tercer factor paramétrico (x_3) del biosensor basado en la primera concentración de analito (G_1) y la característica física CI en el paso 622; el cálculo de una tercera concentración analito (G_3), basada en el tercer factor paramétrico del biosensor (x_3) y al menos una señal de salida (I_E), medido en una de la pluralidad de posiciones de tiempo predeterminados (T_{PRED}) desde el inicio de la secuencia de prueba en el paso 624; y que anuncian al menos una de las primeras, segundas y terceras concentraciones de analito (G_1, G_2, G_3) en el paso 626.

La Figura 7 es un ejemplo de referencia que ilustra una variación de la segunda técnica (módulos 602, 604, 606, 614, 616, 618 y 620 en la Figura 6). En esta técnica, se supone que el usuario ha activado la biosensor (por ejemplo, la inserción de la tira en el conector del puerto del medidor). En el paso 702, una muestra se deposita sobre el biosensor mientras se aplica un voltaje (FIG. 4A). A medida que la muestra de orina en los electrodos, se genera una señal de salida de un electrodo de trabajo (FIG. 4B). Una vez que la señal de salida se eleva por encima de cero, el sistema asume que una prueba está en curso e inicia la secuencia de prueba en el paso 704. Se hace notar que durante la aplicación de la muestra, antes o después de la iniciación de la secuencia de prueba, el sistema puede aplicar una señal CA a la muestra para medir o estimar la característica física de la muestra en el paso 706. En el paso 708, un temporizador puede iniciarse aproximadamente al mismo tiempo que en la etapa 704 para asegurar que las señales de salida de los electrodos de trabajo se muestrean a las apropiadas posiciones de tiempo durante el intervalo de prueba T . En la etapa 710, otra señal puede ser conducida en la muestra para medir las señales de salida de los electrodos de trabajo (por ejemplo, señal de salida en forma de nanoamperios). Una concentración estimada de analito se deriva, en la etapa 712 mediante la medición de la señal de salida en las posiciones de tiempo apropiadas de una de las posiciones de tiempo en el intervalo de prueba T en conjunción con la ecuación 6.1. En la referencia preferida ejemplar, la posición de tiempo para derivar la concentración estimada de analito es un punto de tiempo de alrededor de 2,5 segundos o aproximadamente 5 segundos y cualquier intervalo de tiempo adecuado solapando cada uno de estos puntos de tiempo se pueden utilizar y los valores para $P1$ (es decir, el origen) es de unos 792 nanoamperios y $P2$ (es decir, la pendiente) es de aproximadamente 10,08nA/(mg/dL) en la Ecuación 6.1. En la etapa 714, tanto la característica física CI y la concentración estimada de analito pueden utilizarse por el sistema para determinar un nuevo parámetro biosensor para el biosensor $P2_{NUEVO}$. Este parámetro $P2_{NUEVO}$ puede generarse por análisis de regresión del biosensor, como se señaló anteriormente y obtenerse por ajuste de curvas, una matriz o una tabla de búsqueda. Para la reducción de la carga computacional en el procesador 300, una tabla de consulta tal como la Tabla 4 puede ser utilizada.

Tabla 4: Parámetro de biosensor P2_{NUEVO} en base a la característica física CI y G_{EST}

		Hematocrito estimado CI~ [%]							
		25	30	35	40	45	50	55	60
Estimación de glucosa (G _{EST}) [mg/dL]	25	0.105	0.105	0.105	0.105	0.105	0.105	0.105	0.105
	50	0.105	0.105	0.105	0.105	0.105	0.105	0.105	0.105
	100	0.12	0.115	0.110	0.105	0.100	0.095	0.09	0.085
	150	0.12	0.115	0.110	0.105	0.100	0.095	0.09	0.085
	200	0.12	0.115	0.110	0.105	0.100	0.095	0.09	0.085
	250	0.12	0.115	0.110	0.105	0.100	0.095	0.09	0.085
	300	0.12	0.115	0.110	0.105	0.100	0.095	0.09	0.085
	350	0.12	0.115	0.110	0.105	0.100	0.095	0.09	0.085
	400	0.12	0.115	0.110	0.105	0.100	0.095	0.09	0.085
	450	0.12	0.115	0.110	0.105	0.100	0.095	0.09	0.085
	500	0.12	0.115	0.110	0.105	0.100	0.095	0.09	0.085
	550	0.12	0.115	0.110	0.105	0.100	0.095	0.09	0.085
	600	0.12	0.115	0.110	0.105	0.100	0.095	0.09	0.085

Una vez que el sistema ha obtenido el nuevo parámetro biosensor o P2_{Nuevo}, un cálculo se puede hacer para la concentración de analito G_{2A} utilizando este parámetro P2_{Nuevo}, tal como se utiliza con la ecuación 7:

$$G_{2A} = \left[\frac{I_E - P1}{P2_{NEW}} \right] \text{ Ecuación (7)}$$

donde G_{2A} representa una segunda concentración de analito;
 I_E representa una señal de salida total (por ejemplo, corriente) del biosensor medido a una de la pluralidad de posiciones de tiempo predeterminadas;
 P1 representa un parámetro de intersección del biosensor;
 P1_{NUEVO} representa un parámetro de la pendiente del biosensor basado en la concentración de analito estimado G_{EST} y la característica física CI
donde:

$$G_{EST} = \left[\frac{I_E - P1}{P2} \right] \text{ Ecuación (7,1)}$$

I_E representa una señal de salida total (por ejemplo, corriente) del biosensor medido a una u otra de la pluralidad de posiciones de tiempo predeterminadas;
 P1 representa un parámetro de intersección del biosensor y
 P2 representa un parámetro de la pendiente del biosensor.

En el ejemplo de referencia particular descrito en el presente documento, P1 para la Ecuación 7 es de aproximadamente 400 nanoamperios; la señal I se mide a alrededor de 5 segundos; P1 para la ecuación 7,1 es de

aproximadamente 792 nanoamperios; P2 para la ecuación 7,1 es de aproximadamente 10,1 Nal (mg/dL) y la señal I se mide o se muestrea a alrededor de 2,5 segundos para la Ecuación 7,1.

Se observa que con respecto a las nuevas técnicas descritas anteriormente, en lugar de la estimación de la concentración de analito en las Tablas 2-3, una señal de medida en el tiempo predeterminado (por ejemplo, alrededor de 2,5 segundos o 5 segundos) podría ser utilizado. Esto es debido al hecho de que la estimación de analito en estas tablas son los resultados de las señales medidas y como tal, cuando la estimación se realiza multiplicando y dividiendo con los factores paramétricos de biosensor de P1 y P2. Como tal, la señal medida se puede utilizar con su valor en bruto en las tablas en lugar de manipulaciones matemáticas adicionales con factores de P1 y P2 para la estimación de dichas tablas.

Para comprobar las mejoras obtenidas por los inventores, las pruebas se llevaron a cabo para varios lotes de 10 tiras para un total de 13234 tiras para el biosensor con la técnica conocida en comparación con nuestras técnicas primera a tercera. Los resultados se resumen en la Tabla 5.

Tabla 5: Resultados por lote

Resultado:	Técnica conocida		Primera técnica - G ₁		Segunda técnica - G ₂		Tercera técnica - G ₃	
Lote	% de muestras dentro		% de muestras dentro		% de muestras dentro		% de muestras dentro	
	<100mg/dL	≥100mg/dL	<100mg/dL	≥100mg/dL	<100mg/dL	≥100mg/dL	<100mg/dL	≥100mg/dL
	±15mg/dL	±15%	±15mg/dL	±15%	±15mg/dL	±15%	±15mg/dL	±15%
1	100	61.4	100	87.4	99.6	94.9	100	94.7
2	98.5	59.7	98.9	77.5	98.9	92.6	98.9	92.3
3	99.2	72.6	99.5	89.8	100	98.1	99.7	98.3
4	99.7	67.5	99.3	84.3	99	98.2	99.5	98.2
5	90	64	97.2	87.8	99	95.6	98.9	95.5
6	87.9	68.4	96.5	94.3	99.1	91.9	99.2	91.8
7	89	69.8	93.7	92.5	98.8	86.8	99	86.7
8	92.7	58.4	97.8	83.4	96.5	95.9	96.3	95.8
9	91	63.7	99.1	85.8	98.4	96	99.1	95.9
10	93.9	66.5	98.9	91.6	99.8	98.8	99.8	98.9
11	82.3	61.8	94.7	94.8	99.2	95.5	99.2	95.1
12	90	69.4	96	86.7	95.3	96.7	95.3	97
13	87.4	66.1	97	87	97	96.1	97	96.4
14	82.9	61.8	95	93.2	98.3	97	98.3	96.8

Se observa que la cuantificación de la mejora se puede demostrar por el "sesgo" en los diferentes niveles de hematocrito. El sesgo, que es una estimación del error relativo en la medición de glucosa, se calculó para cada concentración de glucosa determinada con el método descrito en este ejemplo. El sesgo para cada concentración de glucosa se determinó con ecuaciones de la forma:

$$\text{Sesgo}_{\text{abs}} = G_{\text{calculado}} - G_{\text{referencia}} \text{ para } G_{\text{referencia}} \text{ menos de } 100 \text{ mg/dL de glucosa y}$$

$$\text{Sesgo}_{\%} \text{ para } \frac{G_{\text{calculado}} - G_{\text{referencia}}}{G_{\text{referencia}}} \text{ para } G_{\text{referencia}} \text{ mayor que o igual a } 100 \text{ mg/dL de glucosa}$$

Dónde

Bias_{abs} es el sesgo absoluto,

Bias% es el porcentaje de polarización,

G_{calculado} es la concentración de glucosa determinada por el método en el presente documento y

$G_{\text{referencia}}$ es la concentración de referencia de glucosa.

Los resultados de los experimentos se representaron gráficamente y se muestran aquí como las Figuras 8-11. La Figura 8A ilustra gráficamente cómo aquellos resultados de glucosa por debajo de 100 mg/dL en la técnica conocida están sesgados fuera del límite superior de 15 mg/dL por debajo de 35% hematocrito y sesgado por debajo del límite inferior de 15 mg/dL en los hematocritos más altos por encima de 45%. La Figura 8B ilustra gráficamente cómo esos resultados de glucosa en o por encima de 100 mg/dL en la técnica conocida está sesgada fuera del límite superior de 15% por debajo de 35% de hematocrito y sesgados debajo del límite inferior -15% para los hematocritos más altos por encima de 45%.

En contraste, cuando la primera técnica se utiliza para el mismo conjunto de muestras, los resultados indican que para la concentración de analito por debajo de 100 mg/dL, los resultados utilizando la primera técnica (FIG. 9A) eran mucho mejores que la técnica conocida (FIG. 8A). De manera similar para la concentración de analito en, o mayor que 100 mg/dL, los resultados de la primera técnica (FIG. 9B) eran también mejores que la técnica conocida (FIG. 8B).

Para la segunda técnica (FIGS. 10a y 10B) en comparación con la técnica conocida (FIGS. 8A y 8B), los resultados son tan impresionantes como o incluso mejores que la técnica conocida (o la primera técnica) cuando los centroides de los datos se comparan a través de las figuras.

Para la tercera técnica (Figs 11A y 11B), se hace notar aquí que no existe una diferencia significativa entre las técnicas segunda y tercera (véase la Tabla 5), sin embargo esto es en gran medida dada por el tamaño de las tablas de corrección 1 y 2. Si se ha utilizado una resolución más fina de "contenedores" para la glucosa y hematocrito, se cree que es obtenible una mejora en los resultados de la tercera técnica.

Tal como puede verse en la técnica segunda o tercera, para la concentración de glucosa inferior a 100 mg/dl, al menos el 95% de los valores finales de concentración de analito del lote de tiras de ensayo están dentro de ± 15 mg/dL de la concentración referencial de analito.

Se debe observar que la etapa de aplicación de la primera señal y la conducción de la segunda señal es en orden secuencial en que el orden puede ser la primera señal de entonces la segunda señal o ambas señales superpuestas en secuencia; alternativamente, la segunda señal de primera entonces la primera señal o ambas señales superpuestas en secuencia. Alternativamente, la aplicación de la primera señal y la conducción de la segunda señal puede tener lugar de forma simultánea.

Se observa que en las realizaciones preferidas, la medición de una salida de señal para la concentración de glucosa se lleva a cabo antes de la estimación de la característica física. Alternativamente, el nivel de la característica física puede ser estimado, medido, u obtenido antes de la medición de la concentración de glucosa.

Aunque el método puede especificar sólo un punto de tiempo de muestreo, el método puede incluir el muestreo como muchos puntos de tiempo como se requiera, tal como, por ejemplo, el muestreo de la salida de la señal de forma continua (por ejemplo, al tiempo de muestreo especificado, tal como, cada un milisegundo a 100 milisegundos) desde el inicio de la secuencia de prueba hasta al menos aproximadamente 10 segundos después del inicio y los resultados almacenados para el procesamiento cerca del final de la secuencia de prueba. Los solicitantes señalan que el tiempo de muestreo apropiado se mide desde el inicio de la secuencia de prueba pero cualquier dato apropiado puede ser utilizado con el fin de determinar cuándo se ha de muestrear la señal de salida. Como cuestión práctica, el sistema puede ser programado para muestrear la señal de salida en un intervalo de muestreo de tiempo apropiado durante toda la secuencia de prueba tal como, por ejemplo, un muestreo cada 100 milisegundos o incluso tan poco como aproximadamente 1 milisegundos. En esta variación, la salida de señal muestreada en el punto de tiempo de muestreo especificado T es el valor utilizado para calcular la concentración de analito.

La posiciones de tiempo de medición $T_1, T_2, T_3 \dots T_N$ en las que el sistema muestrea la señal de salida del biosensor se basa tanto en la categoría cualitativa del analito estimada y medida o característica física estimada y está predeterminada basada en el análisis de regresión de una muestra de gran tamaño de muestras de fluidos fisiológicos reales. Los solicitantes señalan que el tiempo de muestreo apropiado se mide desde el inicio de la secuencia de prueba pero cualquier dato apropiado puede ser utilizado con el fin de determinar cuándo se ha de muestrear la señal de salida. Como cuestión práctica, el sistema puede ser programado para muestrear la señal de salida en un intervalo de muestreo de tiempo apropiado durante toda la secuencia de prueba tal como, por ejemplo, un muestreo cada 100 milisegundos o incluso tan poco como aproximadamente 1 milisegundos. Mediante el muestreo de todo el transitorio de salida de señal durante la secuencia de prueba, el sistema puede realizar todos los cálculos necesarios cerca del final de la secuencia de prueba en lugar de intentar sincronizar el tiempo de muestreo con el punto de tiempo del sistema, lo que puede introducir errores de tiempo debido al retraso del sistema.

En virtud de las descripciones y enseñanzas proporcionadas en el presente documento, el solicitante fue capaz de idear una tira de ensayo de glucosa que tiene un sustrato, una pluralidad de electrodos dispuestos sobre el sustrato

y conectados a los conectores de los electrodos respectivos. La tira de ensayo 100 incluye al menos un reactivo dispuesto sobre al menos uno de la pluralidad de electrodos, en el que al menos uno de los electrodos está configurado para detectar una característica física de la muestra de fluido depositado sobre el al menos un electrodo y al menos otro de los electrodos está configurado para medir la señal de salida de la muestra tras la aplicación de la señal de entrada a la muestra. Se incluye con la tira de prueba están las instrucciones para su uso con un medidor de glucosa. Las instrucciones incluyen indicaciones embebidas en un medio de comunicación adecuado (por ejemplo, papel, ordenador, internet, audio o medio visual o similar) a un usuario a la inserción de los conectores de electrodos de la tira de prueba a un puerto de la tira de prueba del medidor de glucosa. El medidor indicado para su uso con la tira de prueba de glucosa incluye un conector de puerto de la tira de prueba configurada para conectarse a los respectivos conectores de electrodo de una tira de prueba, y un microprocesador en comunicación eléctrica con el conector de puerto de la tira de prueba para aplicar señales eléctricas o señales eléctricas sensibles de una pluralidad de electrodos de la tira de ensayo conectado a los respectivos conectores de electrodos de la tira de prueba durante una secuencia de prueba. Las instrucciones incluyen además indicios embebidas en un medio de comunicación adecuado (por ejemplo, papel, ordenador, internet, audio o medio visual o similares) para el usuario para depositar una muestra de fluido próximo a al menos uno de la pluralidad de electrodos de manera que el microprocesador 300 es operable para: (a) iniciar una secuencia de prueba de analitos sobre la deposición de una muestra; (b) aplicar una señal a la muestra para determinar una característica física de la muestra; (c) conducir otra señal a la muestra; (d) medida de al menos una señal de salida de al menos uno de los electrodos; (e) derivar una concentración de analito estimada a partir de la señal de salida al menos una en una de una pluralidad de posiciones de tiempo predeterminadas desde el inicio de la secuencia de prueba; (f) Obtener un nuevo parámetro del biosensor basado en la concentración de analito estimada y la característica física de la muestra; (g) calcular una concentración de analito basada en el nuevo parámetro del biosensor y una señal de salida medida en una o en otra de la pluralidad de posiciones de tiempo predeterminadas desde el inicio de la secuencia de prueba; y (h) anunciar la concentración de analito.

Aunque las técnicas descritas en el presente documento se han dirigido a la determinación de glucosa, las técnicas también pueden aplicarse a otros analitos (con modificaciones apropiadas por los expertos en la técnica) que se ven afectados por la característica física de la muestra de fluido en la que el analito está dispuesta en la muestra de fluido. Por ejemplo, la característica física de una muestra de fluido fisiológico podría tenerse en cuenta en la determinación de la cetona o el colesterol en la muestra de fluido, que puede ser líquido, calibración, o fluido de control fisiológico. Otras configuraciones de biosensores también se pueden utilizar. Por ejemplo, los biosensores se muestran y describen en las siguientes patentes de EE.UU. pueden utilizarse con las diversas realizaciones descritas en el presente documento. Patente de EE.UU. N° 6.179.979; 6193873; 6284125; 6413410; 6475372; 6716577; 6749887; 6863801; 6890421; 7045046; 7291256; 7.498.132.

Como se sabe, la detección de la característica física no tiene que hacerse por señales alternas, pero se puede hacer con otras técnicas. Por ejemplo, un sensor adecuado puede ser utilizado (por ejemplo, la Publicación de la Solicitud de Patente de EE.UU. N° 20100005865 o EP1804048 B1) para determinar la viscosidad u otras características físicas. Alternativamente, la viscosidad puede ser determinada y utilizada para obtener de hematocritos en base a la relación conocida entre el hematocrito y la viscosidad como se describe en "Blood Rheology and Hemodynamics" por Oguz K. Baskurt, MD, Ph.D.,¹ y Herbert J. Meiselman, Sc.D., *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, volumen 29, número 5, 2003.

Como se describió anteriormente, el microcontrolador o un microprocesador equivalente (y componentes asociados que permiten que el microcontrolador funcione para su finalidad prevista en el entorno previsto tal como, por ejemplo, el procesador 300 en la Figura 2B) se pueden utilizar con los códigos de ordenador o instrucciones de software para llevar a cabo los métodos y técnicas descritas en este documento. Los solicitantes señalan que el microcontrolador ejemplar 300 (junto con componentes adecuados para la operación funcional del procesador 300) en la Figura 2B está integrada con firmware o cargado con el representante de software de ordenador de los diagramas lógicos en las Figuras 6 y 7 y el microcontrolador 300, junto con el conector asociado 220 y la interfaz 306 y equivalentes de los mismos, son los medios para: (a) aplicar señales de entrada primera y segunda a una muestra depositada sobre el biosensor durante una secuencia de prueba; (b) medir una característica física de la muestra a partir de señales de salida de una de las señales de entrada primera y segunda; (c) derivar un estimado de una concentración de glucosa en uno de una pluralidad de puntos de tiempo predeterminados desde el inicio de la secuencia de prueba sobre la base de la otra de las señales de entrada primera y segunda; (d) la generación de un nuevo parámetro del biosensor basado en la característica física y la concentración estimada de glucosa; y (e) el cálculo de una concentración de glucosa basado en el nuevo parámetro del biosensor y una salida de señal en una o en otra de la pluralidad de posiciones de tiempo predeterminadas.

En particular, se observa que los medios (y sus equivalentes de hardware o software) para realizar funciones de (a)-(e) incluyen módulos 602, 604, 606, 608, y 610 para la primera técnica; módulos 602, 604, 606, 614, 616, y 618 para la segunda técnica; y los módulos 602, 604, 606, 608, 610, 622, y 624 para la tercera técnica.

ASPECTOS ADICIONALES DE LA DIVULGACIÓN

Sección "F

Los siguientes aspectos, que fueron presentados originalmente en la solicitud de patente de EE.UU. N° de Serie 13/250.525 (N° de expediente DDI5209USNP) y PCT/GB2012/052421 (N° de expediente DDT5209WOPCT), forman parte de la presente descripción:

- 5
1. Un medidor de prueba de mano para su uso con una tira de ensayo analítico para la determinación de un analito en una muestra de fluido corporal, el medidor de prueba de mano que comprende:
- 10 una carcasa;
un bloque de microcontrolador dispuesto en la carcasa; y
un bloque de medición de hematocrito a base de cambio de fase que incluye:
- 15 un sub-bloque de generación de señal;
un sub-bloque de filtro de paso bajo;
una tira de prueba de sub-bloques de interfaz de célula de muestra analítica;
un sub-bloque de amplificador de transimpedancia; y
un sub-bloque detector de fase,
- 20 en el que el bloque de medición de hematocrito a base de cambio de fase y el bloque de microcontrolador están configurados para medir el desplazamiento de fase de una muestra de fluido corporal en una célula de muestra de una tira reactiva analítica insertada en el medidor de prueba de mano, y en el que el bloque de microcontrolador está configurado para calcular el hematocrito del fluido corporal basado en el desplazamiento de fase medido.
- 25 2. El medidor de prueba de manual de aspecto F1 en el que el bloque de medición de hematocrito a base de cambio de fase y el bloque de microcontrolador están configurados para medir el desplazamiento de fase usando una señal de una primera frecuencia y una segunda señal de una segunda frecuencia.
3. El medidor de prueba de mano de aspecto F₂ en el que la muestra de fluido corporal es una muestra de sangre entera y en el que la primera frecuencia está en el intervalo de 10 kHz a 25 kHz y la segunda frecuencia está en el intervalo de 250 kHz a 500 kHz.
- 30 4. El medidor de prueba de mano de aspecto F1 en el que el sub-bloque detector de fase está configurado como un detector de fase de captura flanco de subida.
5. El medidor de prueba de mano de aspecto F1 en el que el sub-bloque detector de fase está configurado como un detector de fase de captura de borde dual.
- 35 6. El medidor de prueba de mano de aspecto F1 en el que el sub-bloque detector de fase está configurado como un detector de fase XOR.
7. El medidor de prueba de mano de aspecto F1 en el que el sub-bloque detector de fase está configurado como un detector de fase de modulación síncrona.
8. El medidor de prueba de mano de aspecto F1 incluye además un sub-bloque de carga de calibración configurado en paralelo con la tira de ensayo analítico de sub-bloques de interfaz de célula de muestra.
- 40 9. El medidor de prueba de mano de aspecto F1 en el que el sub-bloque de generación de señal está configurado para generar al menos una primera señal eléctrica de una primera frecuencia y una segunda señal eléctrica de una segunda frecuencia.
10. El medidor de prueba de mano de aspecto F1 en el que el bloque de medición de hematocrito a base del cambio de fase y el bloque de microcontrolador están configurados para medir el desplazamiento de fase de una muestra de fluido corporal en una célula de muestra de una tira reactiva analítica insertada en el medidor de prueba de mano forzando una señal de frecuencia conocida a través de la muestra de fluido corporal y la medición de del cambio de fase de la señal.
- 45 11. El medidor de prueba de mano del aspecto F9 en el que la primera frecuencia está en el intervalo de 10 kHz a 25 kHz y la segunda frecuencia está en el intervalo de 250 kHz a 500 kHz, y en el que el bloque de medición de hematocrito a base de cambio de fase y el bloque de microcontrolador están configurados de tal manera que la señal de la primera frecuencia se emplea como señal de referencia durante la medición del desplazamiento de fase de una muestra de fluido corporal.
- 50 12. El medidor de prueba de mano de aspecto F9 en el que el bloque de generación de señal está integrado con el bloque de microcontrolador.
- 55 13. El medidor de prueba de mano de aspecto F1 en el que el bloque de interfaz de célula de muestra de tira de ensayo analítico está configurado para interconectarse operativamente con la célula de muestra de la tira reactiva analítica a través de un primer electrodo y como segundo electrodo de la tira de ensayo analítico dispuesto en la muestra de célula.
- 60 14. El medidor de prueba de mano de aspecto F1 en el que la tira de ensayo analítico es una tira de ensayo analítico a base electroquímica configurado para la determinación de glucosa en una muestra de sangre entera.
15. El medidor de prueba de mano de aspecto F1 en el que el sub-bloque detector de fase está configurado como un detector de fase Quadratur DEMUX.
- 65 16. Un método para el empleo de un medidor de prueba de mano y tira de ensayo analítico, comprendiendo el procedimiento: la introducción de una muestra de sangre entera en una célula de muestra de una tira reactiva analítica; la medición de un desplazamiento de fase de la muestra de fluido corporal en la célula de

muestra usando un bloque de medición a base de cambio de fase y un bloque de microcontrolador de un medidor de prueba de mano; y calculando el hematocrito de muestra de sangre entera sobre el cambio de fase medido utilizando el bloque de microcontrolador.

17. El método del aspecto F16 que incluye además: la determinación de un analito en la muestra corporal fluida introducida utilizando la tira de ensayo analítico, medidor de prueba de mano y el hematocrito calculado.

18. El método del aspecto F17 en el que la tira de ensayo analítico es una tira de ensayo analítico a base electroquímica y el analito es glucosa.

19. El método del aspecto F16 en el que la etapa de medición incluye la medición del desplazamiento de fase con un bloque de circuito de medición a base de cambio de fase que incluye:

- un sub-bloque de generación de señal;
- un sub-bloque de filtro de paso bajo;
- una tira de prueba de sub-bloques de interfaz de célula de muestra analítica;
- un sub-bloque amplificador de transimpedancia; y
- un sub-bloque detector de fase.

20. El método del aspecto F19 en el que el sub-bloque detector de fase está configurado como un detector de fase de captura de borde de subida.

21. El método del aspecto F19 en el que el sub-bloque detector de fase está configurado como un detector de fase de captura de borde dual.

22. El método del aspecto F19 en el que el sub-bloque detector de fase está configurado como un detector de fase XOR.

23. El método del aspecto F19 en el que el sub-bloque detector de fase está configurado como un detector de fase de modulación síncrona.

24. El método del aspecto F19 en el que el sub-bloque detector de fase está configurado como un detector de fase Quadratur DEMUX.

25. El método del aspecto F16 en el que el bloque de medición de hematocrito a base de cambio de fase y el bloque de microcontrolador están configurados para medir el desplazamiento de fase usando una señal de una primera frecuencia y una segunda señal de una segunda frecuencia.

26. El método del aspecto F25 en el que la muestra de fluido corporal es una muestra de sangre entera y en el que la primera frecuencia está en el intervalo de 10 kHz a 25 kHz y la segunda frecuencia está en el intervalo de 250 kHz a 500 kHz.

APÉNDICE

El siguiente apéndice, que fue presentado originalmente en la solicitud de patente de EE.UU. N° de Sere 13/250.525 (N° de expediente DDI5209USNP) y PCT/GB2012/052421 (N° de expediente DDT5209WOPCT), junto con aspectos "F" de arriba y cada uno de los números de serie de Solicitud de Patente Provisional de EE.UU. antes presentada 61/581.087 (N° de expediente DDI5220USPSP); 61/581.089 (N° de expediente DDI5220USPSP1); 61/581.099 (N° de expediente DDI5220USPSP2); y 61/581.100 (N° de expediente DD15221USPSP), y 61/654.013 (N° de expediente DDI5228USPSP), forma parte de la presente descripción:

La descripción siguiente se refiere, en general, a dispositivos médicos y, en particular, a medidores de prueba y métodos relacionados.

La determinación (por ejemplo, detección y/o medición de concentración) de un analito en una muestra de fluido es de particular interés en el campo médico. Por ejemplo, puede ser deseable determinar la glucosa, cuerpos cetónicos, colesterol, lipoproteínas, triglicéridos, acetaminofeno y/o concentraciones HbA1c en una muestra de un fluido corporal tal como orina, sangre, plasma o fluido intersticial. Tales determinaciones se pueden lograr usando un medidor de prueba de mano en combinación con tiras de ensayo analítico (por ejemplo, tiras de ensayo analítico a base electroquímica).

Las características de la descripción se establecen inmediatamente con particularidad en aspectos F. Una mejor comprensión de las características y ventajas de la presente divulgación se obtendrá por referencia a la siguiente descripción detallada que expone realizaciones ilustrativas, en las que se utilizan los principios de la divulgación, y los dibujos adjuntos, en los que números similares indican elementos similares, de los cuales:

FIG. 12 es una representación simplificada de un medidor de prueba de mano de acuerdo con una realización de la presente descripción;

FIG. 13 es un diagrama de bloques simplificado de varios bloques del medidor de prueba de mano de la FIG. 12;-

FIG. 14 es un diagrama de bloques simplificado de un bloque de medición de hematocrito a base de cambio de fase como puede emplearse en realizaciones de acuerdo con la presente descripción;--

FIG. 15 es un diagrama esquemático anotado simplificado de un sub-bloque de filtro de paso bajo dual que se puede emplear en realizaciones de la presente descripción;-

FIG. 16 es un diagrama esquemático anotado simplificado de un sub-bloque amplificador de transimpedancia (TIA) que se puede emplear en realizaciones de la presente descripción;

5 FIG. 17 es un diagrama anotado de bloques esquemático simplificado que representa un sub-bloque de doble filtro de paso bajo, un sub-bloque de carga de calibración, un sub-bloque de interfaz de célula de muestra de tira de ensayo analítico, un sub-bloque amplificador de transimpedancia, un sub-bloque de medición de desplazamiento de fase XOR y un sub-bloque de medición de cambio de fase Quadratur DEMUX como puede emplearse en un bloque de medición de hematocrito a base de cambio de fase de las realizaciones de la presente descripción; y

10 FIG. 18 es un diagrama de flujo que representa etapas en un método para el empleo de un medidor de prueba de mano de acuerdo con una realización de la presente descripción.

15 La siguiente descripción detallada debe leerse con referencia a los dibujos, en los cuales los elementos similares en diferentes dibujos están numerados de forma idéntica. Los dibujos, que no están necesariamente a escala, representan realizaciones de ejemplo con el propósito de explicación solamente y no están destinados a limitar el alcance de la descripción. La descripción detallada ilustra a modo de ejemplo, no a modo de limitación, los principios de la divulgación. Esta descripción permitirá claramente a un experto en la materia realizar y utilizar la invención, y describir varias realizaciones, adaptaciones, variaciones, alternativas y usos de la descripción, incluyendo lo que se cree actualmente que es el mejor modo de llevar a cabo la divulgación.

20 Tal como se usa en el presente documento, los términos "alrededor de" o "aproximadamente" para cualquier valor o intervalos numéricos indican una tolerancia dimensional adecuada que permite que la parte o colección de componentes funcionen para su finalidad prevista, como se describe en el presente documento.

25 En general, los medidores de prueba de mano para uso con una tira de ensayo analítico para la determinación de un analito en una muestra de fluido corporal (es decir, una muestra de sangre entera) de acuerdo con realizaciones de la presente descripción incluyen una carcasa, un bloque de microcontrolador dispuesto en la carcasa, y un bloque de medición de hematocrito a base de cambio de fase (también referido como un circuito de hematocrito a base de cambio de fase). En tales medidores de prueba de mano, el bloque de medición de hematocrito a base de cambio de fase incluye un sub-bloque de generación de señal, un sub-bloque filtro de paso bajo, una sub-bloque de muestra de célula de interfaz de tira de ensayo analítico, un sub-bloque amplificador de transimpedancia, y un sub-bloque detector de fase. Además, el bloque de medición de hematocrito y el bloque de microcontrolador a base de cambio de fase están configurados para medir el desplazamiento de fase de una muestra de fluido corporal en una célula de muestra de una tira reactiva analítica insertada en el medidor de prueba de mano y el bloque de microcontrolador también está configurado para calcular el hematocrito de la muestra de fluido corporal basado en el cambio de fase medido.

35 Medidores de prueba de mano de acuerdo con realizaciones de la presente divulgación son beneficiosos en que proporcionan una precisión mejorada de la determinación de analitos en muestras de sangre completa mediante la medición del hematocrito de la muestra de sangre y luego empleando el hematocrito medido durante la determinación del analito.

40 Una vez que un experto en la técnica es informado de la presente descripción, reconocerá que un ejemplo de un medidor de prueba de mano que puede ser modificado fácilmente como un medidor de prueba a mano de acuerdo con la presente descripción es el disponible comercialmente OneTouch® Ultra® 2 medidor de glucosa a partir de LifeScan Inc. (Milpitas, California). Ejemplos adicionales de medidores de prueba de mano que también se pueden modificar se encuentran en solicitud de patente de EE.UU. de números de Publicación 2007/0084734 (publicado el 19 de abril de 2007) y 2007/0087397 (publicado el 19 de abril de 2007) y en el número de Publicación Internacional W02010/049669 (publicada el 6 de mayo de 2010).

45 FIG. 12 es una representación simplificada de un medidor de prueba de mano 100 según una realización de la presente descripción. FIG. 13 es un diagrama de bloques simplificado de varios bloques de medidor de prueba de mano 100. La FIG. 14 es un diagrama de bloques combinado simplificado de un bloque de medición de hematocrito a base de cambio de fase de medidor de prueba de mano 100. La FIG. 15 es un diagrama esquemático anotado simplificado de un sub-bloque filtro de paso bajo dual de medidor de prueba de mano 100. La FIG. 16 es un diagrama esquemático anotado simplificado de un sub-bloque amplificador de transimpedancia de medidor de prueba de mano 100. La FIG. 17 es un diagrama de bloques esquemático anotado simplificado de porciones de un bloque de medición de hematocrito a base de cambio de fase de medidor de prueba de mano 100.

50 Haciendo referencia a las FIGS. 12 a 17, el medidor de prueba de mano 100 incluye una pantalla 102, una pluralidad de botones de la interfaz de usuario 104, un puerto conector de tira 106, una interfaz de USB 108, y una carcasa 110 (véase la FIG. 12). Haciendo referencia a la FIG. 13, en particular, el medidor de prueba de mano 100 también incluye un bloque de microcontrolador 112, un bloque de medición de hematocrito a base de cambio de fase 114, un bloque de control de visualización 116, un bloque de memoria 118 y otros componentes electrónicos (no mostrados) para aplicar un voltaje de prueba a la tira de ensayo analítico (denominado TS en la FIG. 12), y también para la medición de una respuesta electroquímica (por ejemplo, la pluralidad de valores de corriente de prueba) y la

determinación de un analito en base a la respuesta electroquímica. Para simplificar las descripciones actuales, las cifras no representan todos esos circuitos electrónicos.

5 La pantalla 102 puede ser, por ejemplo, una pantalla de cristal líquido o una pantalla biestable configurada para mostrar una imagen de pantalla. Un ejemplo de una imagen de pantalla puede incluir una concentración de glucosa, una fecha y hora, un mensaje de error, y una interfaz de usuario para instruir a un usuario final de cómo realizar una prueba.

10 El conector de puerto de tira 106 está configurado para interconectarse operativamente con una tira de prueba analítica TS, tal como una tira de ensayo analítico a base electroquímica configurado para la determinación de glucosa en una muestra de sangre entera. Por lo tanto, la tira de ensayo analítico está configurada para la inserción operativa en conector de puerto de tira 106 y a la interfaz operativamente con bloque de medición de hematocrito a base de cambio de fase 114 a través de, por ejemplo, contactos eléctricos adecuados.

15 La interfaz de USB 108 puede ser cualquier interfaz adecuada conocida para un experto en la técnica. La interfaz USB 108 es esencialmente un componente pasivo que está configurada para proporcionar potencia y una línea de datos al medidor de prueba de mano 100.

20 Una vez que una tira de ensayo analítico se interconecta con medidor de prueba de mano 100, o antes del mismo, una muestra de fluido corporal (por ejemplo, una muestra de sangre entera) se introduce en una cámara de muestra de la tira de ensayo analítico. La tira de ensayo analítico puede incluir reactivos enzimáticos que selectivamente y cuantitativamente transforman un analito en otra forma química predeterminada. Por ejemplo, la tira de ensayo analítico puede incluir un reactivo enzimático con ferricianuro y glucosa oxidasa de modo que la glucosa se puede transformar físicamente en una forma oxidada.

25 El bloque de memoria 118 de medidor de prueba de mano 100 incluye un algoritmo adecuado y puede ser configurado, junto con el bloque de microcontrolador 112 para determinar un analito en base a la respuesta electroquímica de la tira de ensayo analítico y el hematocrito de la muestra introducida. Por ejemplo, en la determinación de la glucosa en la sangre de analito, el hematocrito puede ser utilizado para compensar el efecto del hematocrito en las concentraciones de glucosa en sangre determinados electroquímicamente.

30 El bloque de microcontrolador 112 está dispuesto dentro de la carcasa 110 y puede incluir cualquier microcontrolador y/o microprocesador adecuado conocido por los expertos en la técnica. Uno de tales microcontroladores adecuados es un microcontrolador disponible comercialmente de Texas Instruments, Dallas, TX EE.UU. y número de pieza M5P430FS138. Este microcontrolador puede generar una onda cuadrada de 25 a 250 kHz y una onda de cambio de fase de 90 grados de la misma frecuencia y, de este modo, la función como un sub-bloque de generación de señales se describe más adelante. MSP430FS138 también tiene capacidades (A/D) de procesamiento Análogo a Digital adecuadas para la medición de tensiones generadas por los bloques de medición de hematocrito basado en el desplazamiento de fase empleados en realizaciones de la presente divulgación.

35 Haciendo referencia en particular a la FIG. 14, el bloque de medición de hematocrito a base de cambio de fase 114 incluye un sub-bloque de generación de señal 120, un filtro de sub-bloques de paso bajo 122, un sub-bloque de interfaz de célula de muestra de tira de prueba analítica 124, un bloque de carga de calibración opcional 126 (dentro de las líneas de trazos de la FIG. 14), un sub-bloque amplificador de transimpedancia 128, y un detector de fase de sub-bloque 130.

40 Como se describe adicionalmente más adelante, un bloque de medición de hematocrito a base de cambio de fase 114 y el bloque de microcontrolador 112 están configurados para medir el desplazamiento de fase de una muestra de fluido corporal en una célula de muestra de una tira reactiva analítica insertada en el medidor de prueba de mano, por ejemplo, midiendo el desplazamiento de fase de una o más señales eléctricas de alta frecuencia conducidas a través de la muestra de fluido corporal. Además, el bloque de microcontrolador 112 está configurado para calcular el hematocrito del fluido corporal basado en el cambio de fase medido. El microcontrolador 112 puede calcular el hematocrito mediante, por ejemplo, empleando un convertidor A/D para medir voltajes recibidos de un sub-bloque de detector de fase, convertir los voltajes en un cambio de fase y luego empleando una tabla de algoritmo o de búsqueda adecuado para convertir el cambio de fase en un valor de hematocrito. Una vez informado de la presente descripción, un experto en la técnica reconocerá que un tal algoritmo tal y/o tabla de consulta se puede configurar para tener en cuenta diversos factores tales como la banda de geometría (incluyendo el área de electrodo y volumen de la cámara de muestra) y la frecuencia de la señal.

45 Se ha determinado que existe una relación entre la reactancia de una muestra de sangre entera y el hematocrito de la muestra. El modelado eléctrico de una muestra de fluido corporal (es decir, una muestra de sangre entera) como capacitiva paralela y componentes resistivos indica que cuando una corriente alterna de la señal (AC) es forzada a través de la muestra de fluido corporal, el cambio de fase de la señal CA será dependiente tanto de la frecuencia de la tensión alterna como el hematocrito de la muestra. Además, el modelado indica que hematocrito tiene un efecto relativamente menor en el cambio de fase cuando la frecuencia de la señal está en el intervalo de aproximadamente 10 kHz a 25 kHz y un efecto máximo en el cambio de fase cuando la frecuencia de la señal está en el intervalo de

aproximadamente 250 kHz a 500 kHz. Por lo tanto, el hematocrito de una muestra de fluido corporal puede medirse mediante, por ejemplo, la conducción de señales de corriente alterna de frecuencia conocida a través de la muestra de fluido corporal y la detección de su cambio de fase. Por ejemplo, el cambio de fase de una señal con una frecuencia en el rango de 10 kHz a 25 kHz se puede utilizar como una lectura de referencia en una tal medición de hematocrito, mientras que el cambio de fase de una señal con una frecuencia en el rango de 250 kHz a 500 kHz puede ser utilizado como la medición primaria.

Haciendo referencia a las FIGS. 14 a través de 17, en particular, la generación de la señal de sub-bloque 120 puede ser cualquier bloque de generación de señal adecuada y está configurado para generar una onda cuadrada (0V a Vref) de una frecuencia deseada. Tal sub-bloque de generación de señales puede, si se desea, integrarse en el bloque microcontrolador 112.

La señal generada por sub-bloque de generación de señal 120 se comunica a sub-bloque de filtro de paso dual bajo 122, que está configurado para convertir la señal de onda cuadrada a una señal de onda sinusoidal de una frecuencia predeterminada. La LPF doble de la FIG. 15 está configurada para proporcionar tanto una señal de una primera frecuencia (por ejemplo, una frecuencia en el rango de 10 kHz a 25 kHz) como una señal de una segunda frecuencia (tal como una frecuencia en el rango de 250 kHz a 500 kHz) al sub-bloque de interfaz de célula de muestra de tira de prueba analítica y una cámara de muestra de tiras de prueba analíticas (también conocidas como la célula de medición HCT). La selección de la primera y segunda frecuencia se lleva a cabo mediante el interruptor CI7 de la Figura 15. El LPF dual de la FIG. 15 incluye el empleo de dos amplificadores operacionales adecuados (CI4 y CIS), tales como el amplificador operacional disponible de Texas Instruments, Dallas, Texas, EE.UU. como de alta velocidad, de realimentación de tensión, CMOS número de parte amplificador operacional OPA354.

Haciendo referencia a la FIG. 15, F-DRV representa una entrada de onda cuadrada de frecuencia baja o alta (por ejemplo, 25 kHz o 250 kHz) y está conectado a ambos CI4 y CI5. Señal Fi-ALTO/BAJO (desde el microcontrolador) selecciona la salida del sub-bloque de filtro de paso bajo doble 122 a través del conmutador CI7. C5 en la FIG. 15 está configurado para bloquear la tensión de funcionamiento de sub-bloque de doble filtro de paso bajo 122 de la célula de medición HCT. Aunque un LPF dual específico se representa en la FIG. 15, de sub-bloque de doble filtro de paso bajo 122 puede ser cualquier sub-bloque adecuado de filtro de paso bajo conocido para un experto en la técnica, incluyendo, por ejemplo, cualquier filtro de realimentación de paso bajo múltiple adecuado, o el filtro de paso bajo Sallen y Key.

La onda sinusoidal producida por el sub-bloque de filtro de paso bajo 122 se comunica a sub-bloques de interfaz celular de muestra de la tira de prueba analítica 124 donde es conducido a través de la célula de muestra de la tira de ensayo analítico (también denominado como una célula de medición HCT). Analytical tira de ensayo bloque de interfaz célula de muestra 124 puede ser cualquier bloque de interfaz de célula de muestra adecuado incluyendo, por ejemplo, un bloque de interfaz configurado para interconectarse operativamente con la célula de muestra de la tira de ensayo analítico a través del primer electrodo y el segundo electrodo de la tira de ensayo analítico dispuesto en la célula de muestra. En tal configuración, la señal puede ser conducida en la célula de muestra (desde sub-bloques de filtro de paso bajo) a través del primer electrodo y recogido de la célula de muestra (por el sub-bloque amplificador de transimpedancia) a través del segundo electrodo tal como se representa en la FIG. 17.

La corriente producida por la conducción de la señal a través de la célula de muestra está recogida por sub-bloque amplificador de transimpedancia 128 y convertida en una señal de tensión para la comunicación al sub-bloque de detector de fase 130.

Sub-bloque de transimpedance 128 puede ser cualquier sub-bloque de transimpedancia adecuado conocido por un experto en la técnica. FIG. 16 es un diagrama de bloques esquemático anotado simplificado de uno de tal sub-bloque amplificador de transimpedancia (basado en dos amplificadores operacionales OPA354, CI3 y CI9). La primera etapa de sub-bloque TIA 128 funciona a, por ejemplo, 400 mV, lo que limita la amplitud de CA a +/- 400mV. La segunda etapa de sub-bloque TIA 128 funciona a $V_{ref}/2$, una configuración que permite la generación de una salida de la extensión completa de las entradas de microcontrolador AID. C9 de sub-bloque TIA 128 sirve como un componente de bloqueo que sólo permite que pase una señal de onda sinusoidal de CA.

El sub-bloque de detector de fase 130 puede ser cualquier sub-bloque de detector de fase adecuado que produce una frecuencia digital que puede ser leída por el bloque posterior microcontrolador 112 utilizando una función de captura, o un voltaje analógico que puede ser leído por el bloque posterior microcontrolador 112 utilizando un convertidor analógico a digital. FIG. 17 representa un esquema que incluye dos de dichos sub-bloques del detector de fase, a saber, un detector de fase XOR (en la mitad superior de la FIG. 17 y que incluye CI22 y CI23) y un detector de fase en Quadrature DEMUX (en la mitad inferior de la FIG. 17 y que incluye CI12 y CI13).

FIG. 17 también representa un sub-bloque de carga de calibración 126 que incluye un interruptor (CI16) y una carga ficticia R7 y C6. La calibración de sub-bloques de carga 126 está configurada para la medición dinámica de un desplazamiento para el cambio de fase conocido de cero grados producido por el resistor R7, proporcionando de este modo un desplazamiento para su uso en la calibración de fase. C6 está configurado para forzar un cambio de fase ligera predeterminado, por ejemplo para compensar los retardos de fase causados por las capacidades

parásitas en las trazas de señal a la célula de muestra, o de los retrasos de fase en los circuitos eléctricos (LPF y TIA).

5 El circuito detector de fase en Quadrature DEMUX de la FIG. 17 incluye dos partes, una parte para una parte resistiva de la señal de CA de entrada y una porción de la parte reactiva de la señal de CA de entrada. El uso de tales dos partes permite la medición simultánea tanto de la resistencia y la parte reactiva de la señal de CA y un rango de medición que cubre 0 grados a 360 grados. El circuito de Quadrature DEMUX de la FIG. 17 genera dos tensiones de salida separadas. Una de estas tensiones de salida representa el "en la medición de fase" y es proporcional a la parte de "resistente" de la señal de CA, la otra tensión de salida representa la "medición de Quadrature" y es proporcional a la "parte reactiva de la señal. El cambio de fase se calcula como:

$$\Phi = \arctan\left(\frac{V_{\text{QUAD-PHASE}}}{V_{\text{IN-PHASE}}}\right)$$

15 Tal circuito detector de fase en Quadrature DEMUX también se puede emplear para medir la impedancia de una muestra de fluido corporal en la célula de muestra. Se plantea la hipótesis, sin estar vinculado, que la impedancia se podría emplear junto con el cambio de fase, o independientemente del mismo, para determinar el hematocrito de la muestra corporal. La amplitud de una señal de fuerza a través de la célula de muestra se puede calcular utilizando las dos salidas de tensión del circuito de Quadrature DEMUX del siguiente modo:-

$$\text{Amplitud} = \text{SQR}((V_{\text{QUAD-PHASE}})^2 + (V_{\text{IN-PHASE}})^2)$$

20 Esta amplitud puede entonces compararse con una amplitud medida de la resistencia conocida de bloque de carga de calibración 126 para determinar la impedancia.

25 La parte de detector de fase XOR tiene un rango de medición de 0° a 180°, o alternativamente un rango de medición de 90° a + 90°, dependiendo de si la "entrada de onda cuadrada de μC " es en fase con la onda sinusoidal o se establece en un cambio de fase de 90°. El detector de fase XOR produce una frecuencia de salida que siempre es el doble de la frecuencia de entrada, sin embargo, el ciclo de trabajo varía. Si ambas entradas están perfectamente en fase, la salida es baja, si ambas entradas se desplazan 180° la salida es siempre alta. Mediante la integración de la señal de salida (por ejemplo a través de un simple elemento RC) una tensión puede ser generada que es directamente proporcional a la desviación de fase entre las dos entradas.

30 Una vez informado de la presente descripción, un experto en la técnica reconocerá que sub-bloques detectores de fase empleados en realizaciones de la presente divulgación pueden adoptar cualquier forma adecuada e incluyen, por ejemplo, las formas que emplean el aumento de las técnicas de captura de borde, técnicas de captura de borde dual, técnicas XOR y técnicas de demodulación síncronas.

35 Ya que el sub-bloque de filtro de paso bajo 122, sub-bloque de amplificador de transimpedancia 128 y sub-bloque de detector de fase 130 se puede introducir un bloque de medición de hematocrito a base de cambio de fase residual de cambio de fase 114, el bloque de carga de calibración 126 puede ser opcionalmente incluido en el bloque de medición de hematocrito a base de cambio de fase. El bloque de carga de calibración 126 está configurado para ser esencialmente resistivo en la naturaleza (por ejemplo una carga 33k-ohmio) y, por lo tanto, no induce cambio de fase entre el voltaje de excitación y corriente generada. El bloque de carga de calibración 126 está configurado para ser conmutado en todo el circuito para dar una lectura de calibración "cero". Una vez calibrado, el medidor de prueba de mano puede medir el cambio de fase de una muestra de fluido corporal, restar la lectura "cero" para calcular un cambio de fase corregido y posteriormente calcular el hematocrito de muestra corporal en base al cambio de fase corregida.

40 FIG. 18 es un diagrama de flujo que representa etapas en un método 200 para el empleo de un medidor de prueba de mano y tira de ensayo analítico (por ejemplo, una tira reactiva analítica a base electroquímica). El método 200, en la etapa 210, incluye la introducción de una muestra de sangre total en una célula de muestra de la tira de ensayo analítico.

45 En la etapa 220, un cambio de fase de la muestra de sangre en la célula de muestra se mide usando un bloque de medición a base de cambio de fase y un bloque de microcontrolador de un medidor de prueba de mano. El método 200 incluye, además, el cálculo del hematocrito de toda muestra de sangre basado en el cambio de fase medido utilizando el bloque de microcontrolador (véase el paso 230 de la FIG. 18).

50 Una vez informado de la presente descripción, un experto en la técnica reconocerá que los métodos de acuerdo con realizaciones de la presente descripción, incluyendo el método 200, se puede modificar fácilmente para incorporar cualquiera de las técnicas, beneficios y características de medidores de prueba de mano de acuerdo con realizaciones de la presente descripción y descritas aquí. Por ejemplo, si se desea, un analito en la muestra de fluido corporal introducido utilizando la tira de ensayo analítico, medidor de prueba de mano y el hematocrito calculado.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un método para determinar una concentración de analito de una muestra de fluido con una tira de prueba de un lote de tiras de prueba, la tira reactiva tiene al menos dos electrodos y un reactivo dispuesto en al menos uno de los electrodos, comprendiendo el método:
- 10 depositar una muestra de fluido en al menos un electrodo para iniciar una secuencia de prueba de analitos; aplicar una señal a la muestra para determinar una característica física de la muestra; conducir otra señal a la muestra para causar una transformación física de la muestra; medir al menos una señal de salida de la muestra; obtener una concentración de analito estimada a partir de la señal de salida al menos una de una pluralidad de posiciones de tiempo predeterminado desde el inicio de la secuencia de prueba y al menos un parámetro predeterminado de la tira de ensayo;
- 15 generar un primer factor paramétrico de la tira de prueba en base a la característica física de la muestra; calcular una primera concentración de analito basada en el primer factor paramétrico y el parámetro predeterminado de la tira de prueba y al menos una señal de salida medida en una de la pluralidad de posiciones de tiempo predeterminado desde el inicio de la secuencia de prueba; generar un segundo factor paramétrico de la tira de ensayo basado en la concentración de analito estimada y la característica física de la muestra;
- 20 calcular una segunda concentración de analito basada en el segundo factor paramétrico y parámetro predeterminado de la tira de prueba y al menos una señal de salida medida en una de la pluralidad de posiciones de tiempo predeterminado desde el inicio de la secuencia de prueba; generar un tercer factor paramétrico de la tira de prueba en base a la primera concentración de analito y la característica física;
- 25 calcular una tercera concentración de analito basada en el tercer factor paramétrico y el parámetro predeterminado de la tira de prueba y al menos una señal de salida medida en una de la pluralidad de posiciones de tiempo predeterminado desde el inicio de la secuencia de prueba; y que anuncian al menos una de las concentraciones primera, segunda y tercera de analito, en las que el parámetro predeterminado de la tira de prueba es una pendiente de lote definida como el gradiente medido o deducido de la línea de mejor ajuste para la concentración de glucosa medida contra la concentración de glucosa real para el lote de tiras de prueba,
- 30 donde la característica física comprende una característica de impedancia representativa de hematocrito de la muestra y el analito es glucosa, y en donde el primer, segundo y tercer factores paramétricos son cada uno un factor de multiplicación del parámetro predeterminado.
- 35 2. El método de la reivindicación 1, en el que la aplicación de la primera señal y la conducción de la segunda señal están en orden secuencial.
- 40 3. El método de la reivindicación 1, en el que la aplicación de la primera señal se superpone con la conducción de la segunda señal, o en el que la aplicación de la primera señal comprende dirigir una señal alterna a la muestra de manera que una característica física de la muestra puede determinarse a partir de una salida de la señal alterna.
- 45 4. El método de la reivindicación 1, en el que la característica de impedancia de la muestra se determina con una ecuación de la forma:

$$IC = M^2 * y_1 + M * y_2 + y_3 + P^2 * y_4 + P * y_5$$

Ec. 4,2

- 55 donde: CI representa la característica de impedancia;
M representa una magnitud Z de una impedancia medida en ohmios);
P representa una diferencia de fase entre las señales de entrada y de salida (en grados);
y₁ es de aproximadamente -3,2e-08 y ± 10%, 5% o 1% del valor numérico proporcionado en el presente documento (y dependiendo de la frecuencia de la señal de entrada, puede ser cero o incluso negativo);
y₂ es de aproximadamente 4,1 e03 y ± 10%, 5% o 1% del valor numérico proporcionado en el presente documento (y dependiendo de la frecuencia de la señal de entrada, puede ser cero o incluso negativo);
60 y₃ es de aproximadamente -2,5e+01 y ± 10%, 5% o 1% del valor numérico proporcionado en el presente documento;
y₄ es de aproximadamente 1,5e-01 y ± 10%, 5% o 1% del valor numérico proporcionado en el presente documento (y dependiendo de la frecuencia de la señal de entrada, puede ser cero o incluso negativo); y
65 y₅ es de aproximadamente 5,0 y ± 10%, 5% o 1% del valor numérico proporcionado en el presente documento (y dependiendo de la frecuencia de la señal de entrada, puede ser cero o incluso negativo), o

en el que la característica física representada por H es generalmente igual a una característica de impedancia determinada por una ecuación de la forma:

5

10

$$CI = \frac{-y_2 + \sqrt{y_2^2 - (4y_3(y_1 - M))}}{2y_1}$$

15

dónde:

CI representa la característica de impedancia [%]
 M representa la magnitud de la impedancia [Ohmio]
 y_1 es sobre $1,2292e1$
 y_2 es de aproximadamente $4,3431e2$
 y_3 es aproximadamente $3,5260e4$.

20

25

5. El método de la reivindicación 1. En el que la dirección comprende la conducción de las señales alternas primera y segunda a diferentes frecuencias respectivas en la que una primera frecuencia es inferior a la segunda frecuencia.

30

6. El método de la reivindicación 5, en el que la primera frecuencia es al menos un orden de magnitud menor que la segunda frecuencia, y/o en el que la primera frecuencia comprende cualquier frecuencia del intervalo de aproximadamente 10kHz a aproximadamente 250 kHz.

35

7. El método de la reivindicación 1, en el que la una de la pluralidad de posiciones de tiempo predeterminadas para la medición de al menos una señal de salida durante la secuencia de prueba es de unos 2,5 segundos después de un inicio de la secuencia de prueba, y, opcionalmente, en el que la una de la pluralidad de posiciones de tiempo predeterminadas comprende un intervalo de tiempo que se superpone a un punto de 2,5 segundos de tiempo después del inicio de la secuencia de prueba.

40

8. El método de la reivindicación 1, en el que la otra de la pluralidad de posiciones de tiempo predeterminadas para medir al menos una señal de salida durante la secuencia de prueba es un punto del tiempo unos 5 segundos después de un comienzo de la secuencia de prueba.

45

9. El método de la reivindicación 1, en el que la una de la pluralidad de posiciones de tiempo predeterminadas comprende cualquier punto de tiempo a menos de cinco segundos desde el comienzo de la secuencia de prueba, o en el que la otra de la pluralidad de posiciones de tiempo predeterminadas comprende cualquier momento a menos de diez segundos desde el comienzo de la secuencia de prueba.

50

10. El método de la reivindicación 9, en el que una de la pluralidad de posiciones de tiempo predeterminadas comprende un intervalo de tiempo que solapa un punto de tiempo de 2,5 segundos después del inicio de la secuencia de prueba y la otra de la pluralidad de posiciones de tiempo predeterminadas comprende un intervalo de tiempo que solapa de un punto de tiempo de 5 segundos después del inicio de la secuencia de prueba.

55

$$G_{EST} = \left[\frac{I_E - P1}{P2} \right]$$

60

donde G_{EST} representa una concentración estimada de analito;
 I_E representa una señal de salida total a partir de al menos un electrodo medido en el una de la pluralidad de posiciones de tiempo predeterminadas;
 $P1$ representa un parámetro de intersección de la tira de prueba en el que $P1$ es de aproximadamente 475 nanoamperios;
 $P2$ representa la pendiente de lote de la tira de ensayo, en la que $P2$ es de aproximadamente 9,5 nanoamperios/(mg/dL).

65

12. El método de la reivindicación 1, en el que el cálculo de la primera concentración de analito se calcula a partir de una ecuación de la forma:

$$G_1 = \left[\frac{I_E - P1}{P2 * x_1} \right]$$

donde G_1 representa una primera concentración de analito;

I_E representa una señal de salida total a partir de al menos un electrodo medido en una de la pluralidad de posiciones de tiempo predeterminadas;

$P1$ representa un parámetro de intersección de la tira de prueba en el que $P1$ es de aproximadamente 475 nanoamperios;

$P2$ representa la pendiente lote de la tira de ensayo, en el que $P2$ es de aproximadamente 9,5 nanoamperios/(mg/dL); y

x_1 es el primer factor paramétrico de la tira de ensayo sobre la base de la característica física de la muestra.

13. El método de la reivindicación 1, en el que el cálculo de la segunda concentración de analito es calculada con una ecuación de la forma"

$$G_2 = \left[\frac{I_E - P1}{P2 * x_2} \right]$$

G_2 representa una segunda concentración de analito;

I_E representa una señal de salida total a partir de al menos un electrodo medido en el uno u otro de la pluralidad de posiciones de tiempo predeterminados;

$P1$ representa un parámetro de intersección de la tira de prueba en el que $P1$ es de aproximadamente 475 nanoamperios;

$P2$ representa el parámetro de la pendiente de lote de la tira de ensayo, en el que $P2$ es de aproximadamente 9,5 nanoamperios/(mg/dL); y

x_2 , es el segundo factor paramétrico de la tira de prueba y es a partir de una matriz a base tanto de la concentración de analito estimado como la característica física de la muestra.

14. El método de la reivindicación 1, en el que el cálculo de la tercera concentración de analito es calculado con una ecuación de la forma:

$$G_3 = \left[\frac{I_E - P1}{P2 * x_3} \right]$$

G_3 representa una tercera concentración de analito;

I_E representa una señal de salida total a partir de al menos un electrodo medido en la una u otra de la pluralidad de posiciones de tiempo predeterminadas;

$P1$ representa un parámetro de intersección de la tira de prueba en el que $P1$ es de aproximadamente 475 nanoamperios;

$P2$ representa la pendiente lote de la tira de ensayo, en el que $P2$ es de aproximadamente 9,5 nanoamperios (mg/dL); y

x_3 es el tercer factor paramétrico de la tira de prueba y es de una matriz a base tanto de la primera concentración de analito y la característica física de la muestra.

15. El método de la reivindicación 1, en el que los al menos dos electrodos y al menos otros dos electrodos están dispuestos en la misma cámara proporcionada sobre el sustrato.

16. El método de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que los al menos dos electrodos comprenden dos electrodos para medir la característica física y la concentración de analito, en el que los al menos dos electrodos comprenden un primer conjunto de al menos dos electrodos para determinar la característica física de la muestra y un segundo conjunto de al menos otros dos electrodos para determinar la concentración de analito.

5 17. El método de la reivindicación 16, en el que todos los electrodos están dispuestos en un mismo plano definido por un sustrato de la tira de prueba, y/o en el que un reactivo se dispone próximo a los otros al menos dos electrodos y ningún reactivo se dispone sobre los al menos dos electrodos.

10 18. El método de la reivindicación 16, en el que un tercer electrodo está dispuesto cerca del primer conjunto de al menos dos electrodos y conectado con el segundo conjunto de al menos otros dos electrodos.

19. Un medidor de glucosa (200) que comprende:

15 una carcasa;
un conector de puerto de la tira de prueba (220) configurado para conectarse a los respectivos conectores eléctricos de una tira de prueba; y

medios configurados para realizar el método de una cualquiera de las reivindicaciones 118.

20 20. Un sistema de medición de analito (600) que comprende:

una tira de prueba (100) que incluye:

25 un sustrato;
una pluralidad de electrodos (10, 12, 14, 19a, 20a, 10a) conectados a los respectivos conectores de electrodo; y
el medidor de glucosa de la reivindicación 19.

30

35

40

45

50

55

60

65

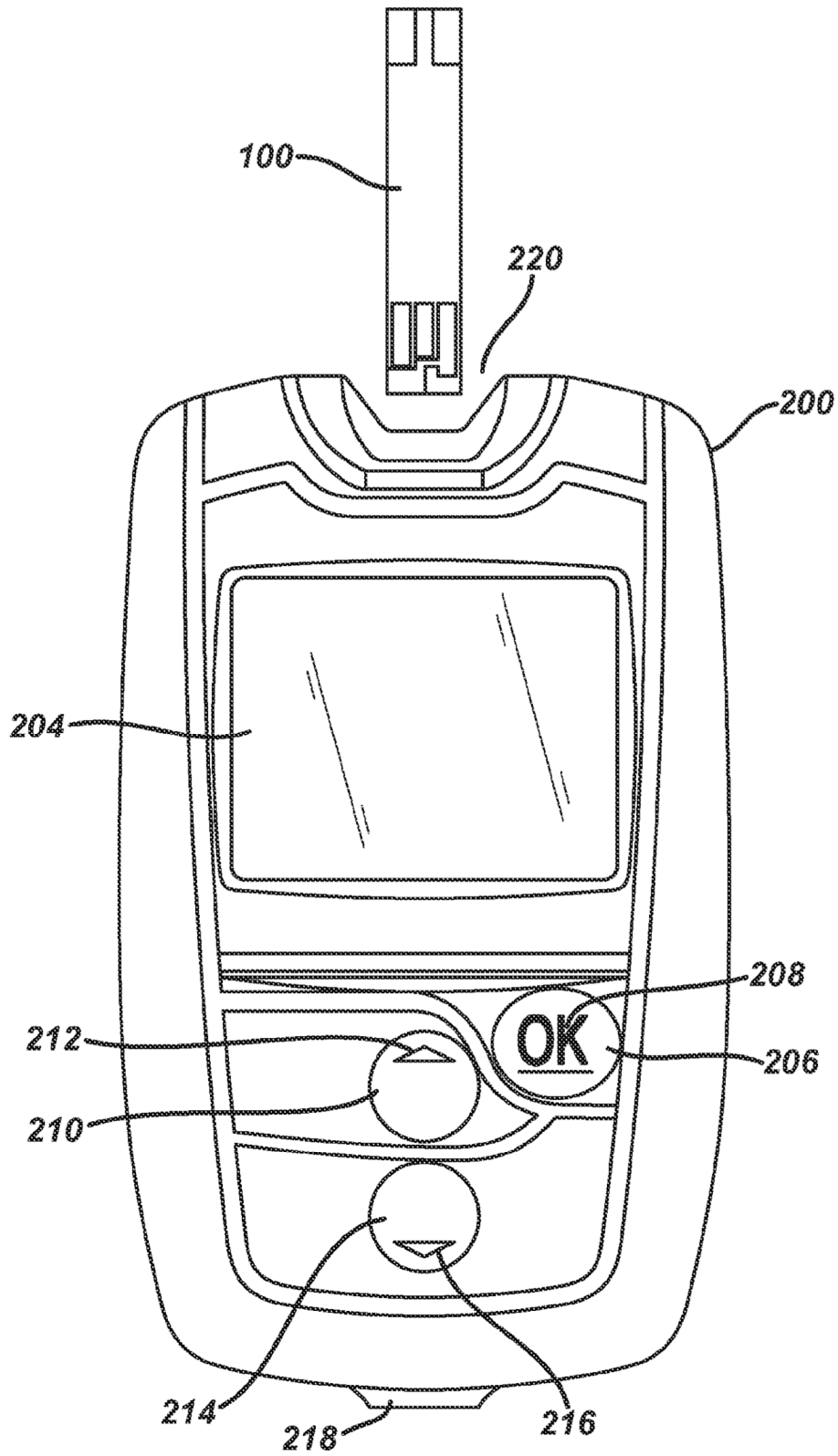


FIG. 1

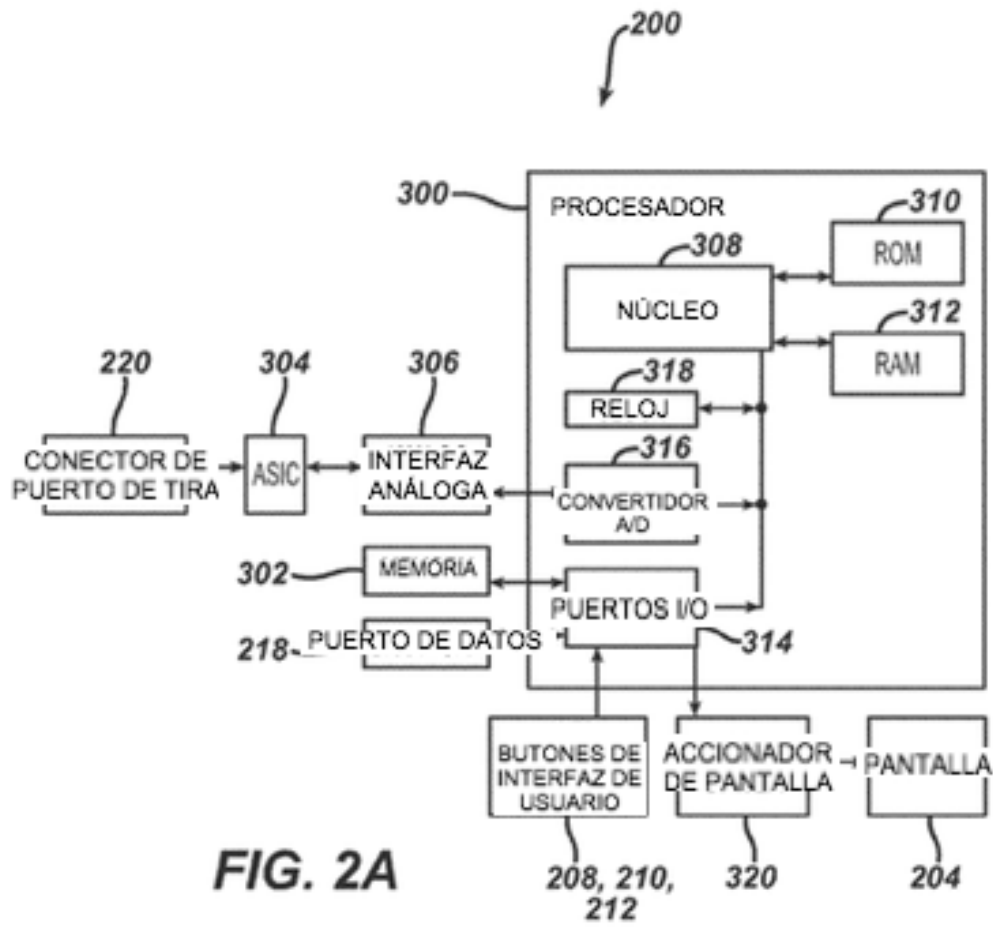


FIG. 2A

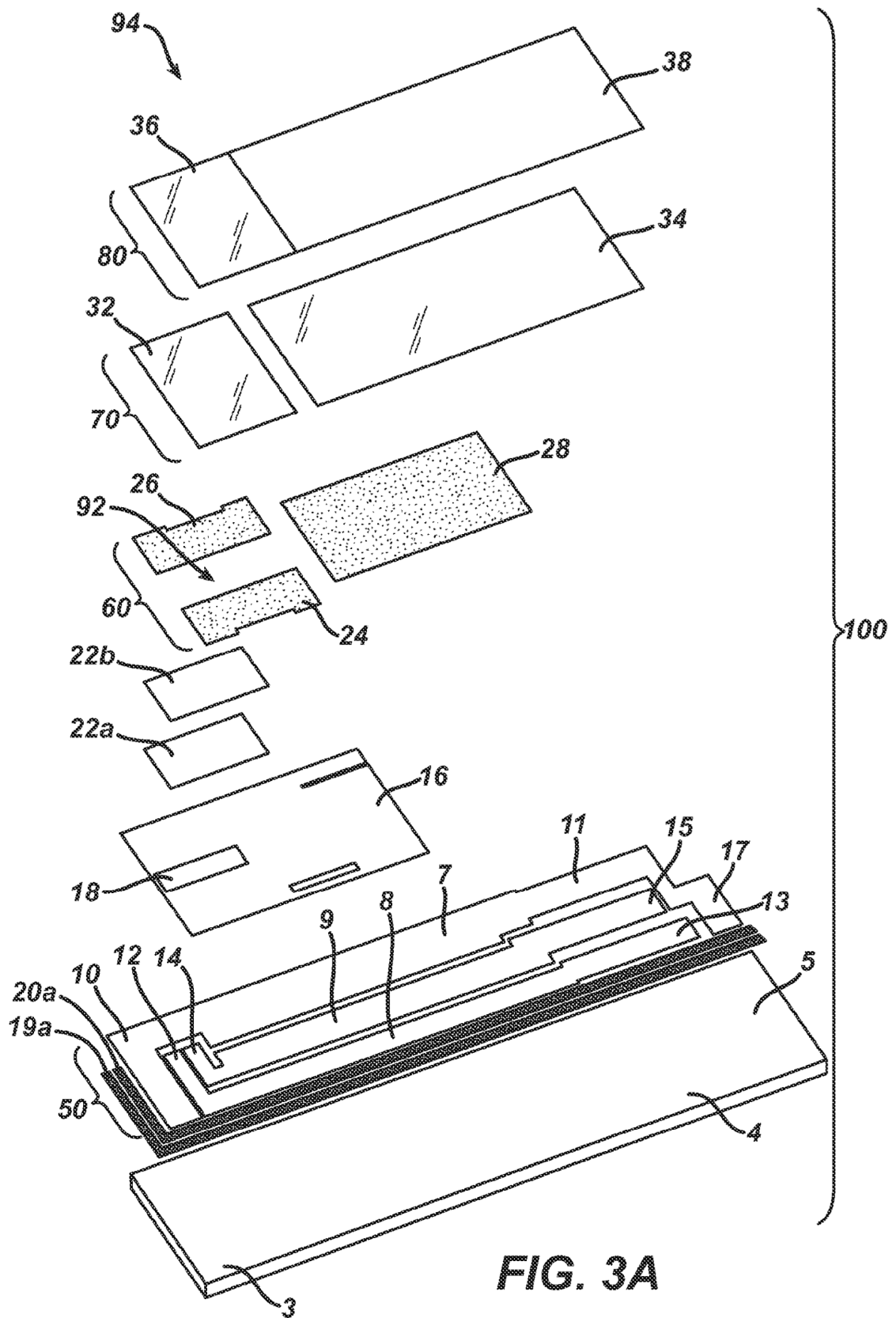


FIG. 3A

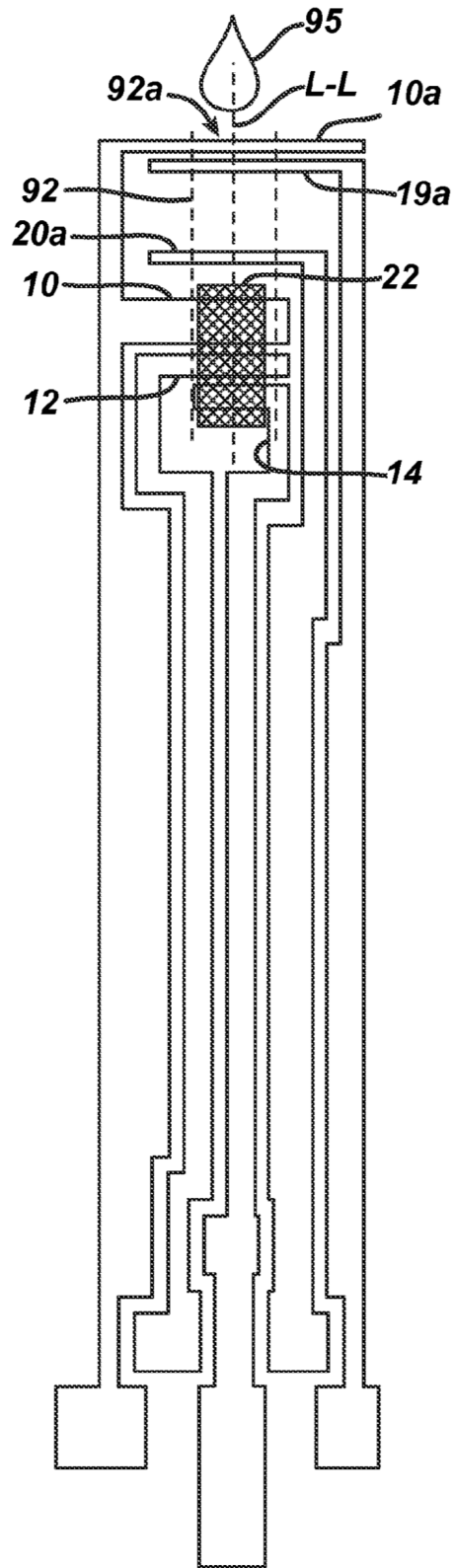


FIG. 3B

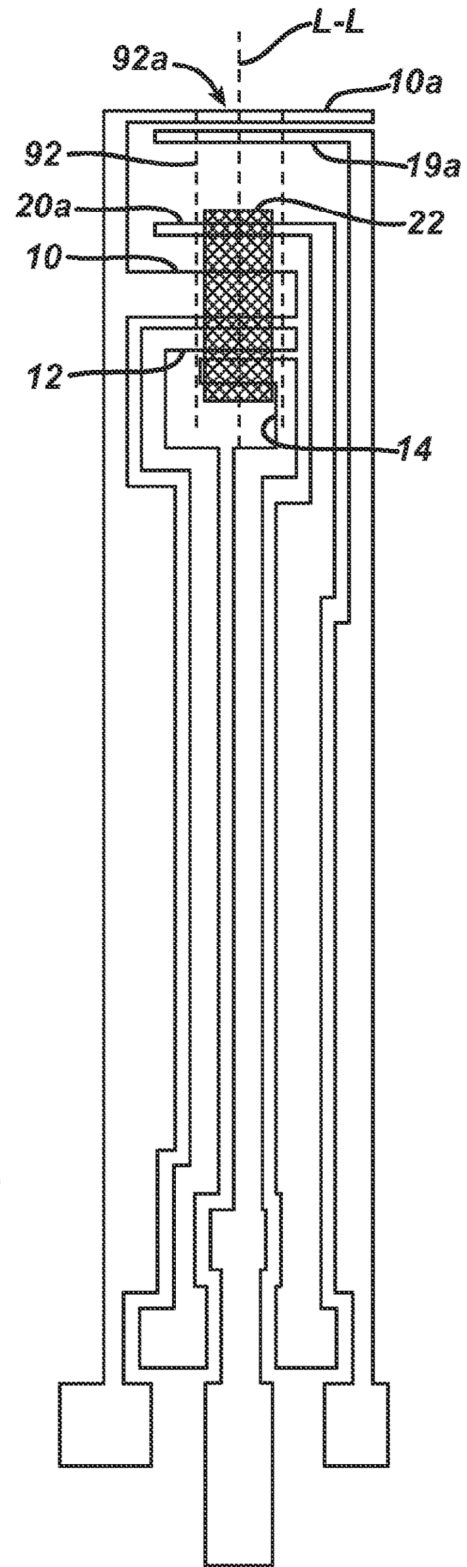


FIG. 3C

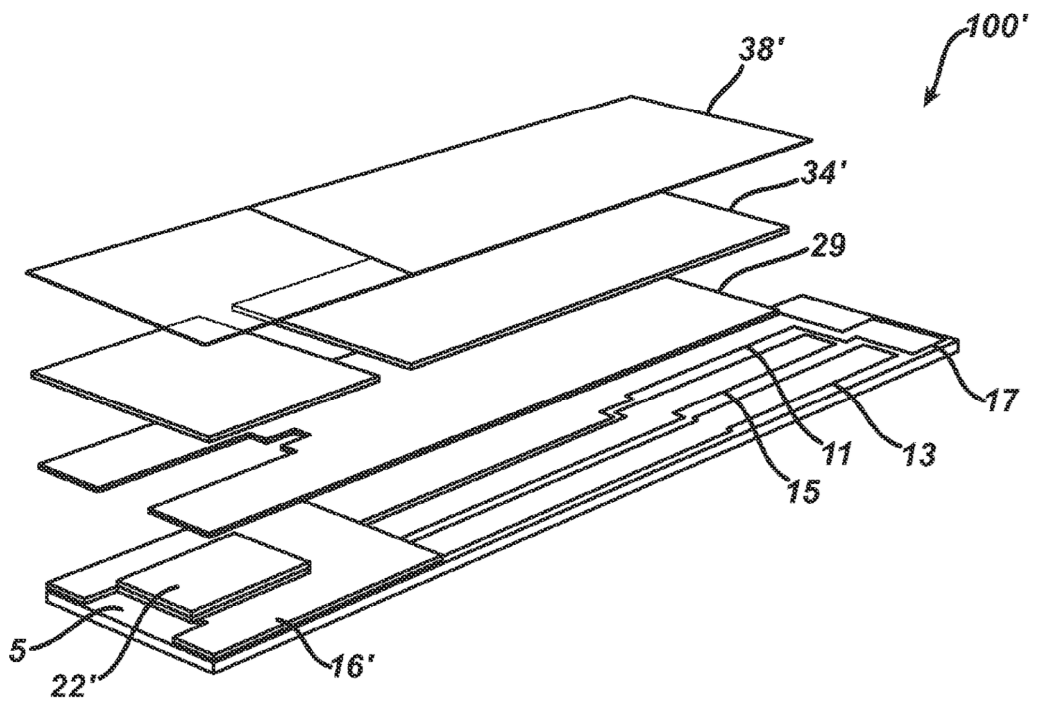


FIG. 3D

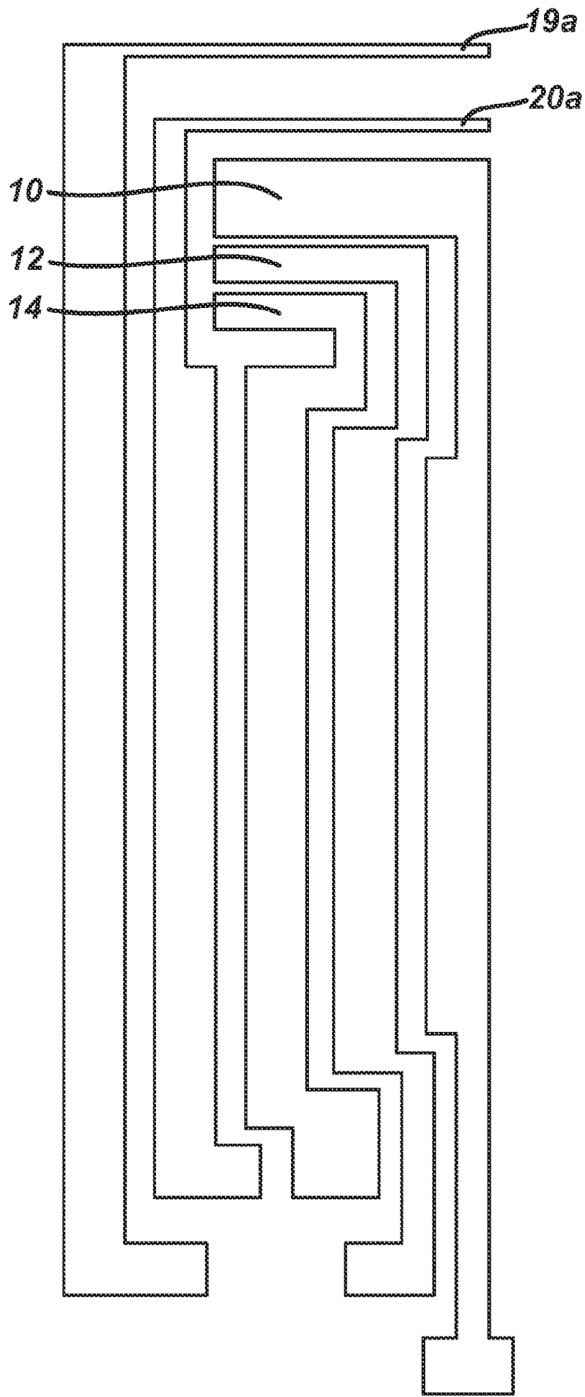


FIG. 3E

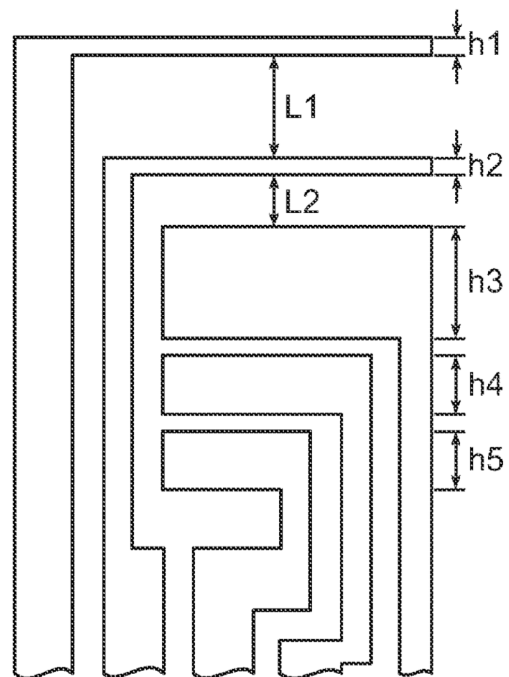


FIG. 3F

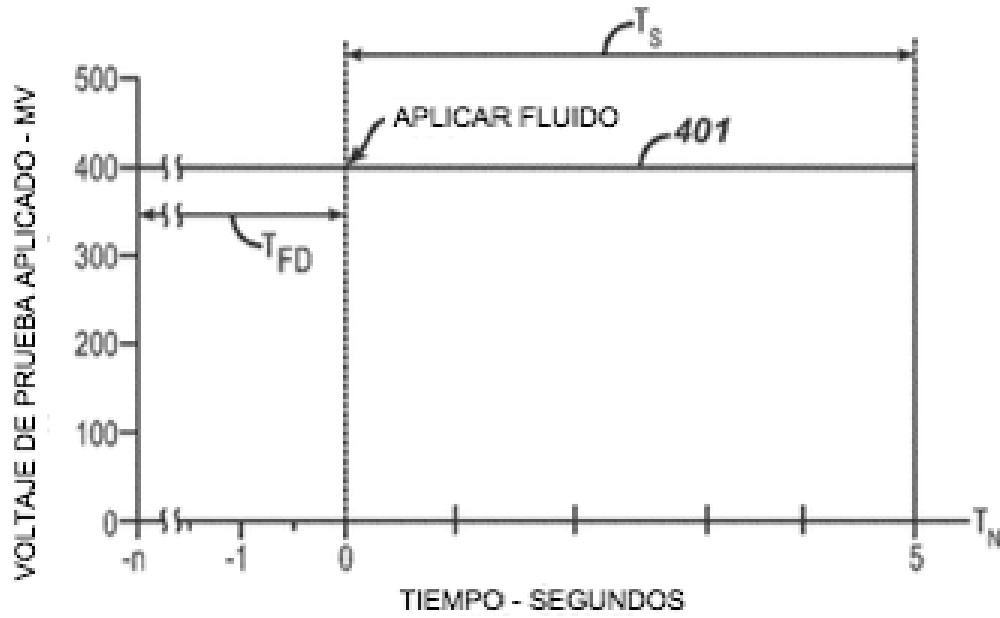


FIG. 4A

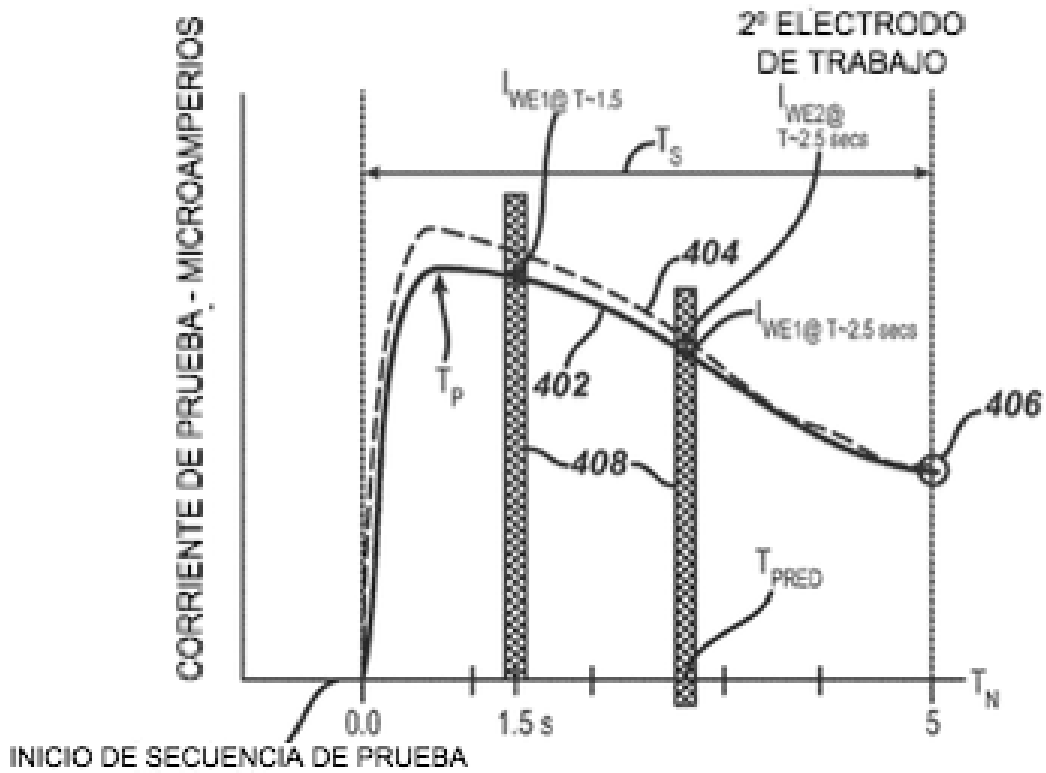


FIG. 4B

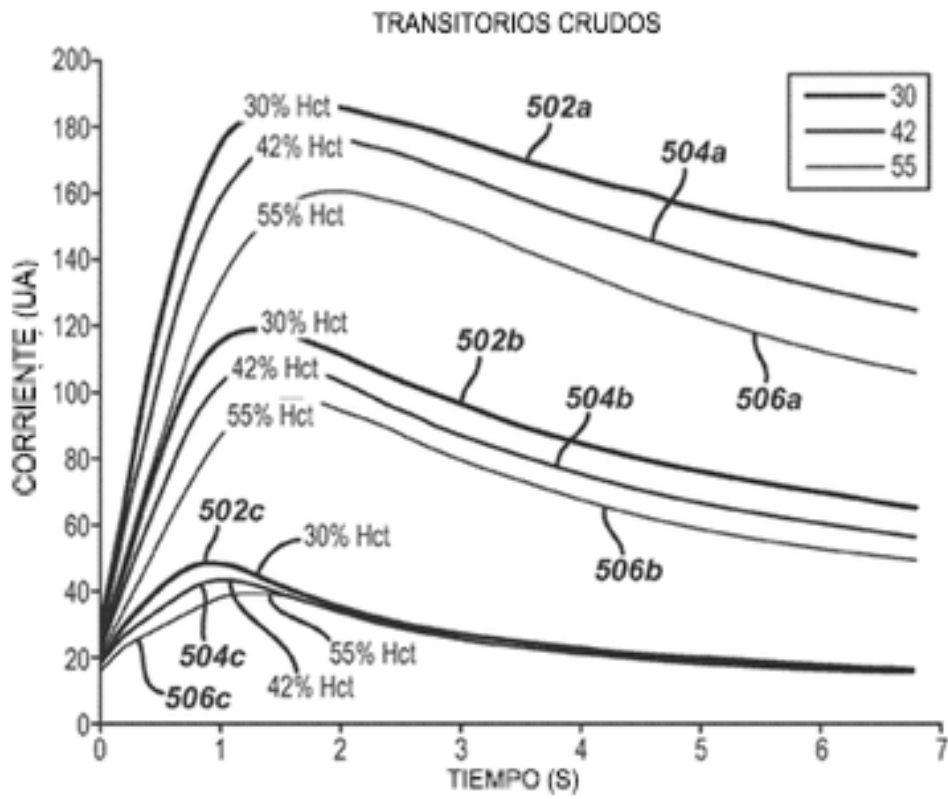
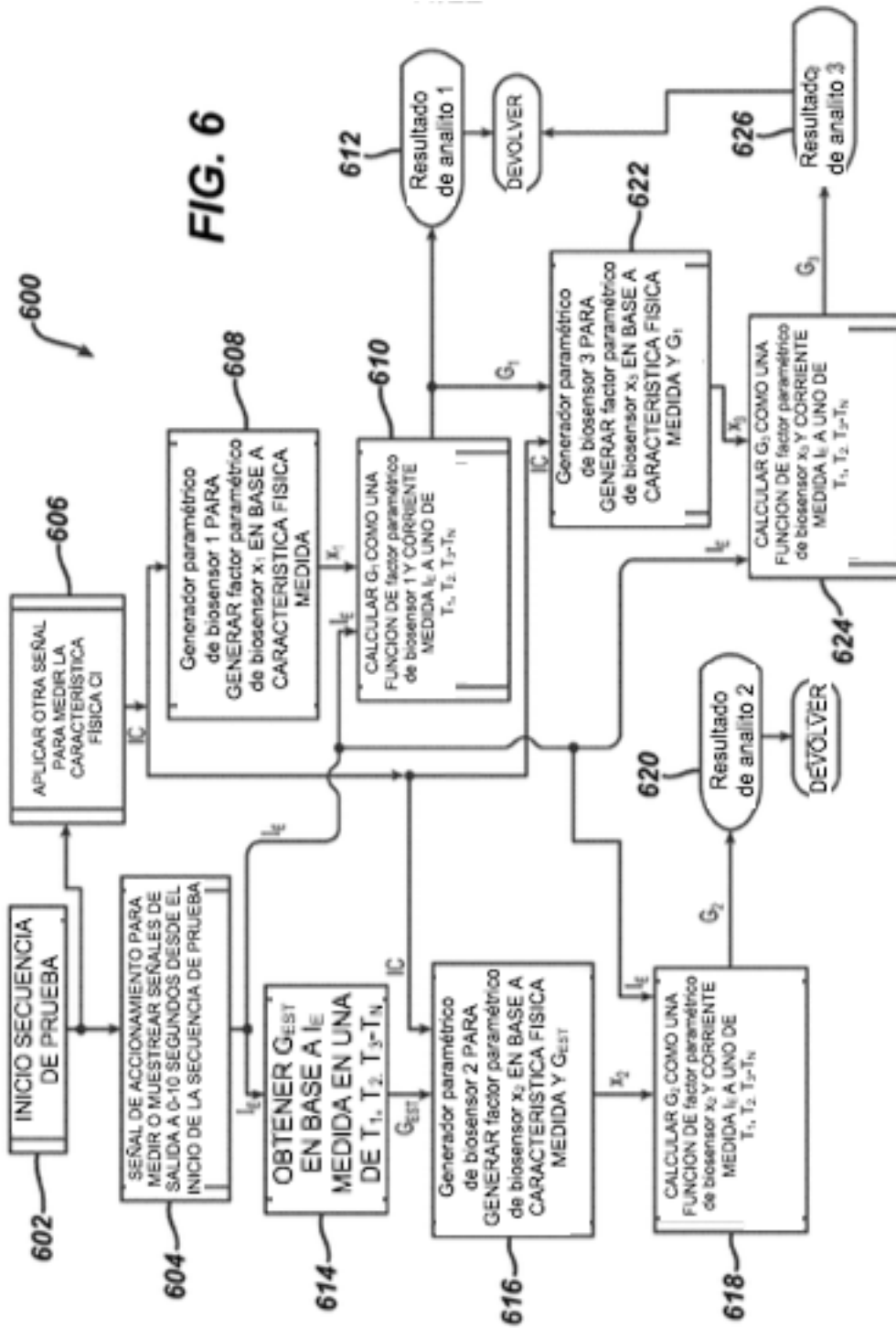
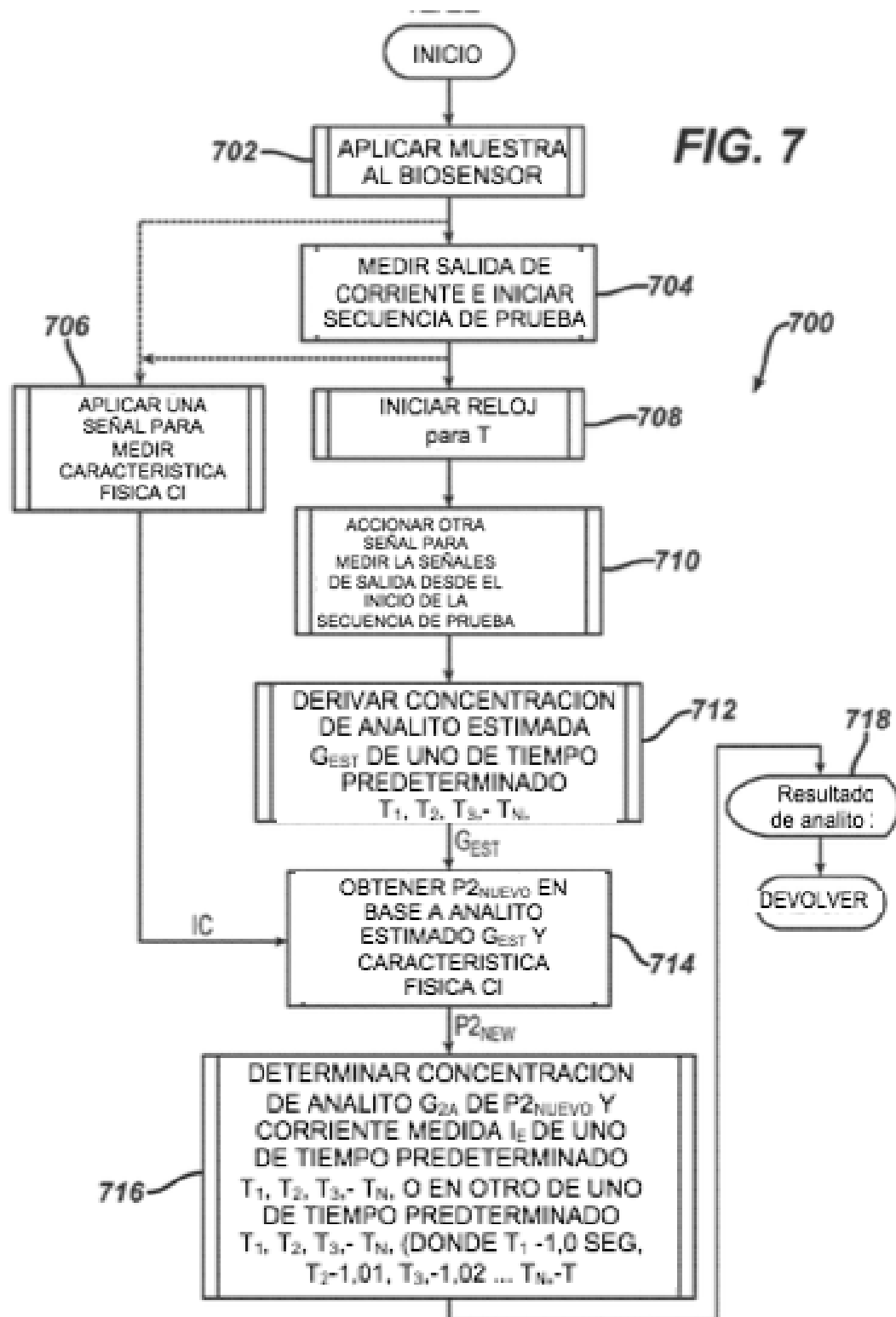
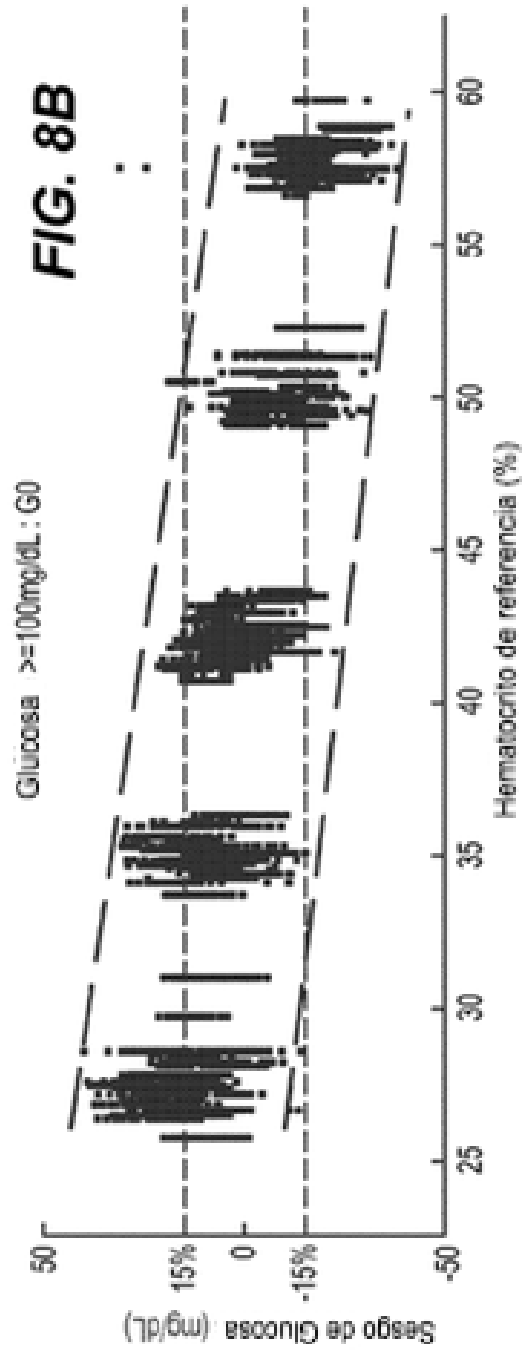
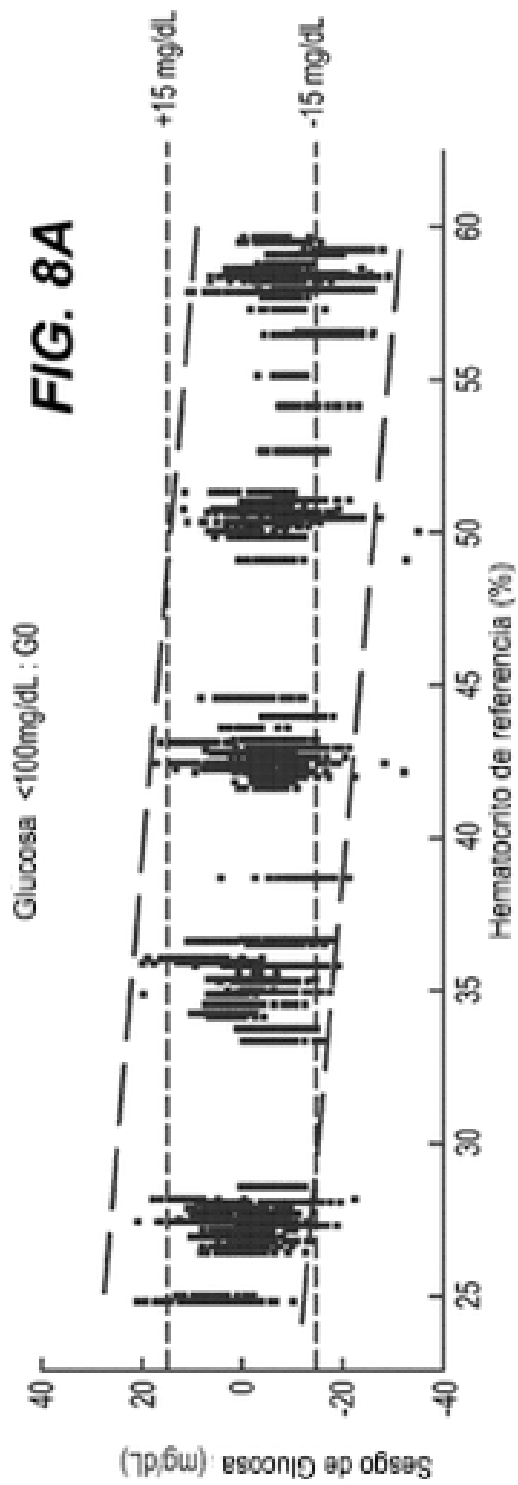
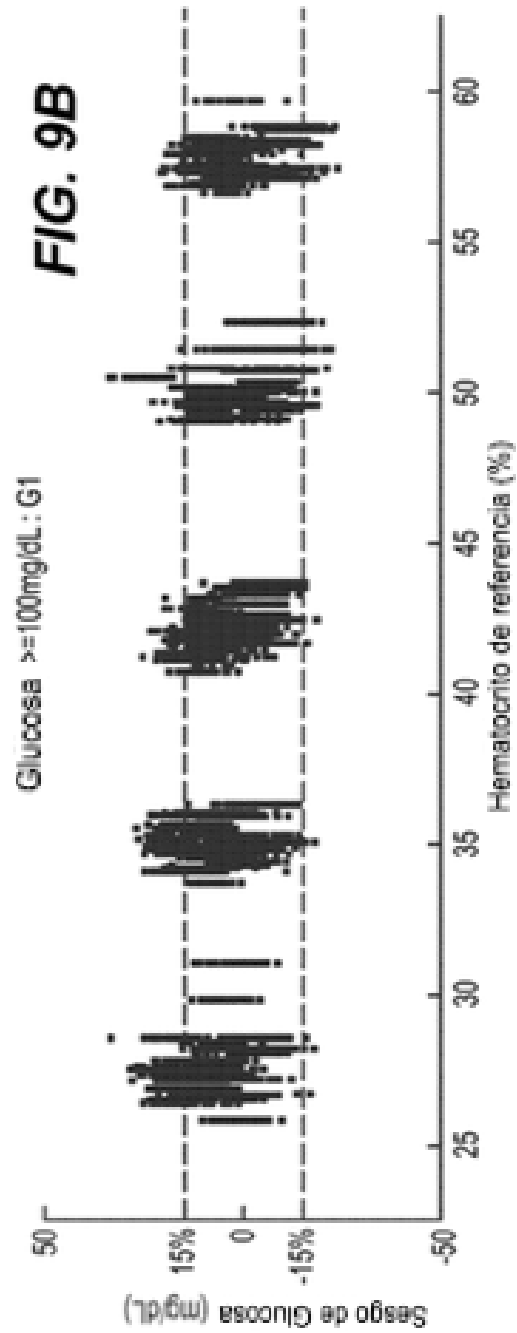
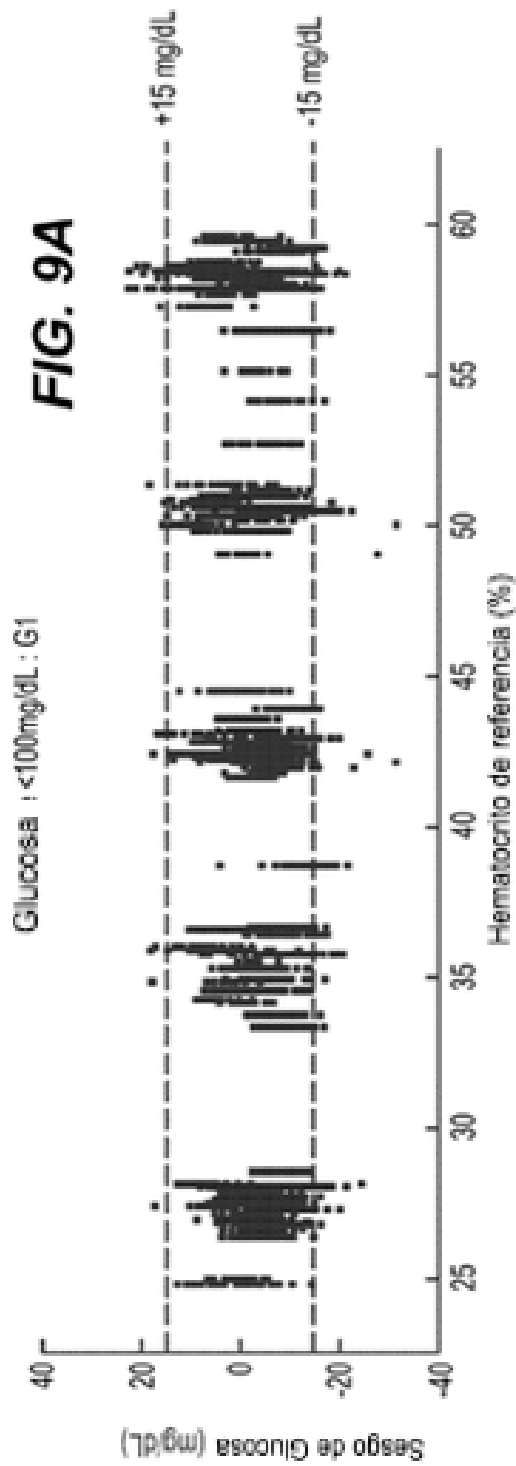


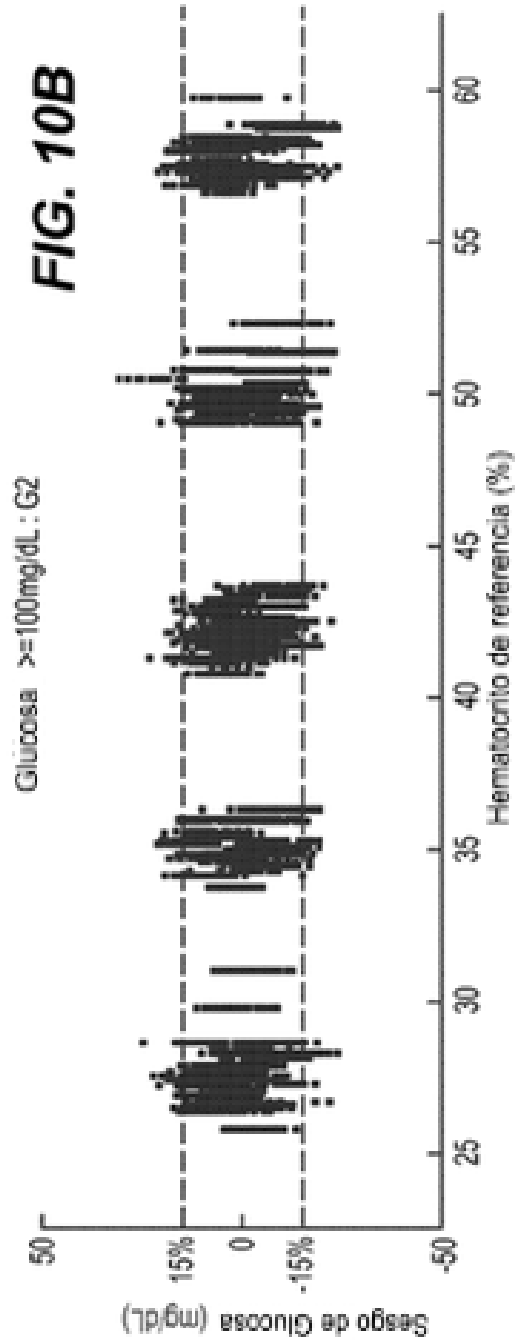
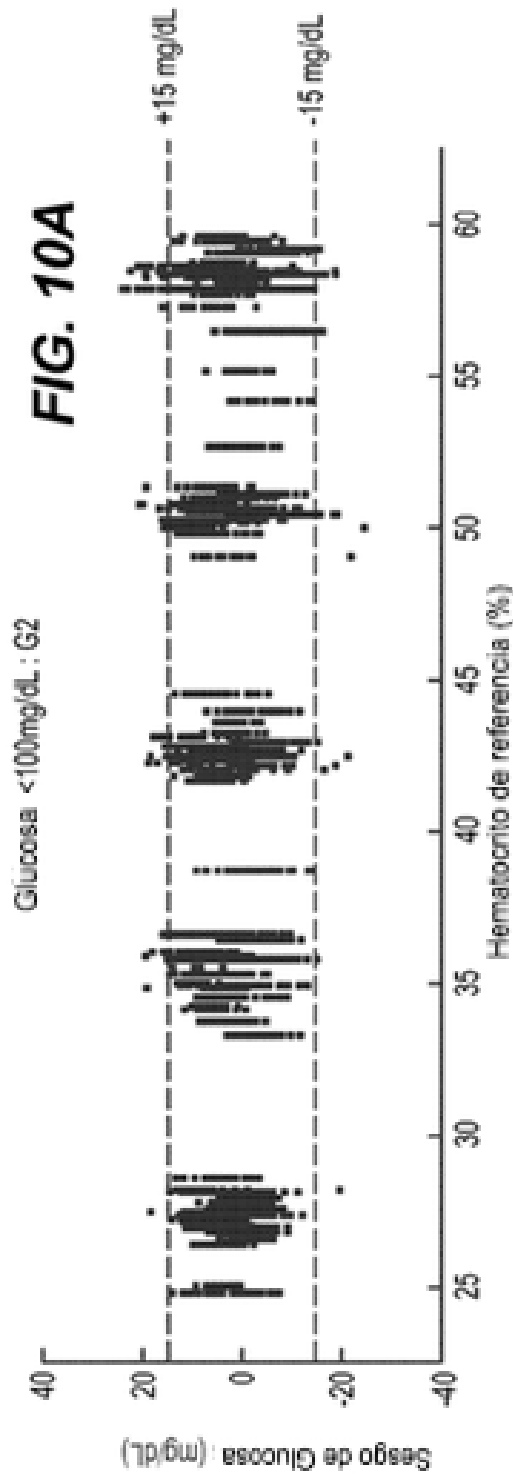
FIG. 5











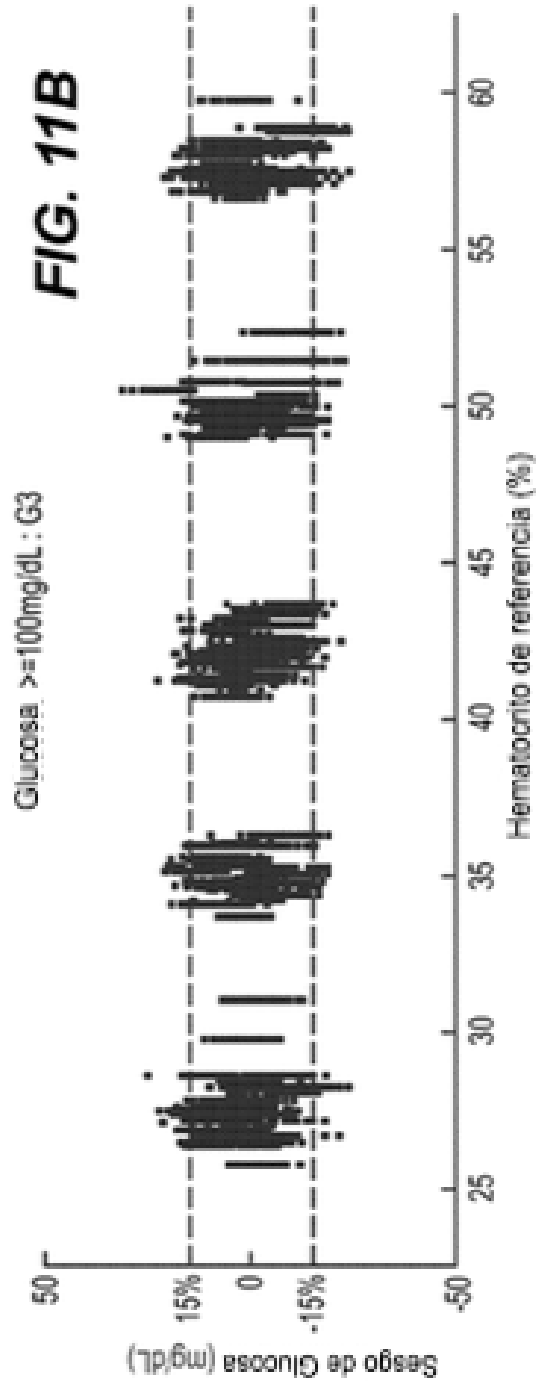
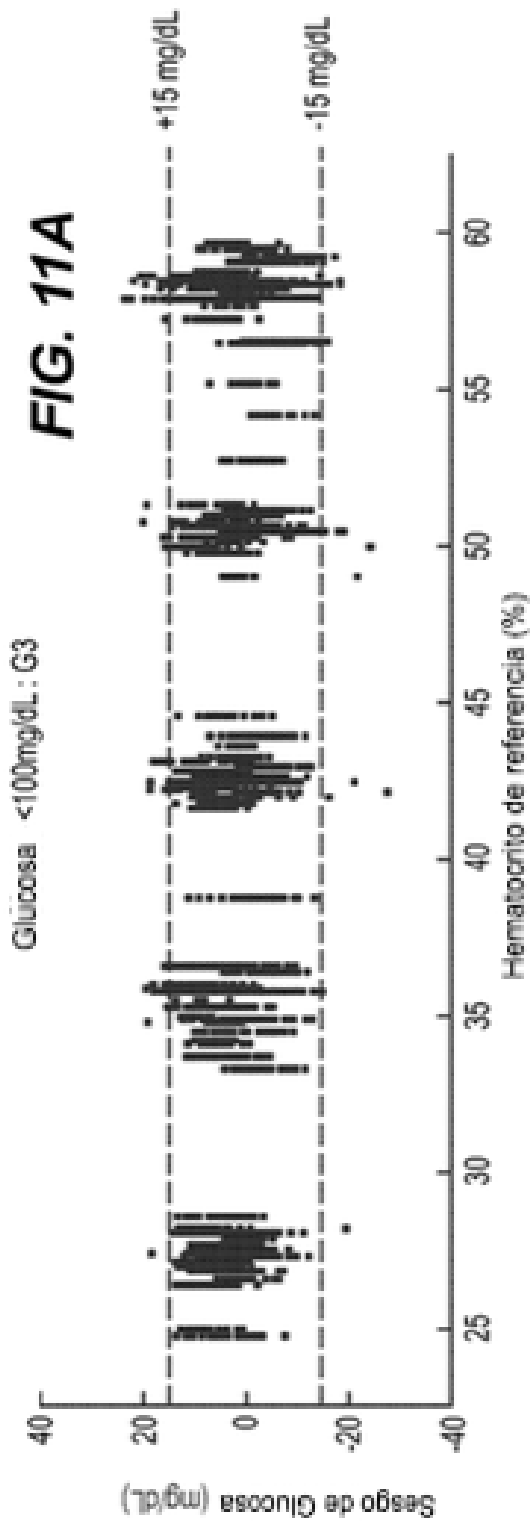




FIG. 12

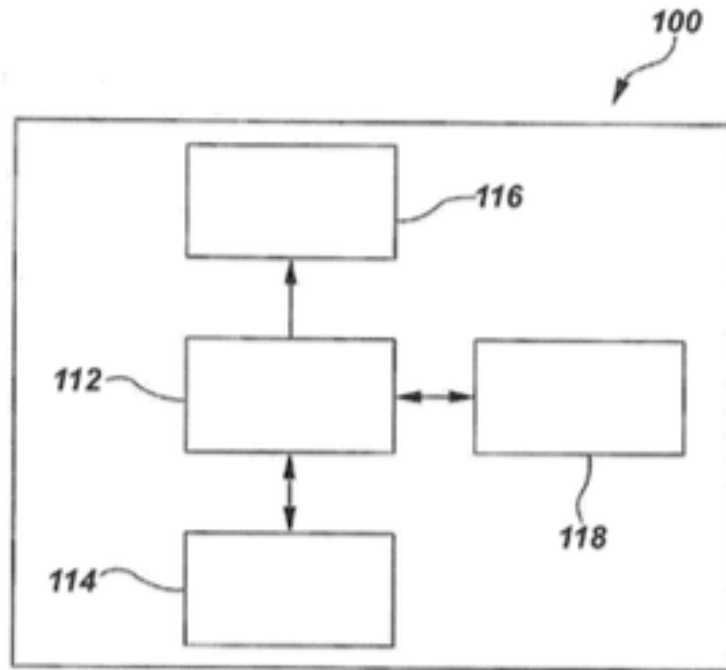


FIG. 13

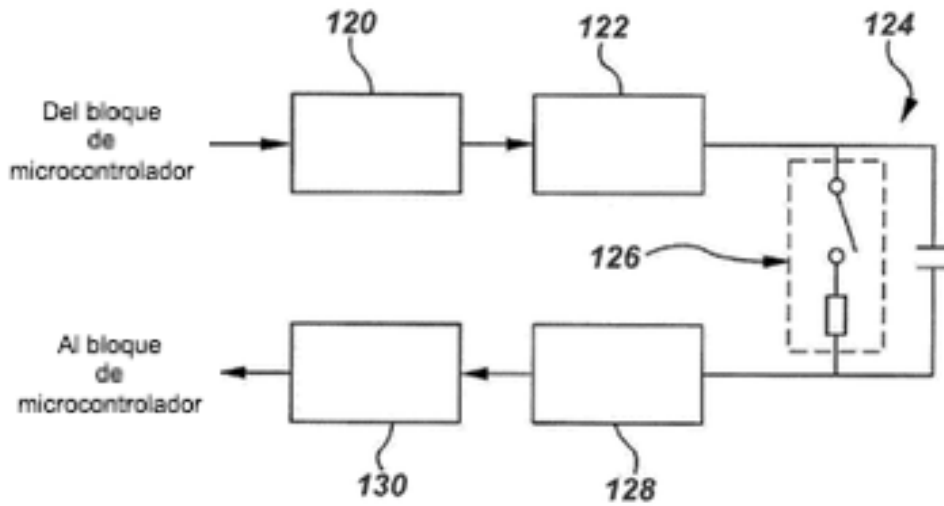


FIG. 14

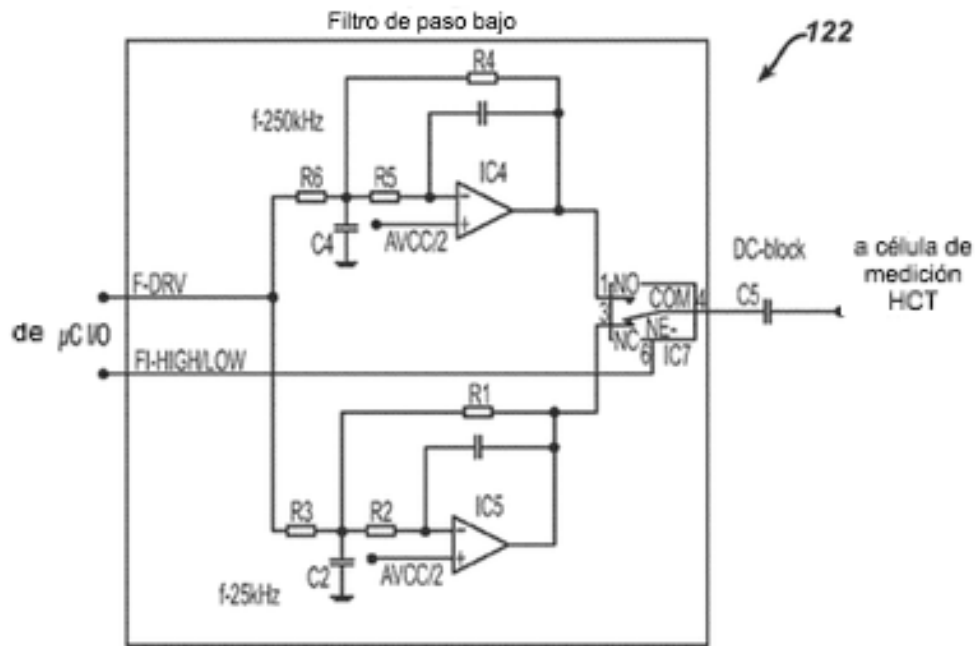


FIG. 15

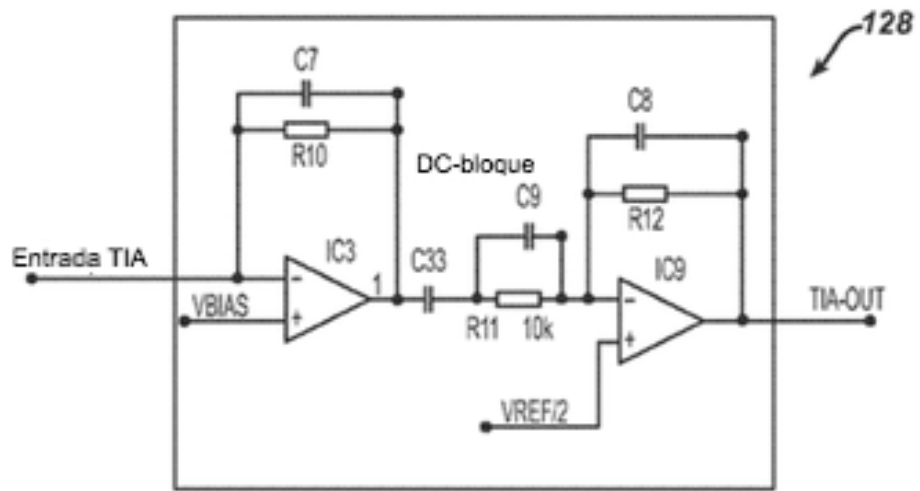


FIG. 16

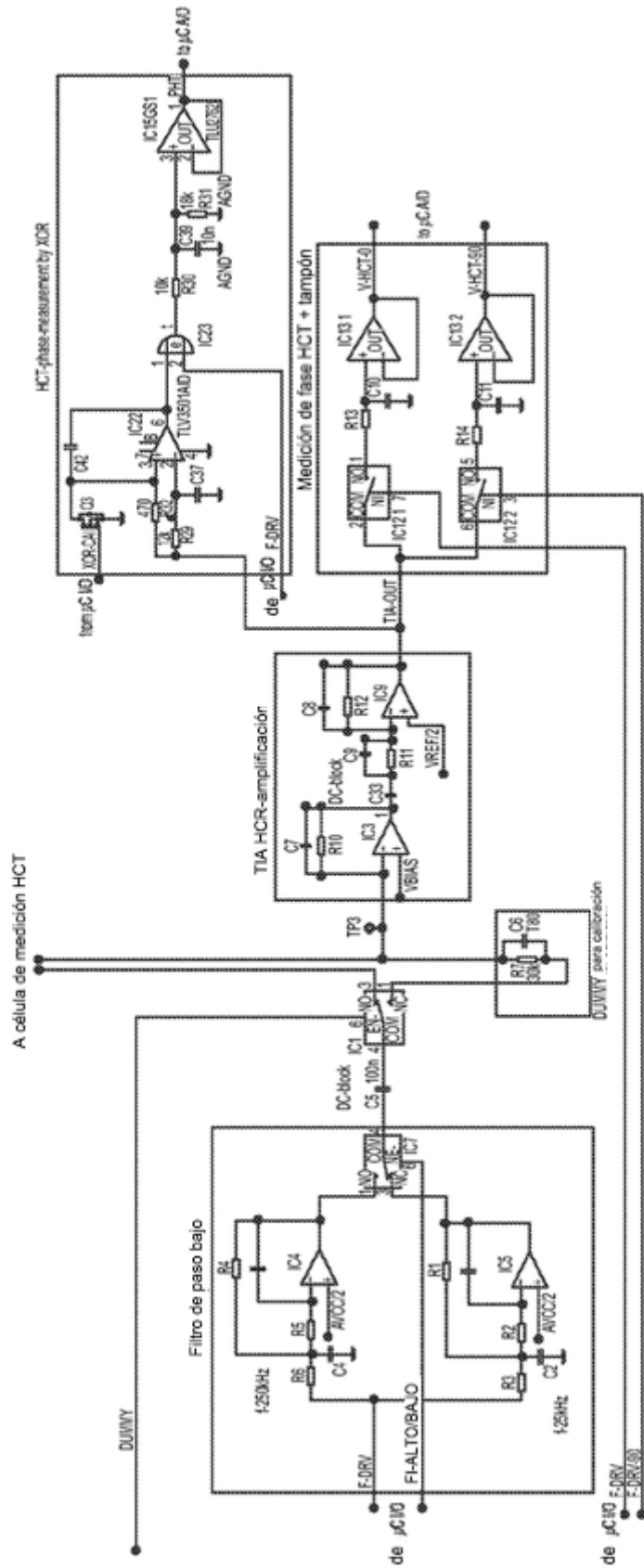


FIG. 17



FIG. 18