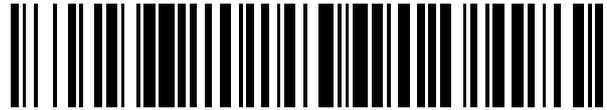


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 519 791**

51 Int. Cl.:

**G01N 33/487** (2006.01)

**G01N 33/49** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.08.2003 E 03255154 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.07.2014 EP 1391728**

54 Título: **Método para asignar códigos de calibración a tiras de ensayo de diagnóstico en base a los parámetros de calibración**

30 Prioridad:

**21.08.2002 US 224888**

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

**07.11.2014**

73 Titular/es:

**LIFESCAN, INC. (100.0%)  
1000 GIBRALTAR DRIVE  
MILPITAS, CA 95035, US**

72 Inventor/es:

**HAYTER, PAUL G.;  
SHARMA, MANOJ K.;  
OHARA, TIMOTHY J.;  
POULOS, DARWIN y  
AQUINO, MARIA**

74 Agente/Representante:

**IZQUIERDO FACES, José**

**ES 2 519 791 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).

**Método para asignar códigos de calibración a tiras de ensayo de diagnóstico en base a los parámetros de calibración****Descripción**

5

**ANTECEDENTES DE LA INVENCION**

10

La presente invención se refiere, en general, a kits de diagnóstico para la medición de una característica de muestra de fluido y, en particular, a kits de diagnóstico que incluyen códigos de calibración de tiras de ensayo y métodos relacionados.

15

20

Los kits de diagnóstico típicos para la medición de una característica de una muestra de fluido incluyen un dispositivo, como un medidor portátil, y una tira de ensayo (por ejemplo, una tira de ensayo de glucosa en sangre desechable) a la que se aplica una muestra de fluido. El dispositivo y la tira de ensayo son usados conjuntamente para medir una concentración de analitos (por ejemplo, concentración de glucosa en sangre) u otras características (por ejemplo tiempo de protrombina [PT] y/o Ratio de Normalización Internacional [IMR]) de la muestra de fluido. El dispositivo típicamente mide una propiedad o propiedades de la tira de muestra (por ejemplo, una reflectancia óptica, transmitancia óptica o una propiedad electroquímica) y después emplea un algoritmo para calcular la característica en base a la propiedad o propiedades medidas. Dichos kits de diagnóstico convencionales se describen, por ejemplo, en la US-A-6,084,660, US-A-6,261,519, EP-A-1,345,030, WO-A-0248707 y WO-A-0157510.

25

30

35

Con el fin de dar cuenta de la variación lote a lote en las tiras de ensayo de dichos kits de diagnóstico, es corriente que los lotes de las tiras de ensayo sean calibrados durante su fabricación. Tal calibración incluye típicamente la determinación de los parámetros de calibración y la asignación de un código de calibración de la tira de ensayo, asociado con esos parámetros de calibración, a cada uno de los lotes de tiras de ensayo. Por ejemplo, para asignar un código de calibración de la tira de ensayo a un lote de tiras de ensayo de protrombina, los parámetros de coagulación y PT pueden ser determinados experimentalmente usando rutinas de regresión ortogonales. En dichas rutinas de regresión ortogonales, el sesgo entre los resultados de ensayo experimentales y los resultados de ensayo de referencia se minimiza usando una suma de función de cuadrados ajustando varios parámetros de calibración. El resultado de dicha rutina de regresión ortogonal es un conjunto de parámetros de calibración experimentales. Si estos coeficientes de calibración fueran asignados como códigos de calibración, habría un número infinito de códigos de calibración. Para hacer un número finito y manejable de códigos de calibración, los parámetros de calibración experimentales son después cambiados para coincidir con los parámetros de calibración más cercanos contenidos en una tabla de parámetros de calibración predefinida. Un código de calibración asociado con los parámetros de calibración más cercanos es posteriormente asignado al lote de tiras de ensayo de protrombina.

40

45

Las técnicas convencionales de asignar códigos de calibración de tiras de ensayo a un lote de tiras de ensayo, como la técnica de calibración descrita anteriormente con respecto a las tiras de ensayo de protrombina, tienen los inconvenientes de (i) emplear una suma de función de cuadrados, que es indebidamente sensible a resultados experimentales extremos y (ii) asumir que los parámetros de calibración de la tabla de parámetros de calibración predefinidos que son más cercanos a los parámetros de calibración experimentalmente determinados son los más óptimos, lo que no es necesariamente correcto. Debido a estos inconvenientes, la precisión de los resultados obtenidos usando un kit de diagnóstico que emplea códigos de calibración de tiras de ensayo que han sido asociados con parámetros de calibración (y por lo tanto asociados con lotes de tiras de ensayo) usando técnicas convencionales puede no ser óptima.

50

55

Además, bajo ciertas circunstancias, puede ser deseable recalibrar un lote de tiras de ensayo para verificar la asignación previa de un código de calibración de tiras de ensayo a la misma. Sin embargo, si los códigos de calibración de tiras de ensayo individuales están asociados con parámetros de calibración que están poco espaciados (es decir, parámetros de calibración separados por un pequeño incremento de la resolución), es posible que a un lote de tiras de ensayo le sea asignado un código de calibración de tiras de ensayo en el momento de la recalibración que sea diferente del código de calibración de tiras de ensayo asignado previamente. Esto puede ocurrir ya que, aunque la recalibración se realizó correctamente, hay un error de calibración finito asociado con la recalibración. La posible inconsistencia de asignar un código de calibración de tiras de ensayo diferente en el momento de la recalibración complica la verificación de la asignación de un código de calibración de tiras de ensayo a un lote de tiras de ensayo.

60

65

Cuando un kit de diagnóstico se usa para medir una característica de una muestra de fluido, el código de calibración de tiras de ensayo asignado a la tira de ensayo permite al dispositivo obtener los parámetros de calibración para su uso en el cálculo de las características. Hay diversas técnicas que se pueden emplear para transmitir el código de calibración de tiras de ensayo asignado a una tira de ensayo al dispositivo. Estas técnicas incluyen usar un botón en el dispositivo para seleccionar un código de calibración de tiras de ensayo numérico; la inserción en el dispositivo de un circuito integrado con un código de calibración de tiras de ensayo; la inserción en el dispositivo de una tira con un código de calibración de tiras de ensayo que emplea componentes electrónicos

pasivos (por ejemplo resistencias); telemetría proximal; y el uso de un código de barras o circuito integrado de Memoria de Sólo Lectura (ROM) (ver por ejemplo, US-A-5,489,414, US-A-5,366,609 and EP-B-0880407). En general, la técnica más simple y más barata para un usuario es transmitir el código de calibración de tiras de ensayo a un dispositivo presionando un botón del código de calibración en el dispositivo. Sin embargo, para que esta técnica sea práctica, es deseable que el dispositivo emplee un número mínimo de códigos de calibración de tiras de ensayo (por ejemplo cien o menos códigos de calibración de tiras de ensayo, y más preferiblemente 50 o menos códigos de calibración de tiras de ensayo). De otra manera, transportar el código de calibración de las tiras de ensayo al dispositivo es engorroso para el usuario y la probabilidad de error del usuario es indebidamente alta. Por otro lado, debe haber un número suficiente de códigos de calibración de tiras de ensayo para mantener una precisión general del kit de diagnóstico.

La US 5,126,952 describe un método de poner los datos de códigos de barras necesarios para determinar una curva de calibración para un elemento de ensayo en un analizador. Se calcula un intervalo de valores para la respuesta y se deriva una curva de calibración. Los valores del código de barras asociados con los valores de respuesta se calculan usando interpolación lineal y redondeo de tal forma que el valor del entero más cercano al valor de la respuesta calibrada pueda ser almacenado en el código de barras.

La EP 0840122 describe un método y aparato para calibrar un elemento sensor. El medidor incluye un sensor y una memoria para almacenar valores de datos de parámetros predefinidos. Un código de calibración se asocia con el sensor para compensar diferentes características del sensor.

Por lo tanto todavía es necesario en este campo un kit de diagnóstico que permita el uso de un número mínimo de códigos de calibración de tiras de ensayo y que emplee códigos de calibración de tiras de ensayo que estén asociados óptimamente con parámetros de calibración y, por lo tanto, también estén asociados óptimamente con lotes de tiras de ensayo. También se necesita, por lo tanto, un método para asociar óptimamente códigos de calibración de tiras de ensayo con parámetros de calibración.

#### RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención está dirigida a un método para asociar óptimamente códigos de calibración de reactivos a parámetros de calibración para su uso en un kit de ensayo que incluya un reactivo y un dispositivo analítico con una memoria de acuerdo con la reivindicación 1. También se describe un kit de diagnóstico que incluye códigos de calibración de tiras de ensayo que están asociados óptimamente con parámetros de calibración y que, por lo tanto, permite el uso de un número mínimo de códigos de calibración de tiras de ensayo. Como los códigos de calibración de tiras de ensayo están asociados óptimamente con los parámetros de calibración, los códigos de calibración de tiras de ensayo también serán asignados óptimamente a un lote de tiras de ensayo durante la calibración de las tiras de ensayo.

Para llegar a la presente invención, se reconoció que cada código de calibración de tiras de ensayo representa una región geométrica de un espacio del parámetro de calibración multi-dimensional (por ejemplo, un espacio del parámetro de calibración de dos dimensiones). Se reconoció además que el espacio del parámetro de calibración multi-dimensional consiste de varias regiones geométricas no superpuestas cada una asociada con un código de calibración único. También se reconoció que esta distribución de los códigos de calibración asociados con cada región geométrica y la asignación del código de calibración introduce un "error de cuantificación" que debería ser óptimamente reducido. Dicho error de cuantificación puede ser también visto como el error que es introducido en el rendimiento del kit de diagnóstico asignando un código de calibración de tiras de ensayo a una tira de ensayo que no es coincidente con los coeficientes de calibración medidos. Se reconoció adicionalmente que el error de cuantificación no debería añadir una cantidad considerable al error de ensayo asociado con la medición de los coeficientes de calibración.

También se reconoció que distribuir los parámetros de calibración de las tiras de ensayo y las regiones geométricas a través del espacio del parámetro de calibración multi-dimensional de tal forma que el error de cuantificación sea reducido óptimamente hasta el punto de un error de ensayo en la medición de los coeficientes de calibración proporciona la disposición más efectiva. Tal disposición eficiente permite el uso de un número mínimo de códigos de calibración de tiras de ensayo y una asociación óptima de códigos de calibración de tiras de ensayo a parámetros de calibración. Además, minimizando la superposición a través de la comprensión de la incertidumbre en la medición de los parámetros de calibración debida al error de ensayo, también se minimiza la posibilidad de asignar un código de calibración de tiras de ensayo a un lote de tiras de ensayo particular durante la recalibración. Esto puede ocurrir debido a que la región geométrica asociada con cada código de calibración puede representarse un área equivalente a la cubierta por la incertidumbre en la medición de los códigos de calibración.

Se reconoció además que el incremento de resolución entre los códigos de calibración de tiras de ensayo y el límite de la región geométrica representada por un código de calibración de tiras de ensayo define el número de códigos de calibración de tiras de ensayo dentro del espacio del parámetro de calibración multi-dimensional. Este incremento de la resolución puede, por ejemplo, estar limitado en el extremo superior por unos requisitos de

precisión generales del kit de diagnóstico. Si el incremento de la resolución es demasiado grande, el error de cuantificación atribuido a la asignación de los códigos de calibración de tiras de ensayo a los parámetros de calibración es indeseablemente grande. Sin embargo, cuando el incremento de la resolución es demasiado pequeño (por ejemplo, cuando el error de calibración es mayor que el incremento de la resolución), resulta en un número innecesariamente grande de códigos de calibración y puede ocurrir inconsistencia en la recalibración.

Por las razones tratadas anteriormente, los kits de diagnóstico de acuerdo con la presente divulgación incluyen códigos de calibración de tiras de ensayo y regiones geométricas que han sido distribuidas óptimamente a través del espacio del parámetro de calibración multi-dimensional. Dicha optimización implica definir de forma apropiada un incremento de la resolución para los códigos de calibración de tiras de ensayo y la forma (por ejemplo, límite) de la región geométrica representada por cada código de calibración de tiras de ensayo para reducir óptimamente el error de cuantificación a la vez que se minimiza el número de códigos de calibración de tiras de ensayo. Los ejemplos adecuados de regiones geométricas adecuadas son hexágonos, paralelogramos, rectángulos y otras estructuras poligonales similares.

Un kit de diagnóstico para medir una característica de una muestra de fluido de acuerdo con una realización ejemplar de la presente divulgación incluye una tira de ensayo y dispositivo (como un medidor portátil) para medir una propiedad o propiedades (por ejemplo, una propiedad óptica o electromecánica) de la tira de ensayo. El dispositivo también calcula una característica (por ejemplo, PT e INR) de una muestra de fluido aplicada a la tira de ensayo, en base a la propiedad o propiedades medidas de la tira de ensayo.

El dispositivo incluye una memoria con una pluralidad de códigos de calibración de tiras de ensayo almacenados en la misma. Cada uno de la pluralidad de códigos de calibración de tiras de ensayo almacenados en la memoria representa una región geométrica de un espacio del parámetro de calibración multi-dimensional. Además, la pluralidad de códigos de calibración de tiras de ensayo y regiones geométricas están distribuidos a través del espacio del parámetro de calibración multi-dimensional de tal forma que se reduce óptimamente un error de cuantificación de asignar uno de la pluralidad de códigos de calibración de tiras de ensayo a la tira de ensayo.

La reducción óptima del error de cuantificación puede incluir, por ejemplo, optimizar la distribución de los códigos de calibración de tiras de ensayo y la forma de la región geométrica representada por cada código de calibración de tiras de ensayo de tal forma que un número mínimo de códigos de calibración de tiras de ensayo son almacenados en la memoria a la vez que se mantienen los límites de error de cuantificación predeterminados. Los límites de error de cuantificación predeterminados empleados durante la optimización pueden, por ejemplo, basarse en los requisitos de precisión del kit de diagnóstico generales y una evaluación del error de ensayo en la medición de los coeficientes de calibración. Por ejemplo, los límites de error de cuantificación pueden basarse en una fracción (por ejemplo un quinta o una vigésima) de los requisitos de precisión del kit de diagnóstico generales.

Como los códigos de calibración de tiras de ensayo y las regiones geométricas son distribuidas en base a reducir óptimamente el error de cuantificación y de una manera relacionada directamente con los requisitos de precisión, los parámetros de calibración no están asociados necesariamente con sus códigos de calibración de tiras de ensayo más cercanos. Esto es beneficioso ya que, dependiendo del kit de diagnóstico, la precisión del rendimiento del kit de diagnóstico pueden ser optimizando no asignando el parámetro de calibración de la tira de ensayo colindante más cercano ya que las combinaciones particulares de los parámetros de calibración pueden tener un efecto de auto-compensación.

Se proporciona por la presente invención por lo tanto un método para asociar óptimamente códigos de calibración de reactivos a parámetros de calibración para su uso en un kit de ensayo que incluye un reactivo y dispositivo con una memoria. El método incluye una distribución analítica de una pluralidad de códigos de calibración de reactivos, y regiones geométricas representadas por los mismos, a través de un espacio del parámetro de calibración, dicha distribución comprendiendo el paso de realizar un algoritmo de optimización para identificar las formas y tamaños óptimos de dicha pluralidad de regiones geométricas de tal forma que el error de cuantificación de asignar uno de la pluralidad de códigos de calibración de reactivos al reactivo se reduce óptimamente. La pluralidad de códigos de calibración de reactivos que han sido así distribuidos son después almacenados en una memoria del dispositivo analítico.

**BREVE DESCRIPCION DE LOS DIBUJOS**

Una mejor comprensión de las características y ventajas de la presente invención se obtendrá por referencia a la siguiente descripción detallada que expone realizaciones ilustrativas, en las que se utilizan los principios de la invención, y los dibujos acompañantes en los que:

- La Figura 1 es un diagrama de bloques simplificado de un kit de diagnóstico de acuerdo con una realización ejemplar de la presente divulgación;
- La Figura 2 es un diagrama de bloques simplificado de un kit de diagnóstico de acuerdo con otra realización ejemplar de la presente divulgación;

La Figura 3 es un boceto que ilustra un límite del error permisible máximo que rodea una región geométrica de los valores  $p$  y  $Z$  en un espacio del parámetro de calibración  $p$ - $Z$ ;

La Figura 4 es un gráfico que ilustra la forma en la que se pueden trazar las ecuaciones de error constante para definir una región geométrica limitada para la representación por un código de calibración de tiras de ensayo;

La Figura 5 es un diagrama de bloques simplificado de un kit de diagnóstico de acuerdo con todavía otra realización ejemplar de la presente divulgación;

La Figura 6 es un gráfico que representa coordenadas cartesianas par una técnica de matriz de perturbación usada en conjunción con la presente invención;

La Figura 7 es un gráfico que representa una matriz de perturbación para una función objetivo  $MAB$  asociada con una tira de ensayo en un ejemplo de la presente invención;

La Figura 8 es una ilustración que representa una distribución de códigos de calibración de tiras de ensayo, y regiones geométricas representadas por los mismos, a través de un espacio del parámetro de calibración  $p$ - $Z$  en una realización ejemplar de la presente invención;

La Figura 9 es un diagrama de bloques simplificado de un kit de diagnóstico de acuerdo con todavía otra realización ejemplar de la presente divulgación;

La Figura 10 es una ilustración que representa una distribución de códigos de calibración de tiras de ensayo, y regiones geométricas poligonales escalonadas representadas por los mismos, a través de un espacio del parámetro de calibración MNPT-ISI en una realización ejemplar de la presente invención; y

La Figura 11 es un diagrama de flujo que ilustra una secuencia de pasos en un proceso de acuerdo con una realización ejemplar de la presente invención.

#### DESCRIPCION DE REALIZACIONES EJEMPLARES DE LA INVENCION

Para ser consistentes a lo largo de la presente especificación y para la comprensión clara de la presente invención, se proporciona la siguiente definición para un término usado en la presente:

El término "error de cuantificación" se refiere al error asociado con asignar un código de calibración de tiras de ensayo a una tira de ensayo que no es coincidente con los coeficientes de calibración medidos. Dicho error de cuantificación es dependiente asimétricamente de la distribución de los códigos de calibración de las tiras de ensayo, y las regiones geométricas representadas por los códigos de calibración de las tiras de ensayo, a través de un espacio del parámetro de calibración multi-dimensional. Por lo tanto, el error de cuantificación puede también ser visto como el error asociado con tener un código de calibración de las tiras de ensayo que representa una región geométrica completa de un espacio del parámetro de calibración multi-dimensional. Dependiendo del contexto, el error de cuantificación puede ser referido también como el error de calibración.

La Figura 1 es un diagrama de bloques simplificado que ilustra un kit de diagnóstico 100 (abarcado dentro de las líneas discontinuas) para medir una característica de una muestra de fluido. El kit de diagnóstico 100 incluye una tira de ensayo 110 y un dispositivo 120 (por ejemplo un medidor portátil) para medir una propiedad de la tira de ensayo 110 y calcular, de la misma, la característica de la muestra de fluido.

Alguien experto en la técnica reconocerá que los kits de diagnóstico de acuerdo con la presente divulgación se pueden adaptar para su uso en una variedad de muestras, fluidas o de otro modo, incluyendo muestras biológicas como tejidos y heces. Además, se contempla que las realizaciones de la divulgación puedan ser adaptadas a un intervalo de kits de ensayo, biológicos o de otra manera, conocidos por los expertos en la técnica. Los kits de ensayo adecuados incluyen los empleados en secuenciación de ADN, análisis de proteínas, descubrimiento de fármacos y desarrollo farmacéutico. Tales kits de ensayo adecuados incluyen reactivo(s) (por ejemplo reactivos líquidos y reactivos liofilizados) y un dispositivo analítico empleado en conjunción con los reactivos para llevar a cabo un análisis predeterminado de una muestra. Se reconocerá que la precisión de los resultados obtenidos con tales kits de ensayo pueden ser mejorados a través del uso de códigos de calibración de reactivos. Además, una memoria incluida en el dispositivo analítico puede tener una pluralidad de códigos de calibración de reactivos almacenados en la misma con cada uno de los códigos de calibración de reactivos representando una región geométrica de un espacio del parámetro de calibración. Además, tales códigos de calibración de reactivos y regiones geométricas pueden ser distribuidas a través del espacio del parámetro de calibración de tal forma que un error de cuantificación de asignar uno de los códigos de calibración de reactivos al reactivo se reduzca óptimamente.

Los kits de diagnóstico de acuerdo con la presente divulgación pueden ser empleados para medir cualquier característica de una muestra de fluido conocida por alguien experto en la técnica incluyendo, pero no limitado a, la concentración de ciertos analitos en muestras de fluidos aplicadas a las tiras de ensayo 110 y/o propiedades químicas (por ejemplo, pH o alcalinidad) de una muestra de fluido aplicada a la tira de ensayo 110. Ejemplos de dichos analitos son glucosa, colesterol, proteínas, cetonas, fenilalanina y enzimas en un fluido fisiológico tal como sangre, orina o saliva, mientras que un tiempo de protrombina (PT) de una muestra de sangre es un ejemplo de dicha propiedad química.

El dispositivo 120 puede medir, por ejemplo, una propiedad óptica y/o propiedad electroquímica de la tira de

5 ensayo 110 y calcular, en base a la propiedad medida, una característica de una muestra de fluido aplicada a la tira de ensayo. Dicho cálculo se puede conseguir, por ejemplo, usando un algoritmo(s) que emplee tanto la propiedad medida (o propiedades medidas) de la tira de ensayo como los parámetros de calibración. A este respecto, un código de calibración de la tira de ensayo asignado previamente a la tira de ensayo 100 y transmitido al dispositivo 120 sirve para identificar los parámetros de calibración apropiados para su uso en el algoritmo(s). Alguien experto en la técnica reconocerá que el algoritmo puede ser implementado convencionalmente por el software y hardware incluido en el dispositivo 120.

10 El dispositivo 120 también incluye una memoria 130 con una pluralidad de códigos de calibración de la tira de ensayo almacenados en la misma. Cada uno de los códigos de calibración de la tira de ensayo almacenados en la memoria 130 representa una región geométrica de un espacio del parámetro de calibración multi-dimensional. Además, cada código de calibración está asociado con un conjunto de parámetros de calibración que pueden ser empleados en un algoritmo(s) para calcular la característica de la muestra de fluido. La memoria 130 puede ser cualquier tipo de memoria conocida por los expertos en la técnica incluyendo, pero no limitada a, memorias basadas en circuitos integrados (por ejemplo Memorias de Acceso Aleatorio Dinámicas [DRAM], Memorias de Acceso Aleatorio Estáticas [SRAM], memorias de sólo lectura programables o lógicas cableadas) y memorias basadas en discos.

20 En los kits de diagnóstico de acuerdo con la presente divulgación, la pluralidad de códigos de calibración de tiras de ensayo y las regiones geométricas representadas por los códigos de calibración de tiras de ensayo se distribuyen a través del espacio del parámetro de calibración multi-dimensional de tal forma que un error de cuantificación de asignar un código de calibración de tiras de ensayo a la tira de ensayo es óptimamente reducido. Dicha reducción óptima puede conseguirse, por ejemplo, a través de un análisis estadístico basado en el algoritmo(s) usado por el dispositivo para calcular la característica de la muestra de fluido, una función objetivo que representa la precisión de la tira de ensayo, la variación en la medición de los coeficientes de calibración, y equilibrando el error asociado con la variación en la medición de los coeficientes de calibración con el error de cuantificación. Dicho análisis estadístico puede identificar la forma y tamaño óptimos de las regiones geométricas representadas por los códigos de calibración de tiras de ensayo. Las regiones geométricas así identificadas pueden después ser asociadas con, por ejemplo, un único código de calibración de tiras de ensayo y distribuidas a través del espacio del parámetro de calibración multi-dimensional. Después de eso, a cualquier lote de tiras de ensayo con parámetros de calibración medidos experimentalmente que están dentro de una región geométrica dada puede serle asignado el código de calibración de tiras de ensayo único asociado con esa región geométrica.

35 **EJEMPLOS**

**Ejemplo 1: Kit de Diagnóstico para la Medición de la Glucosa en Sangre**

40 Un kit de diagnóstico 200 ejemplar para la medición de glucosa en sangre de acuerdo con la presente divulgación incluye una tira de ensayo 2010 de glucosa en sangre desechable y un medidor 220 (es decir, dispositivo) para medir una propiedad de la tira de ensayo de glucosa en sangre desechable, como se ilustra en la Figura 2. El medidor 220 está adaptado para calcular la concentración de glucosa en sangre de una muestra de sangre aplicada a la tira de ensayo 2010 de glucosa en sangre desechable usando un algoritmo de la siguiente forma simplificada:

45 
$$G = I^p (C_0 - Z) \quad (1)$$

50 donde:

- G=concentración de glucosa en sangre;
- I y  $C_0$  son propiedades de la tira de ensayo 210 de glucosa en sangre desechable (a la que se ha aplicado la muestra de fluido) medidas por el medidor 220; y
- 55 p y Z son los parámetros de calibración de la tira de ensayo.

60 El medidor 220 incluye una memoria 230 que almacena una pluralidad de códigos de calibración de tiras de ensayo. Cada uno de la pluralidad de códigos de calibración de tiras de ensayo representa una región geométrica hexagonal de un espacio del parámetro de calibración p-Z de dos dimensiones. En la memoria 230, la pluralidad de códigos de calibración de tiras de ensayo y regiones geométricas hexagonales se distribuyen a través de un espacio del parámetro de calibración p-Z de dos dimensiones de tal forma que un error de cuantificación de asignar uno de la pluralidad de códigos de calibración de tiras de ensayo a la tira de ensayo se minimiza óptimamente.

65 La distribución optimizada de los códigos de calibración de tiras de ensayo y regiones geométricas hexagonales a través del espacio del parámetro de calibración p-Z de dos dimensiones, y los beneficios que se

derivan de esta distribución, serán aparentes para alguien experto en la técnica en base a la siguiente descripción de la técnica de análisis matemático usada para obtener la distribución optimizada y la forma hexagonal de las regiones geométricas. Primero, la ecuación (1) anterior fue reescrita como:

5

$$G(p, Z) = I^p (C_0 - Z) \quad (2)$$

10

Después, para facilitar la reducción óptima del error de cuantificación (es decir, para limitar el error debido a la asignación de un código de calibración de tiras de ensayo a un lote de tiras de ensayo), se crearon las siguientes dos ecuaciones de "error constante" (es decir, funciones objetivo):

15

$$\begin{aligned} |G(p, Z) - G(\bar{p}, \bar{Z})| &= \varepsilon_a \\ \frac{|G(p, Z) - G(\bar{p}, \bar{Z})|}{G(\bar{p}, \bar{Z})} &= \varepsilon_r \end{aligned} \quad (3)$$

20

25

Estas ecuaciones de error constante representan los errores absoluto y relativo, respectivamente, debidos a la asignación del código de calibración de tiras de ensayo. Para el kit de diagnóstico 200, la primera ecuación " $\varepsilon_a$ " se aplica a concentraciones de glucosa en sangre de entre 20 mg/dL y 100 mg/dL y la segunda ecuación " $\varepsilon_r$ " se aplica a concentraciones de glucosa en sangre de mg/dL a 600 mg/dL. La ecuación " $\varepsilon_a$ " es para un error absoluto (2mg/dL en esta realización ejemplar) y la ecuación " $\varepsilon_r$ " es para un error relativo (2% en esta realización ejemplar) El término  $G(\bar{p}, \bar{Z})$  es la ecuación de glucosa para un valor fijo de  $\bar{p}$  y  $\bar{Z}$  que son valores tomados de una tabla de códigos de calibración. Cuanto mayor sea la diferencia entre p y  $\bar{p}$ , y entre Z y  $\bar{Z}$ , mayor será la diferencia (o error) entre un valor de concentración de glucosa en sangre informado,  $G(\bar{p}, \bar{Z})$  y el valor de concentración de glucosa en sangre real,  $G(p, Z)$ .

30

35

Las ecuaciones de error constante anteriores se basaron en dos requisitos de precisión de kit de diagnóstico predeterminados, concretamente que el kit de diagnóstico tuviese un error de +/- 10 mg/dL para concentraciones de glucosa en sangre de entre 20 mg/dL y 100 mg/dL y un error de +/-10% para concentraciones de glucosa en sangre de más de 100 mg/dL hasta 600 mg/dL. Sin embargo, como estos requisitos representan el error permisible total para el kit de diagnóstico, sólo se asignó una porción a la estimación del error de calibración, concretamente:

40

$$\varepsilon_a = 2 \text{ mg/dL}; \quad (4)$$

45

$$\varepsilon_r = 2\% \quad (5)$$

50

En la práctica, los valores de p y Z determinados durante la calibración de un lote de tiras de ensayo pueden ser usados para asignar un código de calibración de tiras de ensayo ( $\bar{p}, \bar{Z}$ ) al lote de tiras de ensayo. Esta asignación se basa en la proximidad de los p y Z medidos al código de calibración de tiras de ensayo. La medida de proximidad es la diferencia entre la concentración de glucosa en sangre usando el código de calibración de tiras de ensayo y la concentración de glucosa en sangre usando los p, Z medidos. Esa proximidad se representa por las ecuaciones de error constante anteriores.

55

EL conjunto de valores de p y Z, que satisface las dos ecuaciones de error constante anteriores, definen el límite del error máximo permisible definido por  $\varepsilon_a$  y  $\varepsilon_r$ . Esto resulta en una región geométrica limitada de valores de p y Z. Para los valores de p y Z dentro de esta región geométrica, la asignación a  $\bar{p}$  y  $\bar{Z}$  resulta en un error menos de  $\varepsilon_a$  [error absoluto] y menor de  $\varepsilon_r$  [error relativo]. La Figura 3 ilustra como las ecuaciones de error constante definen dicho límite. En la Figura 3, la curva cerrada "A" es el conjunto de puntos que satisfacen las ecuaciones de error constante. Por lo tanto, los puntos dentro de la curva cerrada tienen errores menores que los errores relativo y absoluto definidos.

60

65

Para el kit de diagnóstico 200, el objetivo era determinar la forma de la región geométrica alrededor de  $\bar{p}$  y  $\bar{Z}$  y como p, Z, I t  $C_0$  efectuaron esa forma. De esto, se hizo entonces una determinación de como estas regiones geométricas ajustan juntas de tal forma que una serie de valores de ( $\bar{p}, \bar{Z}$ ) podrían ser generados como códigos de calibración de tiras de ensayo cubriendo el espacio del parámetro de calibración p-Z.

Para hacer las ecuaciones de error constante más manejables, se expandió  $G(p,Z)$  en una expansión de Taylor y se aproximó descartando términos más altos que el orden lineal, resultando en:

$$G(p, Z) = G(\bar{p}, \bar{Z}) + \frac{\partial G(p, Z)}{\partial p} \cdot (p - \bar{p}) + \frac{\partial G(p, Z)}{\partial Z} \cdot (Z - \bar{Z}) \quad (6)$$

donde las derivadas parciales son:

$$\frac{\partial G(p, Z)}{\partial p} = G_p = G(p, Z) \cdot \ln(I)$$

$$\frac{\partial G(p, Z)}{\partial Z} = G_z = -I^p$$

Combinando estas de vuelta en las ecuaciones de error constante resultaron en:

$$\begin{aligned} \varepsilon_a &= \left| G(p, Z) - G(\bar{p}, \bar{Z}) \right| = \left| \frac{\partial G(p, Z)}{\partial p} \cdot (p - \bar{p}) + \frac{\partial G(p, Z)}{\partial Z} \cdot (Z - \bar{Z}) \right| \quad (7) \\ &= \left| G(\bar{p}, \bar{Z}) \cdot \ln(I) \cdot (p - \bar{p}) - I^{\bar{p}} \cdot (Z - \bar{Z}) \right| \end{aligned}$$

y

$$\varepsilon_r = \frac{\left| G(\bar{p}, \bar{Z}) \cdot \ln(I) \cdot (p - \bar{p}) - I^{\bar{p}} \cdot (Z - \bar{Z}) \right|}{G(\bar{p}, \bar{Z})} \quad (8)$$

Estas ecuaciones de error constante (es decir, ecuaciones 7 y 8) se trazaron en los ejes  $p, Z$  en una región geométrica cercana a  $\bar{p}, \bar{Z}$ . Los resultados se ilustran en la Figura 4, donde, para facilidad de representación gráfica, los  $\bar{p}, \bar{Z}$  han sido elegidos como (0, 0). Para definir la región geométrica del código de calibración, estas ecuaciones deben ser consideradas para todos los intervalos permitidos de las condiciones de muestra. Ciertos valores dentro del intervalos de las condiciones de muestra limitarán el rendimiento y definen así la región geométrica. Para este ejemplo, el límite tiene lugar en  $I=10$ , y niveles de glucosa de 20 mg/dL, 600 mg/dL y 100 mg/dL, que corresponden respectivamente con el nivel de glucosa más bajo, el nivel de glucosa más alto, y el nivel de glucosa de transición entre las dos ecuaciones de error constante. Debido a los signos de valor absoluto (que dan lugar a dos ecuaciones) y los tres límites del nivel de glucosa, el resultado fue una serie de seis líneas 410 que unen una región geométrica hexagonal 420. Estas líneas y la región geométrica hexagonal 420 que unen las líneas se ilustran en la Figura 4.

En base a la descripción anterior, alguien experto en la técnica reconocerá que la invención del Ejemplo 1 proporciona la forma óptima para región geométrica representada por un código de calibración de tiras de ensayo basado en la ecuación del algoritmo de glucosa (1), y las ecuaciones de error (7) y (8), que se establecen en relación a los requisitos de rendimiento del kit de diagnóstico (por ejemplo, precisión).

**Ejemplo 2: Kit de Diagnóstico para Medición de Glucosa en Sangre que Incluye una tira de ensayo Electroquímica y un Dispositivo Medidor**

Un kit de diagnóstico 700 (dentro de las líneas discontinuas) para la medición de glucosa en sangre incluye una tira de ensayo 710 electroquímica y un dispositivo 720 (por ejemplo un medidor portátil) para medir una propiedad electroquímica de la tira de ensayo 710 electroquímica como se ilustra en la Figura 5. El dispositivo 720 está adaptado para calcular la concentración de glucosa en sangre de una muestra de sangre aplicada a la tira de ensayo 710 electroquímica usando el algoritmo de la ecuación (1).

El dispositivo 720 incluye una memoria 730 que almacena treinta y tres códigos de calibración de tiras de ensayo. Cada uno de la pluralidad de códigos de calibración de tiras de ensayo representa una región geométrica hexagonal o una región geométrica hexagonal parcial de un espacio del parámetro de calibración  $p$ - $Z$  de dos

dimensiones. Como se explica con más detalle a continuación, el espacio del parámetro de calibración p-Z de dos dimensiones de esta realización cubre los parámetros de calibración "Z" de 0,0 a 0,8 y los parámetros de calibración "p" de 0,50 a 0,80.

5 Los treinta y tres códigos de calibración de tiras de ensayo (almacenados en la memoria 730) y las regiones geométricas hexagonales (o parcialmente hexagonales) se distribuyen a través del espacio del parámetro de calibración p-Z de dos dimensiones de tal forma que un error de cuantificación de asignar uno de los códigos de calibración de tiras de ensayo a la tira de ensayo 710 electroquímica se reduce óptimamente.

10 La siguiente técnica se empleó para determinar la distribución de los códigos de calibración de tiras de ensayo y las regiones geométricas a través del espacio del parámetro de calibración p-Z. Primero, se reconoció que la asignación de los coeficientes de los códigos de calibración de tiras de ensayo (es decir, p y Z) debe ser optimizada para obtener una medición de la glucosa en sangre precisa con el kit de diagnóstico 700. En otras palabras, el error de cuantificación debe ser reducido óptimamente. Para reducir óptimamente el error de cuantificación, se utilizó una función objetivo de sesgo absoluto medio (MAB). La función objetivo MAB se definió como sigue:

$$20 \quad MAB = \frac{\sum_{i=1}^m |Sesgo| + \sum_{i=1}^n \%Sesgo}{m + n} \quad (9)$$

donde

$$25 \quad \text{Sesgo} = G - YSI \quad YSI \leq 100 \text{ mg/dL}$$

$$30 \quad \%Sesgo = [(G - YSI) \div YSI] \times 100 \quad YSI > 100 \text{ mg/dL}$$

y donde G se define en la Ecuación (1) anterior;  
 m es el número de tiras probadas con el valor de glucosa YSI ≤ 100 mg/dL;  
 n es el número de tiras probadas con el valor de glucosa YSI > 100 mg/dL; y  
 YSI = valor de glucosa en plasma medido usando un instrumento de referencia Yellow Springs estándar.

40 Al definir la función objetivo MAB, se combinaron las medias de tanto el sesgo absoluto como el porcentaje (%) de sesgo juntos en una manera de unidad mixta. Esta combinación de sesgos se implementó para tener en cuenta la naturaleza heteroscedástica de la respuesta de glucosa en el kit de diagnóstico 700.

45 Se prepararon entonces veinte lotes de tiras de ensayo electroquímicas que incluían variación del proceso introducido adrede. Esta variación del proceso introducido adrede se diseñó para imitar la variación inducida por el proceso que se encontraría a lo largo del periodo de tiempo de fabricación de las tiras de ensayo electroquímicas. Para cada lote de tiras de ensayo electroquímicas, se determinaron experimentalmente los parámetros de calibración de p y Z minimizando la función objetivo MAB. En base a los intervalos de los valores de p y Z observados, se determinó que el espacio del parámetro de calibración p-Z de dos dimensiones abarcaría los valores de "p" de 0,5 a 0,8 y los valores de "Z" de 0 a 0,8.

50 Una vez informado de la presente invención, alguien experto en la técnica reconocerá que el número de lotes de tiras de ensayo electroquímicas empleadas para evaluar la función objetivo puede variar dependiendo de la magnitud de la variación del proceso esperada y el grado de confianza necesitado al definir el espacio del parámetro de calibración. En la práctica, el número de lotes de tiras de ensayo variará típicamente de alrededor de 20 a 60 lotes de tiras de ensayo para una definición inicial del espacio del parámetro de calibración.

55 Después, se determinaron el error de calibración de los parámetros de calibración de p y Z debido al donante de sangre, el dispositivo y la concentración de glucosa en sangre para cada lote de tiras de ensayo electroquímicas. Por ejemplo, el error de calibración debido al donante de sangre se determinó eliminando sistemáticamente datos del donante de sangre en un momento y re-optimizando p y Z del conjunto de datos restante. El mínimo, el máximo y el intervalo del error de calibración se determinaron para p y Z para cada fuente de variación (es decir, donante de sangre, dispositivo y concentración de glucosa en sangre) por lote de tiras de ensayo electroquímicas para determinar la variabilidad total. El percentil 95° de los intervalos de error para p y Z se determinaron entonces para un esquema de ensayo fijado sobre todos los lotes. Este percentil 95° para el error en la medición de los coeficientes de calibración fue empleado posteriormente como un incremento de la resolución para examinar el espacio del parámetro de calibración. En base a los datos recogidos, se determinó que el percentil 95°

de  $p=0,03$  y el percentil  $95^\circ$  de  $Z=0,10$ . Estos valores del percentil  $95^\circ$  se eligieron como un incremento de resolución para distribuir códigos de calibración de tiras de ensayo a través del espacio del parámetro de calibración  $p$ - $Z$ .

5 Una técnica de matriz de perturbación se empleó después para evaluar la función objetivo MAB. La Figura 6 es un gráfico de coordenadas cartesianas que muestra la combinación de los valores de los parámetros de calibración  $p$  y  $Z$  empleados en la matriz de perturbación. En otras palabras la MAB se re-calculó para las siguientes 8 combinaciones:

- 10 (0.03, 0):  $p = p$  optimizado + 0.03; y  $Z = Z$  optimizado.  
 (-0.03, 0):  $p = p$  optimizado - 0.03; y  $Z = Z$  optimizado.  
 (0, 0.1):  $p = p$  optimizado; y  $Z = Z$  optimizado+ 0.1.  
 (0, -0.1):  $p = p$  optimizado; y  $Z = Z$  optimizado- 0.1.  
 (0.03, 0.1):  $p = p$  optimizado+ 0.03; y  $Z = Z$  optimizado+ 0.1  
 15 (-0.03, 0.1):  $p = p$  optimizado- 0.03; y  $Z = Z$  optimizado+ 0.1  
 (0.03, -0.1):  $p = p$  optimizado+ 0.03; y  $Z = Z$  optimizado- 0.1  
 (-0.03, -0.1):  $p = p$  optimizado- 0.03; y  $Z = Z$  optimizado- 0.1

20 El valor de MAB de cada una de las coordenadas en la Figura 6 fue posteriormente calculada y trazada en una matriz de perturbación para cada uno de los veinte lotes de tiras de ensayo electroquímicas. En este ejemplo, el error de cuantificación permisible fue después establecido a MAB de 0,50. Una revisión de las matrices de perturbación indicó que la mayoría mostraba un patrón hexagonal en términos de cumplimiento del límite de error de cuantificación de MAB de 0,5 (ver Figura 7 que representa una tabla de valores de MAB para uno de los veinte lotes de tiras de ensayo electroquímicas). Tener en cuenta que el número en cursiva debajo de cada valor de MAB  
 25 representa la diferencia del MAB nuevo del MAB original en el origen. Encerrado en las cajas rectangulares están los MABs que difieren de  $p$  y  $Z$  optimizados por  $\leq 0,5$ . Este patrón hexagonal (panal de abeja) fue, por lo tanto, elegido como la forma básica de cada región geométrica representada por un código de calibración de tiras de ensayo almacenado en la memoria 730.

30 El espacio del parámetro de calibración 800  $p$ - $Z$  resultante se ilustra en la Figura 8. Usando los incrementos de resolución de 0,03 y 0,10 y las regiones geométricas de forma hexagonal, los treinta y tres códigos de calibración de tiras de ensayo (representados por los círculos rellenos en la Figura 8) y las regiones geométricas 810 hexagonales fueron después distribuidas a través del espacio del parámetro de calibración 800  $p$ - $Z$  donde las regiones geométricas hexagonales completas se habrían extendido más allá del borde. La distribución se inició  
 35 asignando un código de calibración de tiras de ensayo cerca del centro del espacio del parámetro de calibración  $p$ - $Z$  (es decir, el código de calibración de tiras de ensayo y región geométrica hexagonal asignado a  $p=0,62$  y  $Z=0,40$ ) seguido por la distribución de los códigos de calibración de tiras de ensayo y regiones geométricas hexagonales a través del espacio del parámetro de calibración en los incrementos definidos de resolución. Los parámetros de calibración asignados a cada código de calibración de tiras de ensayo se muestran en paréntesis sobre cada uno de  
 40 los círculos rellenos que representan los códigos de calibración de tiras de ensayo.

45 El número de regiones geométricas hexagonales y parcialmente hexagonales formadas dentro del espacio del parámetro de calibración  $p$ - $Z$  indica el número total de códigos de calibración de tiras de ensayo (es decir, treinta y tres) requeridos para el kit de diagnóstico 700. Cada código de calibración de tiras de ensayo respectivo se define como el punto medio de cada región geométrica poligonal (es decir, cada región geométrica hexagonal o región geométrica parcialmente hexagonal). La localización de  $p$  y  $Z$  optimizados para cada uno de los veinte lotes de tiras de ensayo electroquímicas están marcadas por una X en la Figura 10.

50 **Ejemplo 3: Kit de Diagnóstico con una Tira de Ensayo Fotométrica y Medidor para el Tiempo de Protrombina (PT) y Mediciones de INR**

Un kit de diagnóstico 900 para la medición de PT e INR incluye una tira de ensayo 910 y un dispositivo 920 (por ejemplo un medidor manual) para medir propiedades ópticas de la tira de ensayo 910, como se ilustra en la Figura 9. El dispositivo 920 está adaptado para calcular una Tasa de Normalización Internacional (INR) de una muestra de sangre aplicada a la tira de ensayo 910 usando el algoritmo siguiente:

60 
$$INR = \left( \frac{PT}{MNPT} \right)^{ISI} \quad (10)$$

donde

65 PT es un tiempo de protrombina medido por el dispositivo 920; y  
 MNPT e ISI son parámetros de calibración.

El dispositivo 920 incluye una memoria 930 que almacena catorce códigos de calibración de tiras de ensayo, cada uno representando una región geométrica poligonal de un espacio del parámetro de calibración MNPT-  
 5 ISI. Como se explica con más detalle a continuación, el espacio del parámetro de calibración MNPT-  
 3 cubre parámetros de calibración MNPT de 7,04 a 9,07 y parámetros de calibración ISI de 0,99 a 1,32.

En la memoria 930, los catorce códigos de calibración de tiras de ensayo y regiones geométricas poligonales están distribuidas a través del espacio del parámetro de calibración MNPT-  
 10 ISI de dos dimensiones de tal forma que un error de cuantificación de asignar uno o más de los códigos de calibración de tiras de ensayo a la tira de ensayo 910 se reduce óptimamente.

En el kit de diagnóstico 900, la tira de ensayo 910 ha sido asignada a un código de calibración de tiras de ensayo en base a sus parámetros de calibración ISI y MNPT determinados experimentalmente. Cada tira de ensayo  
 15 910 requiere un código de calibración de tiras de ensayo con parámetros de calibración ISI y MNPT fijados. Dichos parámetros de calibración ISI y MNPT permiten a un usuario transmitir un código de calibración de tiras de ensayo al dispositivo 920 de tal forma que el dispositivo 920 puede emplear los parámetros de calibración de ISI y MNPT que corresponden al código de calibración de tiras de ensayo en el cálculo de INR.

En base a los datos experimentales, el espacio del parámetro de calibración MNPT-  
 20 ISI para el kit de diagnóstico 900 fue concebido inicialmente como un espacio rectangular con valores de ISI variando entre 0,99 y 1,32 y valores de MNPT variando entre 7,04 y 9,07. Sin embargo, este espacio del parámetro de calibración rectangular fue después limitado a un espacio del parámetro de calibración MNPT-  
 25 ISI diagonal (como se ilustra en la Figura 10 y descrito con más detalle a continuación) dentro del espacio rectangular. Esta limitación se basó en un requisito de precisión del kit de diagnóstico de que los resultados de las mediciones de INR dentro del espacio del parámetro de calibración MNPT-  
 25 ISI no deberían diferir por más del 25%.

Para estimar el error de calibración asociado con los parámetros de calibración de ISI y MNPT, se calcularon sus intervalos de confianza del 95%. En este ejemplo, los parámetros de calibración de ISI y MNPT siguen una distribución normal. Por lo tanto, los intervalos de confianza se calcularon directamente aplicando estadísticas paramétricas. El ancho medio del intervalo de confianza del 95% para ISI y MNPT tenía un ancho medio de 0,045 y 0,38 respectivamente. Este resultado indicó que un ancho de ISI de 0,09 y un ancho de MNPT de 0,76 debería resultar en un rendimiento del kit de diagnóstico similar. Sin embargo, se conocía que el rendimiento del kit de diagnóstico permanecía aceptable aumentando ISI y MNPT ya que estos parámetros de calibración tienen influencia opuesta en la medición de INR.  
 35

En base al análisis anterior, los catorce códigos de calibración de tiras de ensayo se asignaron a regiones geométricas poligonales dentro del espacio del parámetro de calibración MNPT-  
 40 ISI que fueron esencialmente diagonales en la forma general con cada región geométrica poligonal teniendo un contorno "escalonado". La Figura 10 representa el espacio del parámetro de calibración 950 resultante a través del cual se han distribuido catorce códigos de calibración de tiras de ensayo (1-14) y catorce regiones geométricas poligonales 955 escalonadas. Las regiones geométricas poligonales 955 escalonadas pueden verse como una combinación de paralelogramos adyacentes.

La siguiente técnica se empleó después para determinar la distribución de los catorce códigos de calibración de tiras de ensayo y regiones geométricas poligonales a través del espacio del parámetro de calibración MNPT-  
 45 ISI en la memoria 930. Para reducir óptimamente el error de cuantificación, se emplearon las funciones objetivo de tanto la diferencia absoluta como la diferencia relativa. Estas funciones tomaron las formas siguientes:

50 I. 
$$Diferencia\ Absoluta = |Paciente\_INR - Referencia\_INR|$$

55 II. 
$$Diferencia\ Relativa\ Absoluta = \left( \frac{|Paciente\_INR - Referencia\_INR|}{Referencia\_INR} \right) * 100$$

donde

60 Paciente\_INR es la respuesta de INR obtenida por el kit de diagnóstico; y  
 Referencia\_INR es la respuesta de INR obtenida por un sistema de medición de referencia.

Los siguientes dos requisitos de precisión del kit de diagnóstico también se consideraron al distribuir los códigos de calibración de tiras de ensayo y regiones geométricas poligonales a través del espacio del parámetro de calibración MNPT-  
 65 ISI.

(a) La desviación relativa absoluta media (MARD), es decir, media de la diferencia relativa absoluta a través de la población de pacientes para la precisión del kit de diagnóstico total a través del intervalo de ensayo debe ser menor del 15% cuando se usa el código de calibración de tiras de ensayo correcto; y

5 (b) Para un tamaño de muestra estadísticamente relevante, el 95% de los valores emparejados debe estar entre  $\pm 1,0$  INR. Este requisito puede ser comprobado si el percentil 95° de las Diferencias Absolutas es menor de 1,0 INR.

10 Hay dos métricas de rendimiento en este ejemplo, con la MARD siendo empleada como la métrica primaria y el percentil 95° de la Diferencia Emparejada empleada como la métrica secundaria al determinar la extensión del espacio del parámetro de calibración ISI-MNPT y el tamaño y forma de cada región geométrica representada por un código de calibración de tiras de ensayo. La extensión del espacio del parámetro de calibración ISI-MNPT y el tamaño de las regiones geométricas se determinó usando la métrica primaria y se verificó con la métrica secundaria. La MARD y el Percentil 95° de Diferencias Emparejadas con ISI y MNPT óptimos estuvieron en el intervalo de 4 a 7,5 y 0,2 a 0,45 respectivamente para un conjunto de datos experimentales.

15 La Figura 10 ilustra la manera en la que los catorce códigos de calibración de tiras de ensayo y las catorce regiones geométricas poligonales 955 escalonadas se distribuyeron a través del espacio del parámetro de calibración 950 ISI-MNPT en la memoria 930. Alguien experto en la técnica reconocerá que la memoria 930 puede almacenar dicha distribución usando métodos convencionales. Por ejemplo, la memoria 930 podría incluir una tabla, como la Tabla 1 siguiente, asociando los códigos de calibración de tiras de ensayo (por ejemplo 1-14) a parámetros de calibración de MNPT (por ejemplo A<sub>1</sub>-A<sub>14</sub>) y parámetros de calibración de ISI (por ejemplo, B<sub>1</sub>-B<sub>14</sub>).

25 TABLA 1

Código de Calibración de Tiras de Ensayo	Parámetro de Calibración de MNPT	Parámetro de Calibración de ISI
1	A <sub>1</sub>	B <sub>1</sub>
2	A <sub>2</sub>	B <sub>2</sub>
3	A <sub>3</sub>	B <sub>3</sub>
4	A <sub>4</sub>	B <sub>4</sub>
5	A <sub>5</sub>	B <sub>5</sub>
6	A <sub>6</sub>	B <sub>6</sub>
7	A <sub>7</sub>	B <sub>7</sub>
8	A <sub>8</sub>	B <sub>8</sub>
9	A <sub>9</sub>	B <sub>9</sub>
10	A <sub>10</sub>	B <sub>10</sub>
11	A <sub>11</sub>	B <sub>11</sub>
12	A <sub>12</sub>	B <sub>12</sub>
13	A <sub>13</sub>	B <sub>13</sub>
14	A <sub>14</sub>	B <sub>14</sub>

30 La Figura 11 es un diagrama de flujo que ilustra una secuencia de pasos en un método 970 ejemplar de acuerdo con la presente invención para asociar de forma óptima códigos de calibración de tiras de ensayo a parámetros de calibración para su uso en un kit de diagnóstico que incluye una tira de ensayo y un dispositivo con una memoria.

35 El método 970 incluye distribuir una pluralidad de códigos de calibración de tiras de ensayo y regiones geométricas representadas por la pluralidad de códigos de calibración a través de un espacio del parámetro de calibración, como se expone en el paso 980. La distribución se lleva a cabo realizando un algoritmo de optimización para identificar las formas y tamaños óptimos de dicha pluralidad de regiones geométricas de tal forma que un error de cuantificación de asignar uno de la pluralidad de códigos de calibración de tiras de ensayo del kit de diagnóstico se reduce óptimamente. La distribución de la pluralidad de códigos de calibración de tiras de ensayo y regiones geométricas sirve para asociar cada uno de la pluralidad de códigos de calibración de tiras de ensayo con parámetros de calibración del espacio del parámetro de calibración.

El espacio del parámetro de calibración puede ser cualquier espacio del parámetro de calibración conocido por el experto en la técnica. Por ejemplo, el espacio del parámetro de calibración puede ser un espacio del parámetro de calibración multi-dimensional como el parámetro de calibración p-Z y un espacio del parámetro de calibración MNPT-ISI descritos anteriormente en Ejemplos de Kit de Diagnóstico 2 y 3.

5 El error de cuantificación puede ser reducido óptimamente usando cualquier técnica matemática, estadística (por ejemplo, técnicas de ecuación de error constante) o experimental (como técnicas de matriz de perturbación empleando funciones objetivo MAB) conocidas por los expertos en la técnica. Como se describe con respecto a los Ejemplos 1, 2 y 3 anteriores, puede ser especialmente beneficioso reducir óptimamente el error de cuantificación usando una función objetivo (por ejemplo, MAB, MARD o ecuación(es) de error constante).

10 El método 970 también incluye el paso de almacenar la pluralidad de códigos de calibración de tiras de ensayo así distribuidas en una memoria del kit de diagnóstico, como se expone en el paso 990. Este almacenamiento puede tomar la forma de una tabla u otro software de implementación conocido por alguien experto en la técnica y puede conseguirse usando cualquier técnica de almacenamiento adecuada.

15 Como los métodos y kits de diagnóstico de acuerdo con la presente divulgación proporcionan un número mínimo de códigos de calibración de tiras de ensayo, permiten una evaluación práctica de un lote de tiras de ensayo usando cada uno de la pluralidad de códigos de calibración de tiras de ensayo y datos experimentales recogidos en el lote de tiras de ensayo. El código de calibración de tiras de ensayo que minimiza el error (en base a, por ejemplo, una función objetivo como la MAB) podría ser asignado entonces al lote de tiras de ensayo.

20 Se contempla que el método ejemplar descrito anteriormente puede ser adaptado por alguien experto en la técnicas para asociar óptimamente códigos de calibración de reactivos a parámetros de calibración para su uso en kits de ensayo que incluyan un reactivo y un dispositivo analítico con una memoria. El método resultante incluye distribuir una pluralidad de códigos de calibración de reactivos y regiones geométricas representadas por los códigos de calibración de reactivos a través de un espacio del parámetro de calibración realizando un algoritmo de optimización para identificarlas formas y tamaños óptimos de dicha pluralidad de regiones geométricas de tal forma que un error de cuantificación de asignar uno de los códigos de calibración de reactivos al reactivo se reduce óptimamente. Al hacer esto, los códigos de calibración de reactivos estarían asociados con parámetros de calibración del espacio del parámetro de calibración. El método también incluiría almacenar los códigos de calibración de reactivos así distribuidos en una memoria del dispositivo analítico.

25 Debe entenderse que se pueden emplear varias alternativas a las realizaciones de la invención descritas en la presente al poner en práctica la invención, el ámbito de la cual está sólo limitado por las reivindicaciones siguientes:

40

45

50

55

60

65

**Reivindicaciones**

- 5 **1.** Un método para asociar óptimamente códigos de calibración de reactivos a parámetros de calibración para su uso en un kit de ensayo (100) que incluye un reactivo (110) y un dispositivo analítico (120) con una memoria (130), el método comprendiendo:
- 10 distribuir (980) una pluralidad de códigos de calibración de reactivos y regiones geométricas (955) representadas por los códigos de calibración de reactivos a través de un espacio del parámetro de calibración (950), dicha distribución (980) comprendiendo el paso de realizar un algoritmo de optimización para identificar las formas y tamaños óptimos de dicha pluralidad de regiones geométricas (955) de tal forma que un error de cuantificación de asignar uno de los códigos de calibración de reactivos al reactivo (110) se reduce óptimamente, asociando de esta manera los códigos de calibración de reactivos con los parámetros de calibración del espacio del parámetro de calibración (950); y
- 15 almacenar (990) los códigos de calibración de reactivos así distribuidos en la memoria (130) del dispositivo analítico (120).
- 20 **2.** El método de la reivindicación 1, donde el reactivo (110) es una tira de ensayo; y los códigos de calibración de reactivos son códigos de calibración de tiras de ensayo.
- 25 **3.** El método de la reivindicación 2, donde el paso de distribución (980) distribuye los códigos de calibración de tiras de ensayo a través de un espacio del parámetro de calibración (950) multi-dimensional.
- 30 **4.** El método de la reivindicación 2, donde el paso de distribución (980) distribuye una pluralidad de códigos de calibración de tiras de ensayo que representan uno de una región geométrica (810) hexagonal o una región geométrica (820) hexagonal parcial de un espacio del parámetro de calibración (800) de dos dimensiones.
- 35 **5.** El método de la reivindicación 2, donde el paso de distribución (980) distribuye una pluralidad de códigos de calibración de tiras de ensayo que representan regiones geométricas poligonales (955) de un espacio del parámetro de calibración (950) de dos dimensiones.
- 40 **6.** El método de la reivindicación 5, donde el paso de distribución (980) distribuye una pluralidad de códigos de calibración de tiras de ensayo que están asociados con regiones geométricas poligonales (955) escalonadas de un espacio del parámetro de calibración (950) de dos dimensiones.
- 45 **7.** El método de la reivindicación 2, donde el paso de distribución (980) distribuye una pluralidad de códigos de calibración de tiras de ensayo realizando un algoritmo de optimización para reducir óptimamente el error de cuantificación, el algoritmo estando basado en una función objetivo relacionada con el rendimiento del kit de diagnóstico (100).
- 50 **8.** El método de la reivindicación 2, donde el paso de distribución (980) distribuye una pluralidad de códigos de calibración de tiras de ensayo realizando un algoritmo de optimización para reducir óptimamente el error de cuantificación, el algoritmo estando basado en una función objetivo de Sesgo Absoluto Medio (MAB).
- 55 **9.** El método de la reivindicación 2, donde el paso de distribución (980) distribuye una pluralidad de códigos de calibración de tiras de ensayo realizando un algoritmo de optimización para reducir óptimamente el error de cuantificación, el algoritmo estando basado en funciones objetivo de error constante relacionadas con el rendimiento del kit de diagnóstico (100).
- 60 **10.** El método de la reivindicación 2, donde el paso de distribución (980) distribuye una pluralidad de códigos de calibración de tiras de ensayo realizando un algoritmo de optimización para reducir óptimamente el error de cuantificación, el algoritmo estando basado en una función objetivo de Desviación Relativa Absoluta Media (MARD).
- 65

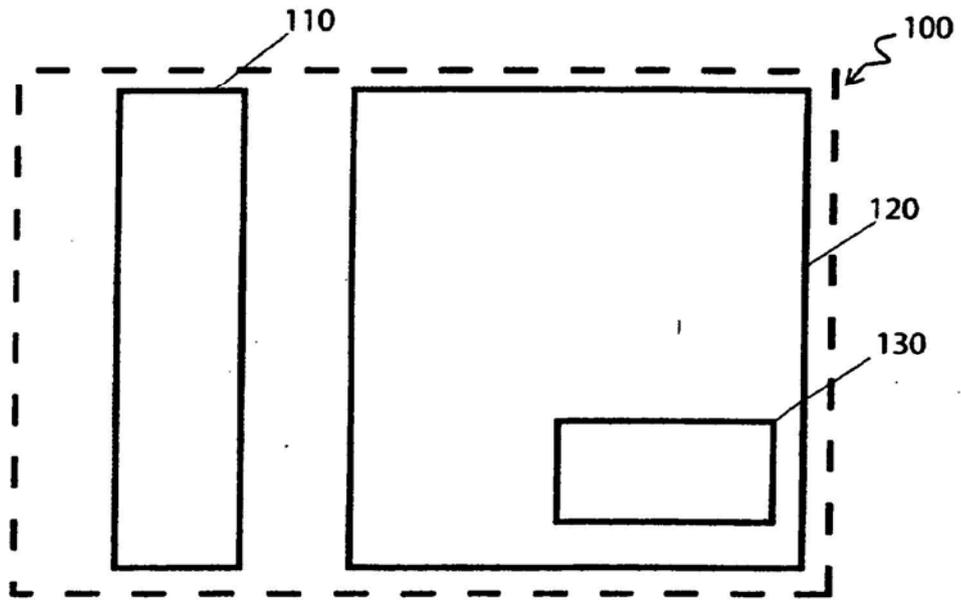


FIG 1

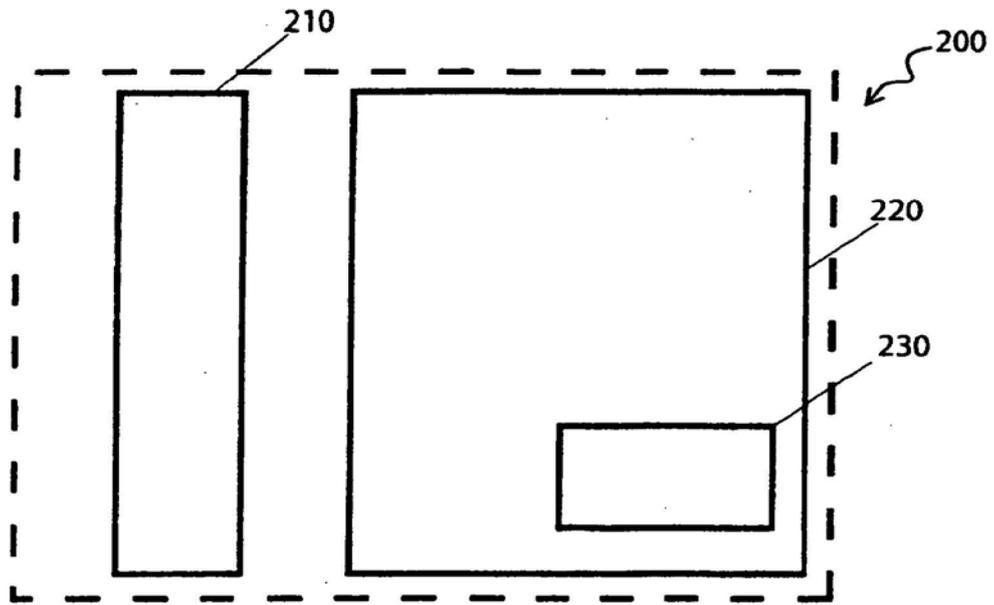
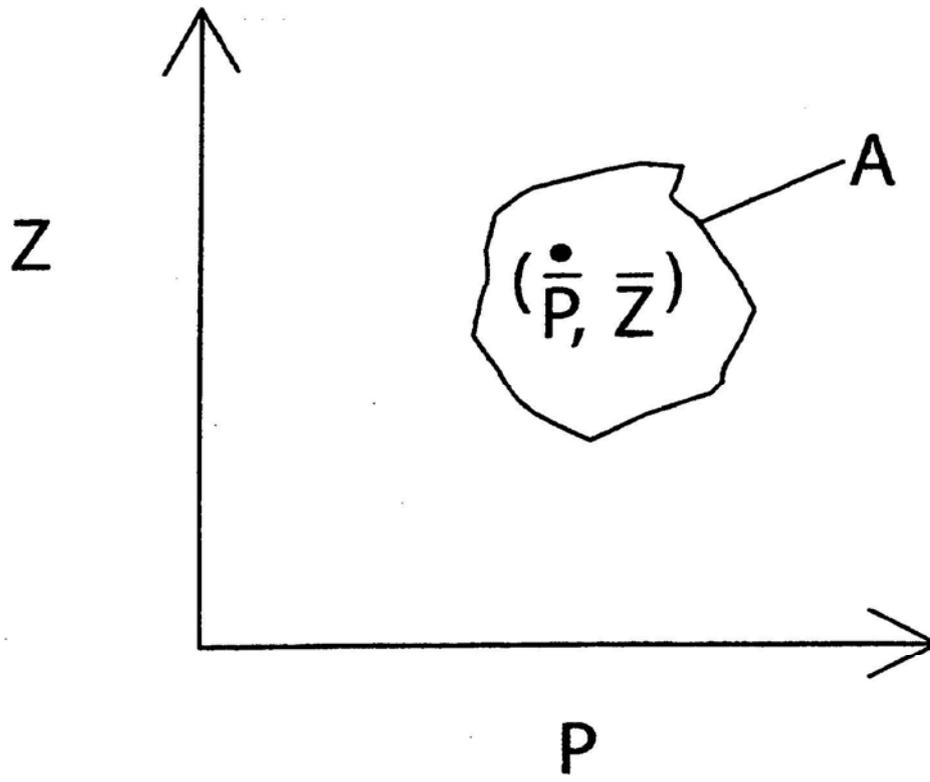


FIG 2



**FIG 3**

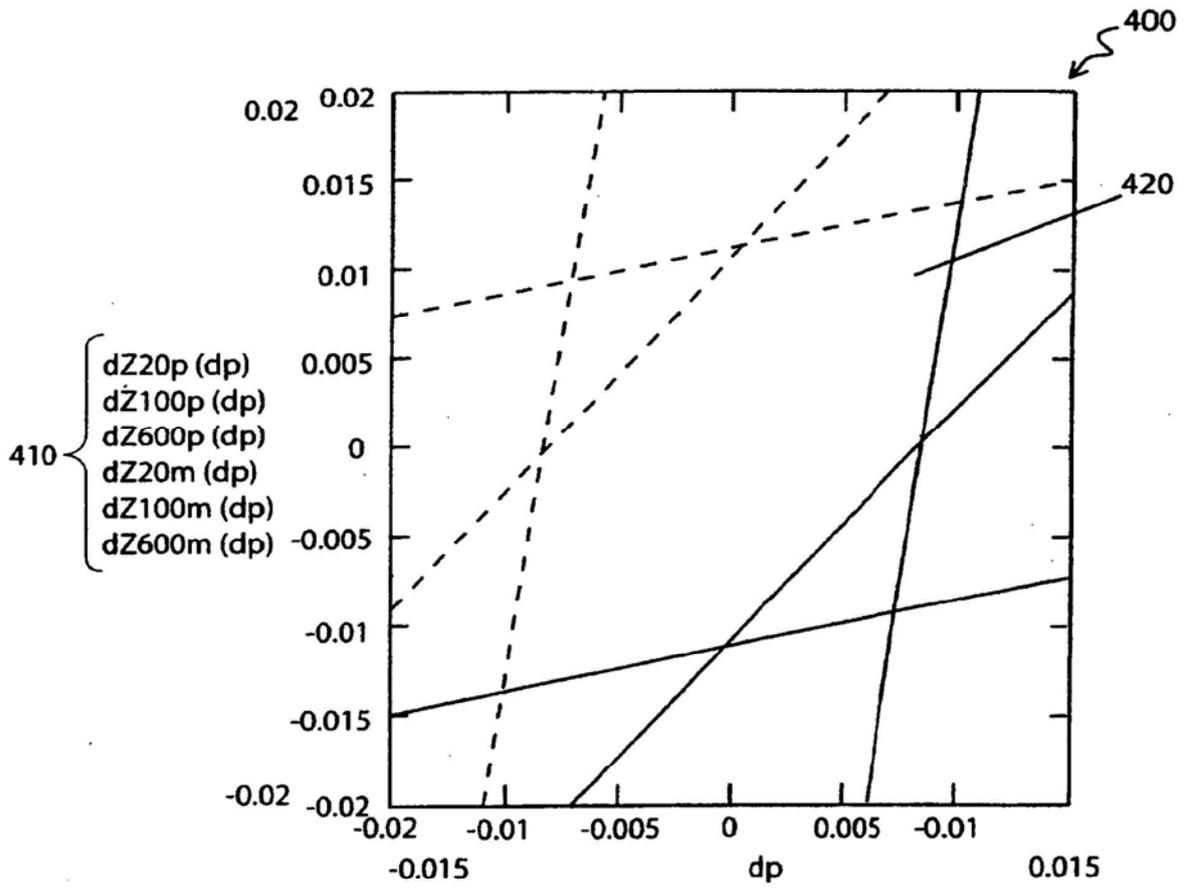


FIG 4

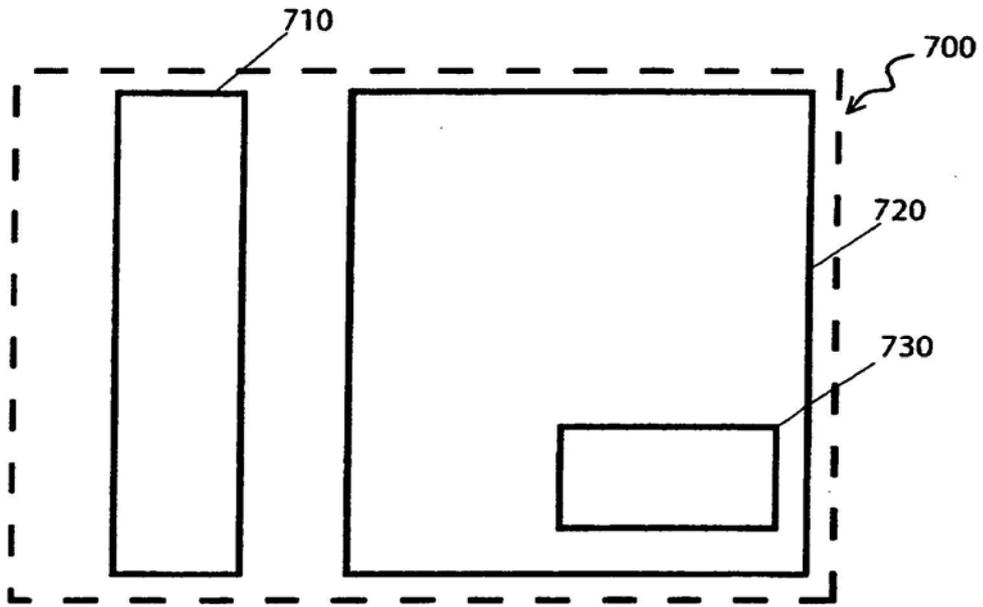


FIG 5

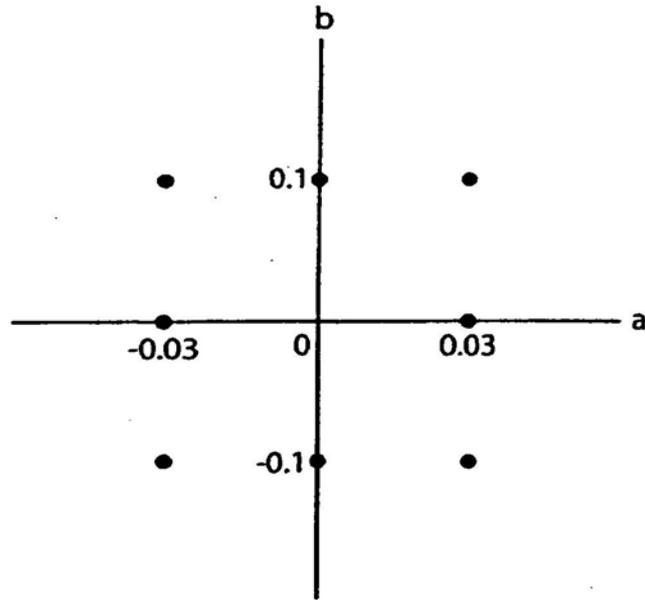
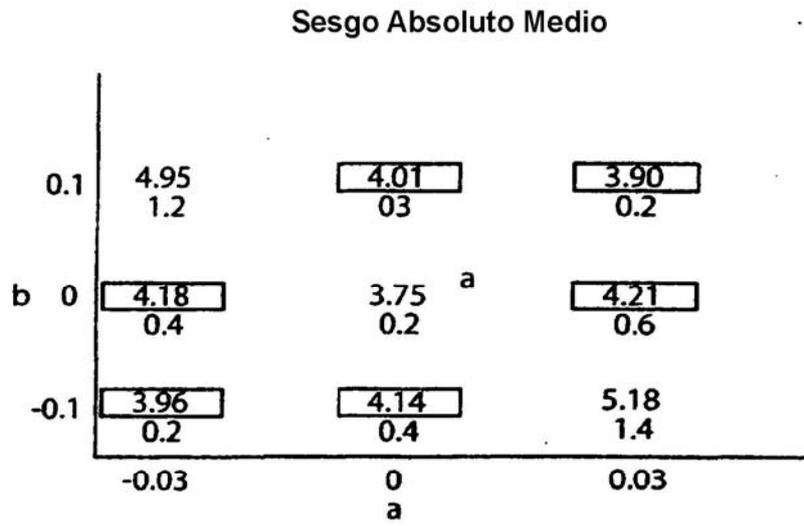


FIG 6



**FIG 7**

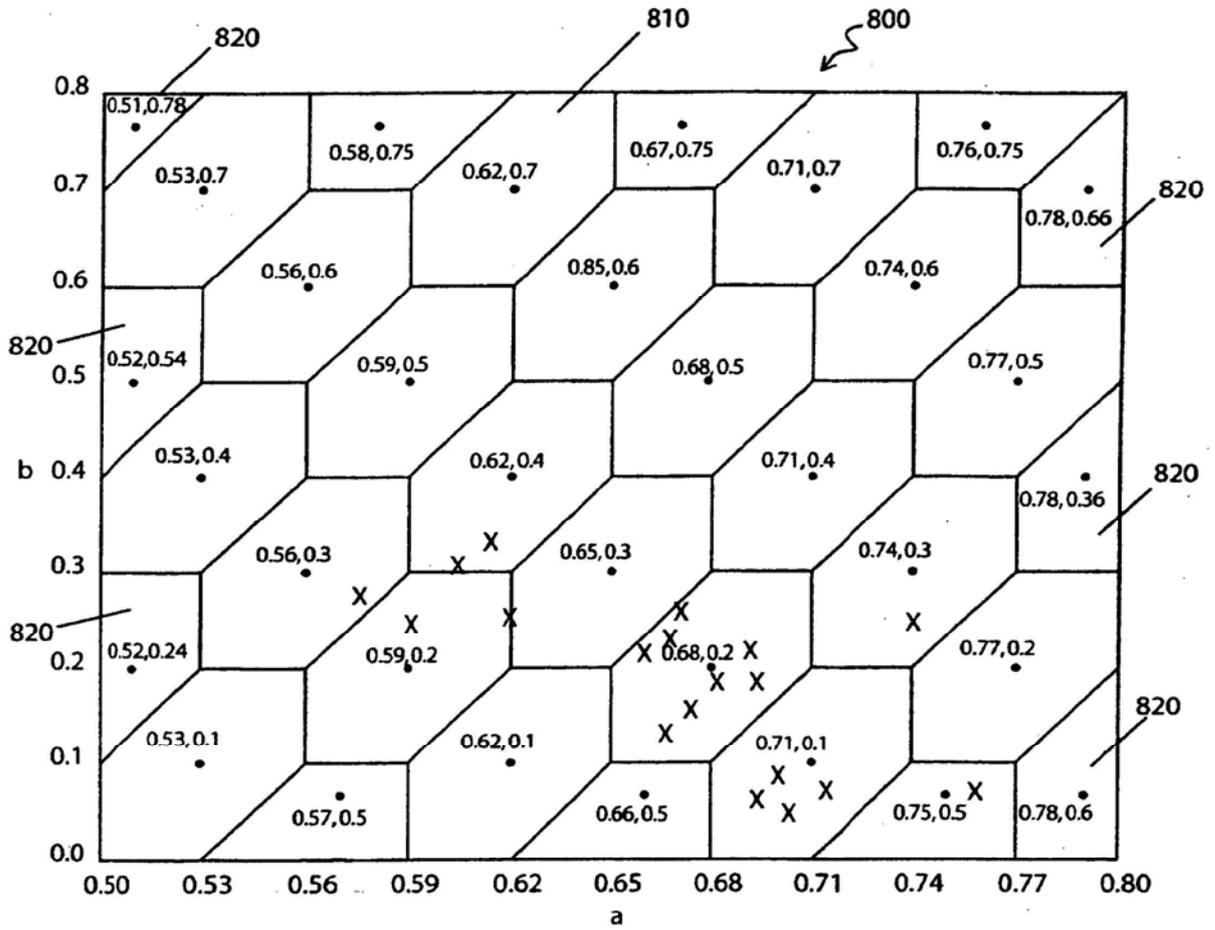


FIG 8

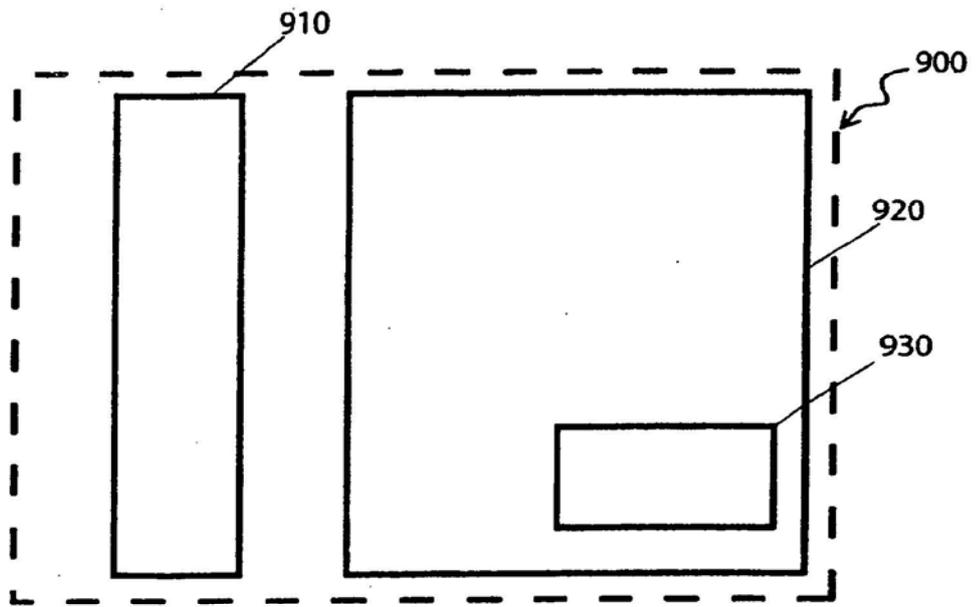


FIG 9

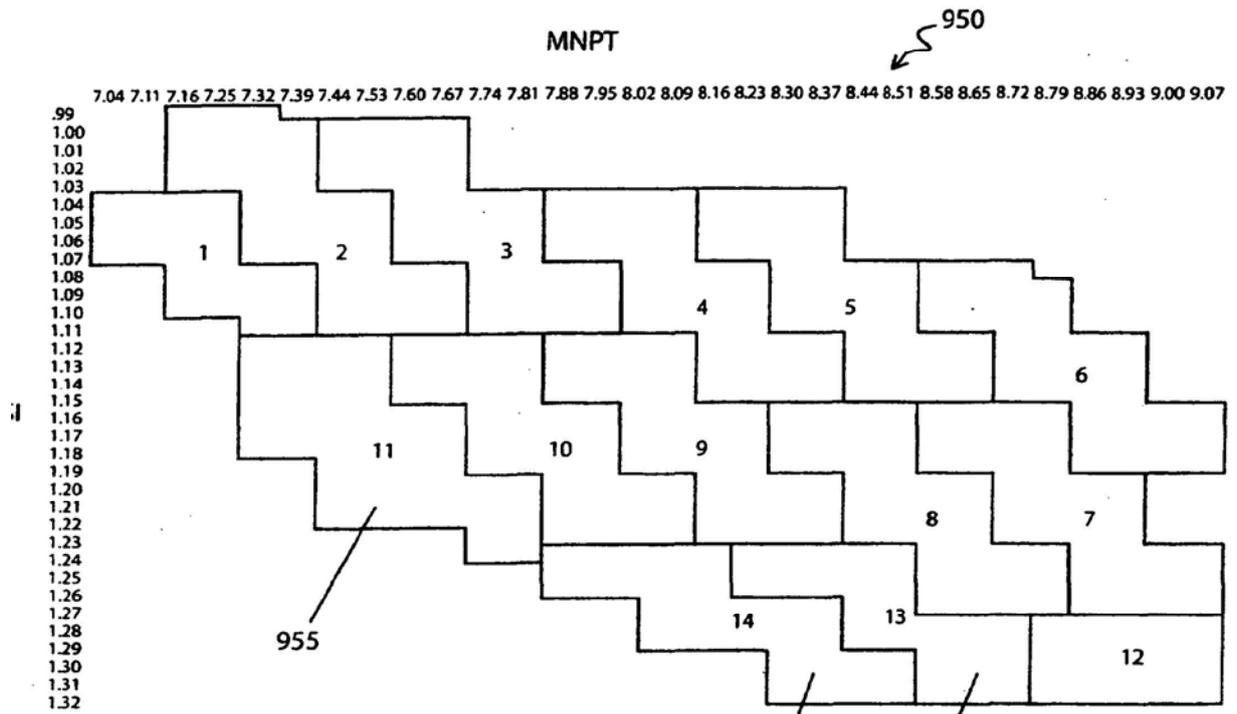


FIG 10

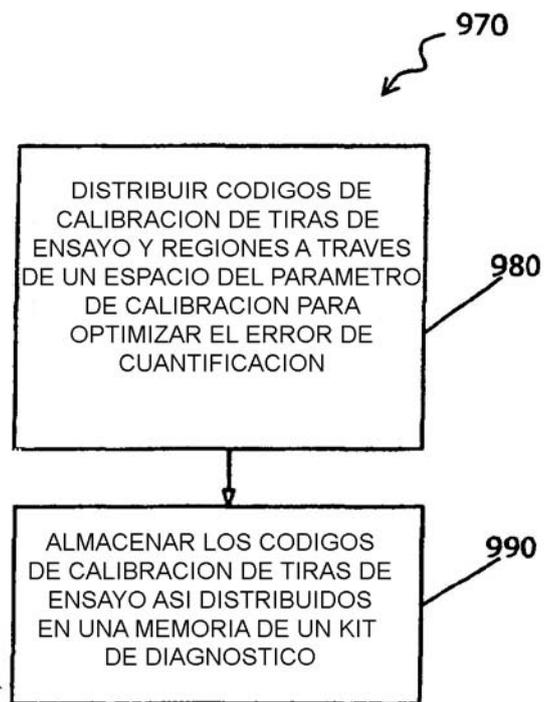


FIG 11