

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 608 592**

51 Int. Cl.:

G01N 33/487 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **16.08.2012 PCT/US2012/051140**

87 Fecha y número de publicación internacional: **21.02.2013 WO13025909**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.08.2012 E 12762109 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.10.2016 EP 2745110**

54 Título: **Extrapolación de datos de los sensores interpolados para aumentar el rendimiento de la muestra**

30 Prioridad:

16.08.2011 US 201113210810
16.08.2012 US 201213587431

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
12.04.2017

73 Titular/es:

INSTRUMENTATION LABORATORY COMPANY
(100.0%)
180 Hartwell Road
Bedford, MA 01730, US

72 Inventor/es:

MANSOURI, SOHRAB;
CERVERA, JOSE, MARIA y
MORASKI, ASHLEY

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Marta

ES 2 608 592 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Extrapolación de datos de los sensores interpolados para aumentar el rendimiento de la muestra

5 CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a aumentar el rendimiento de la muestra o la fiabilidad de la medición. En un caso, la presente invención se refiere más específicamente a un dispositivo, tal como, pero no limitado a, un analizador clínico automatizado de los fluidos corporales, como la sangre, y el procedimiento para aumentar el rendimiento de la muestra a través del analizador mediante el aumento de la fiabilidad de medición mediante la mejora de una regresión (también referido como un ajuste de la curva) mediante la eliminación de valores atípicos y la determinación de si la regresión está dentro de las expectativas.

15 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

En una variedad de situaciones clínicas, es importante medir ciertas características químicas de la sangre de un paciente, tales como pH, hematocrito, la concentración de iones de calcio, potasio, cloruro, sodio, glucosa, lactato, creatinina, creatina, urea, la presión parcial O₂ y/o CO₂, etcétera. Estas situaciones pueden surgir en una visita de rutina al consultorio del médico, en la sala de operaciones, unidad de cuidados intensivos, o sala de urgencias. La velocidad con la que se obtiene la respuesta analítica es importante para determinar la terapia y el resultado terapéutico. Un retraso en el tiempo de respuesta de un sensor ralentiza el diagnóstico, y, con ello, la aplicación de terapia apropiada. Tales retrasos pueden afectar al pronóstico y la evolución clínica.

Los sensores electroquímicos tales como los descritos en las patentes de Estados Unidos n.ºs: 6.652.720; 7.632.672; 7.022.219; y 7.972.280, se usan normalmente para proporcionar un análisis químico de la sangre de un paciente.

Los microelectrodos convencionales generan señales eléctricas proporcionales a las características químicas de la muestra de sangre. Para generar estas señales eléctricas, los sistemas de sensores pueden combinar un componente de reconocimiento químico o bioquímico, tal como una enzima, con un transductor físico tal como un electrodo de platino. Los componentes de reconocimiento químico o bioquímico tradicionales interactúan selectivamente con un analito de interés para generar, directa o indirectamente, la señal eléctrica necesaria a través del transductor.

La selectividad de ciertos componentes de reconocimiento bioquímico hace posible que los sensores electroquímicos detecten con precisión ciertos analitos biológicos, incluso en una mezcla compleja de analitos tales como la sangre. La precisión y la velocidad con la que estos sensores proporcionan una respuesta son características importantes de los analizadores clínicos automatizados.

Uno de los objetivos de los fabricantes de sistemas de análisis de muestras clínicas es el cada vez mayor rendimiento de la muestra. Las innovaciones recientes han centrado su atención en la reducción del tiempo de respuesta de punto final de un sensor, que es el tiempo que el sensor tarda en proporcionar una respuesta de punto final. En los sistemas de análisis clínicos convencionales, una vez que el sensor proporciona una respuesta de punto final, se proporciona la respuesta a un ordenador, que realiza varias operaciones matemáticas para convertir la respuesta de punto final en una concentración de un analito dentro de la muestra de fluido corporal. Se conoce del documento US 2008/0102441 A1 para extrapolar el punto final de los datos recopilados. El tiempo necesario para que el sensor proporcione una respuesta de punto final determina el tiempo para que se analice una muestra, lo que en última instancia, determina el rendimiento de la muestra. En consecuencia, hay una necesidad de reducir el tiempo necesario para analizar una muestra de fluido corporal para acelerar el diagnóstico y la intervención terapéutica.

SUMARIO DE LA INVENCION

La presente invención supera los inconvenientes de los dispositivos y procedimientos de la técnica anterior y se dirige hacia las tecnologías para aumentar la muestra, como muestra de fluido corporal, el rendimiento mediante la determinación y la mejora de la utilidad de la ecuación de ajuste de curva que corresponde al analito. Se describen en el presente documento, las técnicas para la extrapolación de una respuesta de punto final de un sensor mediante la determinación de una ecuación de ajuste de curva derivada de las señales de datos generadas por el sensor en respuesta a la exposición a analitos en una muestra. Como se describe, la ecuación de ajuste de curva es un polinomio en un logaritmo de tiempo ($\log(t)$) y se dispone de un valor predeterminado del logaritmo de tiempo en el que se produce un punto crítico, con el valor predeterminado que proporciona una relación entre los coeficientes polinómicos. Con el fin de obtener una extrapolación fiable, la fiabilidad del ajuste de curva se determina y mejora mediante la eliminación de valores atípicos y la determinación de si la regresión está dentro de las expectativas.

Como se describe, la ecuación de ajuste de curva será un polinomio logarítmico de segundo grado que tiene una forma general de $s(t) = a(\log(t))^2 + b(\log(t)) + c$, donde a, b, y c son los coeficientes del polinomio, el punto crítico

es un punto de extremo, y el valor predeterminado (V) proporciona una relación entre los coeficientes del polinomio B y de la forma $b = -2aV$; los coeficientes del polinomio a y c se determinan en función de los puntos de datos convertidos y s (t) es la salida del sensor calculado en un momento determinado t.

5 Un sistema para el aumento de rendimiento de la muestra incluye un sensor configurado para generar una pluralidad de señales de datos asociados con la medición de un analito dentro de la muestra. El sistema incluye además un procesador que registra los puntos de datos correspondientes a un intervalo de tiempo particular, dentro de la región cinética, convierte los puntos de datos registrados en una función de escala de tiempo, y representa los puntos de datos convertidos. A continuación, el procesador determina una curva que se ajusta a los puntos de datos trazados y
10 determina una ecuación de ajuste de curva para la curva. Una vez que se determina la ecuación de ajuste de curva, el procesador extrapola una respuesta de punto de extremo del sensor usando la ecuación de ajuste de curva. A continuación se calcula un valor, tal como la concentración de analito, utilizando la respuesta de punto final extrapolada.

15 En una o más instancias, el procesador en el sistema para aumentar el rendimiento de la muestra está configurado además para determinar y mejorar la utilidad de la ecuación de ajuste de curva que corresponde al analito. En uno o más modos de realización, la determinación y la mejora de la utilidad de la ecuación de ajuste de curva incluye la determinación de un candidato atípico con un valor residual más grande, la comparación de un valor residual del candidato atípico con el valor residual más grande con un límite residual predeterminado, la clasificación del
20 candidato atípico con el mayor valor residual como un valor atípico si el valor residual del candidato atípico con el mayor valor residual es mayor que el límite residual predeterminado, la obtención de una medida del efecto del valor atípico en los parámetros de la ecuación de ajuste de curva, la comparación de la medida del efecto del valor atípico a un límite de medida predeterminado, el incrementando de un recuento de valores atípicos, si la medida del efecto del valor atípico es mayor que el límite de medida predeterminado, la comparación del recuento de valores atípicos
25 con un límite en el número de valores atípicos predeterminado, si la medida del efecto del valor atípico es mayor que el límite de medida predeterminado y la eliminación del valor atípico de los puntos de datos, si la medida del efecto del valor atípico es mayor que el límite de medida predeterminado, lo que resulta en un conjunto analizado de puntos de datos. En un modo de realización de la determinación y la mejora de la utilidad de la ecuación de ajuste de curva, el procesador está configurado además para determinar una ecuación de ajuste de curva que se ajuste a una serie
30 de datos del conjunto analizado de puntos de datos como una función del tiempo, y repetir la determinación y mejora de utilidad de la ecuación de ajuste de curva para el conjunto analizado de puntos de datos.

En otro aspecto, un procedimiento para aumentar el rendimiento de la muestra incluye la recepción de señales de datos generadas por un sensor en respuesta a ser expuesta a un analito dentro de una muestra. Una vez que se
35 reciben las señales de datos, se registran los puntos de datos asociados con las señales de datos. Se selecciona una serie de puntos de datos correspondientes a una porción de un intervalo de tiempo de región cinética de los puntos de datos registrados y a continuación se convierte en una función logarítmica de escala de tiempo y se representa gráficamente. Se genera una curva que se ajuste a los puntos de datos y se determina una ecuación logarítmica de segundo grado para la curva. Una vez que se determina la ecuación de ajuste de curva, el procesador
40 extrapola una respuesta de punto de extremo del sensor usando la ecuación de ajuste de curva. A continuación se calcula un valor, tal como la concentración de analito, utilizando la respuesta de punto final extrapolada.

Se describe un medio de almacenamiento legible por ordenador que incluye instrucciones ejecutables por ordenador para la recepción de señales de datos generadas por un sensor en respuesta a ser expuesto a un analito dentro de
45 una muestra. Una vez que se reciben las señales de datos, se registran los puntos de datos asociados con las señales de datos. Se selecciona una serie de puntos de datos correspondientes a una porción de un intervalo de tiempo de región cinética de los puntos de datos registrados y a continuación se convierte en una función logarítmica de escala de tiempo y se representa gráficamente. Se genera una curva que se ajuste a los puntos de datos y se determina una ecuación logarítmica de segundo grado para la curva. Una vez que se determina la ecuación de
50 ajuste de curva, el procesador extrapola una respuesta de punto de extremo del sensor usando la ecuación de ajuste de curva. A continuación se calcula un valor, tal como la concentración de analito, utilizando la respuesta de punto final extrapolada.

En uno o más modos de realización, un sistema para el análisis de muestras incluye un sensor configurado para generar una pluralidad de señales de datos asociados con la medición de un analito dentro de la muestra. El sistema
55 incluye además un procesador que registra puntos de datos correspondientes a al menos un intervalo de tiempo particular, dentro de una región cinética y determina una ecuación de ajuste de curva que se ajusta a la serie de datos como una función del tiempo. El procesador también determina y mejora la utilidad de la ecuación de ajuste de curva que corresponde al analito.

60 También se divulgan procedimientos para utilizar el sistema para el análisis de muestras y medios de almacenamiento legibles por ordenador que tiene instrucciones ejecutables por ordenador para la recepción de señales de datos generadas por un sensor en respuesta a ser expuesto a un analito dentro de una muestra y para determinar y mejorar la utilidad de la ecuación de ajuste de curva correspondiente al analito.

65

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS:

Estos modos de realización y otros aspectos de esta invención serán fácilmente evidentes a partir de la siguiente descripción detallada y los dibujos adjuntos, que están destinados a ilustrar y no a limitar la invención, y en los que:

5 La figura 1 ilustra un ejemplo de diagrama de bloques de un sistema de medición de concentración de analito según un modo de realización de la invención.

10 La figura 2 muestra un ejemplo de gráfico de voltaje respecto a tiempo para los datos experimentales generados por un sensor para medir la concentración de glucosa según un modo de realización de la invención;

La figura 3 muestra un gráfico de ejemplo de voltaje respecto a función logarítmica de tiempo utilizando una parte de los datos experimentales de la figura 2 según un modo de realización de la invención;

15 La figura 4 es un ejemplo de diagrama de flujo lógico para la predicción de la respuesta de punto final de los sensores descritos;

La figura 5a es un ejemplo de diagrama de flujo lógico para el análisis de muestras;

20 La figura 5b es un ejemplo de diagrama de flujo lógico para el análisis de muestras según modos de realización de la invención.

Las figuras 6a y 6b son ejemplos de diagrama de flujo lógico para la determinación y la mejora de la utilidad de la ecuación de ajuste de curva según modos de realización de la invención;

25 Las figuras 7a y 7b son otro ejemplo de diagrama de flujo lógico para la determinación y la mejora de la utilidad de la ecuación de ajuste de curva según ejemplos de modo de realización de la invención; y

30 Las figuras 8a, 8b y 8c muestran ejemplos de representaciones gráficas de voltaje en función del tiempo para los datos experimentales generados por un sensor para medir la concentración de sodio según un modo de realización de la invención.

DESCRIPCIÓN

35 La presente invención se refiere a tecnologías para aumentar la muestra, como una muestra de fluido corporal, el rendimiento en un analizador clínico automatizado mediante la mejora de la fiabilidad de medición mediante la detección de valores atípicos y parámetros de clasificación en las ecuaciones de ajuste de curva. En el presente documento se describen las técnicas para la extrapolación de una respuesta de punto final de un sensor mediante la determinación de una ecuación de ajuste de curva derivada de las señales de datos generadas por el sensor en
40 respuesta a la exposición a una muestra. En diversos modos de realización, la ecuación de ajuste de curva será un polinomio logarítmico de segundo grado que tiene una forma general de $s(t) = a(\log(t))^2 + b(\log(t)) + c$, donde a, b, y c son los coeficientes del polinomio que se determinan en base a los puntos de datos convertidos, y s(t) es la salida del sensor calculada en un momento determinado t. De esta manera, un sistema de análisis de la muestra tal vez ya no tenga que esperar toda la duración del tiempo de respuesta del punto final de sensor para analizar una
45 muestra y proporcionar una determinación de la concentración del analito medida por el sensor en la muestra. Por otra parte, al reducir el tiempo de respuesta del sensor, y por lo tanto, el tiempo de exposición de la muestra, el tiempo de recuperación del sensor, que es el tiempo que el sensor tarda en recuperarse también se reduce, lo cual permite un mayor rendimiento.

50 La presente invención se entenderá más completamente a través de la siguiente descripción, que debe leerse en conjunción con los dibujos adjuntos. En esta descripción, los mismos números se refieren a elementos similares en los diversos modos de realización de la presente invención. Dentro de esta descripción, la invención reivindicada se explicará con respecto a los modos de realización. El experto en la materia apreciará fácilmente que los procedimientos y sistemas descritos en el presente documento son meramente ejemplos y que se pueden hacer variaciones sin apartarse del espíritu y alcance de la invención.

55 Con el fin de aclarar aún más las presentes enseñanzas, se proporcionan las siguientes definiciones.

"Puntos críticos", como se usa en este documento, se refiere a los puntos de extremo locales y puntos de inflexión.

60 Un "punto de extremo local", como se usa en este documento, se refiere a un punto en una función en la que existe la primera derivada y es cero.

Un "punto de inflexión", como se usa en el presente documento, se refiere a un punto en una función en la cual el segundo derivado cambia de signo.

65

Un "valor atípico", como se usa en este documento, se refiere a un punto de datos de muestra que es numéricamente distante del resto de los datos.

5 Un "valor residual", como se usa en este documento, es la diferencia entre un punto de datos de muestra y el valor de la función *estimada* como se obtiene mediante una ecuación de ajuste de curva.

Un "valor residual estudentizado", como se usa en este documento, es la cantidad resultante de la división de un valor residual por una estimación de su desviación estándar.

10 "DFFITS", como se usa en este documento, es una expresión que cuantifica la influencia de un punto en una regresión estadística. En su definición clásica, DFFITS es igual a los tiempos residuales estudentizados $\sqrt{h_{ii}} / (1 - h_{ii})$, donde h_{ii} es el apalancamiento para el punto; apalancamiento, H_{ii} , se define como elementos h_{ii} del Hat Matrix, H, que identifica la cantidad de apalancamiento ejercido por la observación i ésima y i en el i ésimo valor ajustado. Otra versión de una expresión que cuantifica la influencia de un punto en una regresión estadística es una medida que indica el cambio en un punto extrapolado causado por la eliminación de un punto individual a partir del ajuste de regresión; ejemplos de tal medida, donde 55 es el tiempo que corresponde al punto extrapolado se

$$Delta55_i = \frac{[1 \quad \log_{10} 55] * A * \begin{bmatrix} 1 \\ \log_{10} t \end{bmatrix} * R_i}{1 - H_{ii}}$$

20 Para un ajuste lineal en log (t) (donde A es una matriz relacionada con el HAT Matrix y se define como $A = (X^T * X)^{-1} * y$

$$Delta55_i = \frac{[1 \quad \log_{10} 55 \quad (\log_{10} 55)^2] * A * \begin{bmatrix} 1 \\ \log_{10} t \\ (\log_{10} t)^2 \end{bmatrix} * R_i}{1 - H_{ii}}$$

25 Para un ajuste cuadrático en log (t). Las expresiones anteriores son variaciones de los DFITTS o DFFITS ²clásicos.

"DFFITS", como se usa en este documento, se refiere a la definición clásica o la medida que indica el cambio en un punto extrapolado causado por la eliminación de un punto individual a partir del ajuste de regresión.

30 El "Hat Matrix, H," tal como se usa en este documento, a veces también llamado matriz de proyección, es una matriz que asigna el vector de valores observados al vector de valores ajustados.

Con referencia ahora a las figuras, la figura 1 ilustra un diagrama de bloques de un sistema de medición de concentración de analito 102 según un modo de realización de la invención. En particular, un sistema de medición de concentración de analito 102 puede incluir un procesador 104, una memoria 106, y una aplicación de medición de concentración de analito 110 almacenada en la memoria 106. La aplicación de medición de concentración de analito 110 puede generalmente estar configurada para comunicarse con uno o más sensores 140A-N, denominados en lo sucesivo como sensores 140. En varios modos de realización, los sensores 140 pueden ser sensores electroquímicos que pueden generar señales voltimétricas o amperométricas en respuesta a la exposición a los analitos. En diversos modos de realización, un primer sensor 140A puede ser sensible a un primer analito dentro de una muestra, un segundo sensor 140B puede ser sensible a un segundo analito dentro de la muestra, y un n ésimo sensor 140N puede ser sensible a un n ésimo analito dentro de la muestra, etcétera. A continuación se proporcionan más detalles acerca de los sensores 140.

45 La aplicación de medición de concentración de analito 110 puede incluir uno o más módulos configurados para realizar las funciones o tareas específicas con el fin de determinar la concentración de un analito dentro de una muestra. La aplicación de medición de concentración de analito 110 puede incluir un módulo de comunicación del sensor 112, un módulo de información punto de datos 114, un módulo de selección de puntos de datos 116, un módulo de ajuste de curva 118, un módulo de extrapolación 120, un módulo de validación 122, un módulo de comunicación de concentración de analito 124 y un módulo de calidad de ajuste de curva 126. Debe apreciarse que en varios modos de realización, la aplicación de medición de concentración de analito 110 puede incluir módulos adicionales para realizar tareas adicionales, o puede incluir solamente algunos de los módulos mencionados anteriormente.

55 La aplicación de medición de concentración de analito 110 puede generalmente estar configurada para recibir señales de datos generadas por un sensor al ser expuesto a un analito dentro de una muestra, registrar puntos de datos extraídos de las señales de datos, evaluar los puntos de datos en función de la escala de tiempo, una función logarítmica de escala de tiempo en un modo de realización, determinar una curva que coincide con los puntos de

datos evaluados, determinar una ecuación de ajuste de curva que puede ser utilizado para extrapolar una respuesta de punto de extremo del sensor, y estimar con precisión la concentración del analito en base a la respuesta de punto de extremo extrapolada del sensor.

5 En varios modos de realización, el módulo de comunicación del sensor 112 puede estar configurado para recibir señales de datos de los sensores 140. En algunos modos de realización en las que los sensores pueden ser sensores electroquímicos, las señales de datos pueden representar una salida amperométrica que puede ser medida en amperios, o una salida voltimétrica que puede ser medida en voltios. En diversos modos de realización, estas señales de datos pueden variar con el tiempo, y por lo general pueden generar un valor de salida que finalmente se estabiliza con el tiempo. El valor de salida estabilizada puede ser normalmente la respuesta de punto final del sensor. Debe apreciarse que cualquier tipo de sensor que puede generar una señal de salida de datos en respuesta a ser expuesta a un analito puede utilizarse como un sensor 140.

15 El módulo de registro de puntos de datos 114 puede estar configurado para capturar y registrar puntos de datos de las señales de datos generadas. Los puntos de datos se pueden almacenar en la memoria del sistema de medición de concentración de analito 102, o en cualquier otro medio de almacenamiento accesible por la aplicación de medición de concentración de analito 110. En varios modos de realización, el módulo de registro de puntos de datos 114 puede registrar una medición de la señal de datos después de cada n ésimo período de tiempo fijo. El período de tiempo fijo puede ser predefinido por la aplicación de medición de concentración de analito 110. Se debe apreciar que el período de tiempo fijo puede ser definido por las limitaciones tecnológicas de los sistemas existentes y no está concebido para limitarse a cualquier rango particular. Sin embargo, en algunos modos de realización, el período de tiempo fijo puede variar de un milisegundo a unos pocos segundos. En modos de realización alternativos, el módulo de registro de puntos de datos 114 puede registrar una medición de la señal de datos después de períodos de tiempo aleatorios o variables.

25 El módulo de selección de puntos de datos 116 puede estar configurado para seleccionar puntos de datos pertinentes a partir de los puntos de datos registrados. En varios modos de realización, el módulo de selección de puntos de datos 116 puede seleccionar puntos de datos que cuando se representan en función de la escala de tiempo, una función logarítmica de la escala de tiempo en un modo de realización, puede permitir la aplicación de medición de concentración de analito para determinar una curva que estrechamente se ajusta a los puntos de datos seleccionados y también da como resultado la predicción de una respuesta de punto final del sensor que está dentro de límites aceptables. En diversos modos de realización, los puntos de datos que pueden proporcionar los resultados más exactos se pueden seleccionar de un intervalo de tiempo que se determina empíricamente, y pueden variar dependiendo de las características del sensor y el analito.

35 En varios modos de realización, el módulo de selección de puntos de datos 116 puede seleccionar una serie de puntos de datos correspondientes a un rango de tiempos de región cinética a partir de los puntos de datos registrados. El rango de tiempo de región cinética se refiere a cualquier intervalo de tiempo en el que los puntos de datos se encuentran dentro de la región cinética de una respuesta del sensor. Normalmente, la región cinética se produce a partir de un primer momento en el que el sensor está expuesto al analito, a un segundo momento en el que las señales de datos generadas por el sensor no son sustancialmente similares a la respuesta de punto de extremo del sensor, es decir, antes de que la respuesta del sensor alcance el equilibrio. En otras palabras, una vez que las señales de datos generadas por el sensor se convierten en sustancialmente similares a la respuesta de punto extremo del sensor, las señales de datos se generan en una región de equilibrio. En varios modos de realización, el módulo de selección de puntos de datos 116 puede seleccionar una serie de puntos de datos correspondientes a una porción de un intervalo de tiempo de región cinética. En un modo de realización, el intervalo de tiempo puede empezar en unos quince segundos después de que el sensor esté expuesto al analito. Por otra parte, el rango de tiempos puede terminar en unos treinta segundos después de que el sensor está expuesto al analito. Detalles adicionales con respecto a qué puntos de datos seleccionar se proporcionan a continuación con respecto a la FIGURA 4.

55 El módulo de ajuste de curva 118 puede estar configurado, en un modo de realización, para convertir los puntos de datos seleccionados a una función de escala de tiempo, una función logarítmica de la escala de tiempo en un modo de realización, de tal manera que los puntos de datos convertidos puedan evaluarse en función de la escala de tiempo. A continuación, el módulo de ajuste de curva puede determinar una curva que coincida estrechamente con los puntos de datos evaluados. El módulo de ajuste de curva puede utilizar procedimientos de ajuste de curva convencionales tales como el análisis de regresión o procedimientos de cuadrados mínimos.

60 En diversos modos de realización, la ecuación que describe la curva (también conocida como la ecuación de ajuste de curva) es un polinomio en función del tiempo, en un modo de realización, un logaritmo de tiempo ($\log(t)$), y se dispone de un valor predeterminado de la función de tiempo (en un modo de realización, un logaritmo de tiempo) en el que se produce un punto crítico, con el valor predeterminado que proporciona una relación entre los coeficientes polinómicos.

En diversos modos de realización, el módulo de ajuste de curva 118 puede trazar los puntos de datos seleccionados en una función logarítmica de la escala de tiempo, y determinar una curva que coincide o se ajusta a los puntos de datos trazados.

5 Al determinar la curva, el módulo de ajuste de curva puede determinar una ecuación de ajuste de curva que corresponde a la curva. En diversos modos de realización, la ecuación de ajuste de curva es de la forma $s(t) = a \cdot (\log(t))^2 + b \cdot \log(t) + c$, en la que t representa el tiempo y a , b y c son parámetros de ajuste para un polinomio de segundo orden, el punto crítico es un punto de extremo, y el valor predeterminado (V) proporciona una relación entre los parámetros de ajuste b y a de la forma $b = -2aV$; con los parámetros de ajuste a y c determinados en base a la
 10 respuesta inicial del sensor. Los valores precisos de a , b , y c , que se determinan empíricamente para cada configuración de sensor utilizado, dependen en parte de la concentración del analito, el tamaño de la muestra, la temperatura, la geometría de la configuración del aparato sensor, y otros parámetros.

15 En un caso, sin estar la invención limitada a ese caso, el valor predeterminado del momento en el que se produce un punto crítico se selecciona para que sea el momento en que se desea el punto final. En otros casos, sin ser una limitación de la invención, los tiempos más allá del tiempo de punto final pueden seleccionarse como el tiempo predeterminado.

20 El módulo de extrapolación 120 puede estar configurado para extrapolar una respuesta de punto extremo del sensor mediante la resolución de la ecuación de ajuste de curva durante un tiempo dentro de la región de equilibrio de la curva. La aplicación de medición de concentración de analito 102 puede utilizar procedimientos empíricos para determinar un tiempo que esté dentro de la región de equilibrio de la curva, y a continuación almacenar el tiempo de región de equilibrio determinado como un tiempo predefinido con el que resolver la ecuación de ajuste de curva.

25 El módulo de validación 122 puede estar configurado para validar la respuesta de punto final calculado mediante la determinación del coeficiente de variación (CV) y el coeficiente de determinación (R^2). Las siguientes fórmulas para determinar el coeficiente de variación (CV) y el coeficiente de determinación (R^2) son bien conocidas en la técnica y pueden ser utilizadas por el módulo de validación 122 para validar la respuesta de punto final calculado.

30
$$CV = \text{desviación estándar } (y_i) / \text{media}(y_i);$$

y

$$R^2 = 1 - \frac{\text{sum } ((y_i - f_i)^2)}{\text{sum } ((y_i - \text{media } (y_i))^2)};$$

35 y donde y_i y f_i son los valores observados y calculados en un momento determinado, respectivamente.

El módulo de calidad de ajuste de la curva 126 puede estar configurado para determinar y mejorar la utilidad de la ecuación de ajuste de curva que corresponde al analito. En uno o más modos de realización, el módulo de calidad de ajuste de la curva 126 puede estar configurado para, después de que se haya obtenido la ecuación de ajuste de
 40 curva, llevar a cabo el análisis descrito en el presente documento a continuación. El módulo de calidad de ajuste de la curva 126 puede estar configurado para determinar un candidato atípico con un valor residual más grande. Pueden utilizarse procedimientos convencionales para la determinación de un candidato atípico con el valor residual más grande, tales como los procedimientos Dixon o residuales estudentizados. Una vez que se selecciona el candidato atípico con mayor valor residual, el valor residual del candidato atípico se compara con un límite residual.
 45 El límite residual se puede predeterminar a partir de la experiencia pasada, las consideraciones analíticas u otros enfoques. Si el valor residual del candidato atípico excede el límite residual, el candidato atípico está clasificado como un valor atípico. Si el valor residual del candidato atípico, que tenía el mayor valor residual, es inferior o igual al límite residual, el módulo de calidad de ajuste de la curva 126 puede pasar la operación a otro módulo ya que otros candidatos residuales con valores residuales similares también estarán dentro del límite residual. Si el candidato atípico se ha clasificado como un valor atípico, el módulo de calidad de ajuste de curva 126 está configurado para obtener una medida del efecto del valor atípico en los parámetros de la ecuación de ajuste de curva. Pueden utilizarse los procedimientos convencionales para la obtención de una medida del efecto del valor atípico tales como, pero no limitados a, distancia de Cook, DFFITS y DFBETAS. La medida del efecto del valor atípico se compara con un límite de medida predeterminado. El límite de medida se puede predeterminar a partir de
 50 la experiencia pasada, las consideraciones analíticas u otros enfoques. Si la medida del efecto del valor atípico supera el límite de medición predeterminado, un recuento de valores atípicos, inicialmente puesto a cero, se incrementa, el recuento de valores atípicos se compara con un límite de valor atípico predeterminado, y el valor atípico se elimina de los puntos de datos. Un conjunto modificado de puntos de datos se obtiene mediante la eliminación del valor atípico o el candidato atípico de los puntos de datos y vuelve a realizarse el análisis anterior.

60 Se debe apreciar que por medio de la presente descripción, el tiempo de exposición de la muestra se reduce a medida que el tiempo de respuesta del sensor se reduce. Como resultado del tiempo de exposición de la muestra reducida, los sensores y, en particular, los sensores enzimáticos, incluyendo, pero sin limitarse a los sensores para la medición de la glucosa y lactato, pueden haber reducido el tiempo de recuperación del sensor. Dado que los
 65 sensores pueden recuperarse más rápidamente, se puede lograr un mayor rendimiento.

EJEMPLIFICACIÓN

Los siguientes ejemplos de realización se presentan para aclarar aún más la invención, pero hay que señalar que la invención no se limita solo a los ejemplos de modo de realización.

5 El módulo de registro de la concentración de analito 124 determina la concentración del analito dentro de la muestra utilizando la respuesta de punto final calculado y comunica la concentración de analito con un indicador si el módulo de validación 122 determina que el CV y R^2 no están dentro de límites aceptables. Por el contrario, si el CV y R^2 están dentro de límites aceptables, entonces el módulo de registro de la concentración de analito 124 puede
10 informar de la concentración del analito sin un indicador. Los analitos que se pueden medir según el procedimiento de la invención incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, hematocrito, la concentración de iones de calcio, potasio, cloruro, sodio, glucosa, lactato, creatinina, creatina, urea, la presión parcial de O_2 y/o CO_2 , o cualquier otro analito para el que existe un sensor. El indicador puede ser un bit de datos que se puede representar visualmente como un
15 indicador, un símbolo, o auditivamente, como un bip, un tono, o en cualquier otra manifestación que puede indicar a un usuario que el CV o R^2 no está dentro de los límites aceptables.

Con referencia ahora a la figura 2, se muestra un ejemplo de trazo de voltaje frente al tiempo para los datos experimentales generados por un sensor para medir la concentración de glucosa. En particular, el gráfico muestra una serie de puntos de datos 202A-N que son capturados a partir de una señal de datos generada por el sensor 140.
20 Los puntos de datos indican un valor de salida, tal como un voltaje, corriente, o carga. En diversos modos de realización, los puntos de datos de la señal generada pueden registrarse con el paso del tiempo y representarse con respecto al tiempo. El gráfico mostrado en la figura 2 se genera mediante el trazado de los puntos de datos registrados 202A-N respecto al tiempo. En el presente modo de realización, los puntos de datos se registran cada segundo. Sin embargo, en diversos modos de realización, los puntos de datos pueden registrarse a intervalos de
25 tiempo que son menos que o más que un segundo.

Se debe apreciar que mediante el registro de los puntos de datos a intervalos de tiempo de menos de un segundo, se generan más datos, lo cual puede permitir un gráfico más preciso, pero también puede utilizar recursos informáticos adicionales, que pueden ser no deseados, en función de los recursos del sistema. Por otra parte, los
30 puntos de datos que se registran a intervalos de tiempo sustancialmente superior a un segundo pueden proporcionar un gráfico menos preciso. En cualquier caso, la duración de los intervalos de tiempo entre los puntos de datos es una opción de implementación que puede determinarse basándose en diversos factores, tales como el tiempo de respuesta de punto extremo del sensor, limitaciones con respecto a los recursos informáticos, la naturaleza del sensor y analito, y similares.

En referencia ahora a la figura 3, se muestra un ejemplo de gráfico de voltaje frente a una función logarítmica del tiempo usando una porción de los datos de glucosa experimentales de la figura 2. Como se describió anteriormente, una vez que se registran los puntos de datos correspondientes a las señales de datos recibidas desde el sensor, el módulo de selección de puntos de datos 114 puede seleccionar los puntos de datos pertinentes de los puntos de
40 datos registrados. Los puntos de datos seleccionados pueden a continuación convertirse en una escala logarítmica, tal como la base 10 o el registro natural. Tras la conversión de los puntos de datos a la escala logarítmica, los puntos de datos convertidos 302A-N se representan como valores de voltaje frente a la función logarítmica de tiempo.

Como se muestra en la figura 3, una vez que los puntos de datos convertidos se representan en el voltaje frente a la función logarítmica de la escala de tiempo, se puede mostrar el gráfico 300. Esto permite que el módulo del ajuste de curva 118 determine una curva 306 que coincide estrictamente con los puntos de datos convertidos 302A-N. A continuación, el módulo de ajuste de curva 118 puede determinar una ecuación de ajuste de curva basándose en la curva 306 que es más simple que las ecuaciones de ajuste de curva existentes utilizadas en las tecnologías de sensores. Las ecuaciones de ajuste de curva existentes requieren encontrar raíces de ecuaciones no lineales, mientras que las técnicas divulgadas en el presente documento no requieren encontrar tales raíces. Encontrar raíces de ecuaciones no lineales requiere un intenso uso informático, y cuando se trata de sistemas que tienen altos rendimientos, la gravedad del problema se hace aún más evidente. Como resultado de ello, mediante la utilización de ecuaciones del ajuste de curva que no requieren la búsqueda de raíces de ecuaciones no lineales, el sistema de medición de concentración de analito 102 requiere menos recursos informáticos que los sistemas existentes. Esto se traduce en varias ventajas respecto a los sistemas existentes, incluyendo pero sin limitarse a un aumento de los rendimientos, la reducción de costes de fabricación, y una huella física y energética más pequeña. Además, se debe apreciar que el paso de visualización tal vez no sea necesario ya que la ecuación de ajuste de curva puede determinarse sin tener que trazar los puntos de datos o dibujar una curva que se ajuste a los puntos de datos.

60 Según diversos modos de realización, la ecuación de ajuste de curva puede ser normalmente una ecuación logarítmica segundo grado que tiene una forma general de

$$s(t) = a(\log(t))^2 + b(\log(t)) + c,$$

65 donde a, b, y c son los coeficientes del polinomio que se determinan en base a los puntos de datos convertidos, y s(t) es la salida del sensor calculada en un momento determinado t. En un modo de realización, se proporciona un

valor predeterminado del logaritmo de tiempo en el que se produce un punto crítico, con el valor predeterminado que proporciona una relación entre los coeficientes polinómicos.

5 Los valores precisos de a , b , y c que se determinan experimentalmente o analíticamente (por ejemplo, mediante análisis de regresión) para cada configuración de sensor utilizado, dependen en parte de la concentración del analito, el tamaño de la muestra, la temperatura, la geometría de la configuración del transductor del sensor, y otros parámetros. En un caso, el punto crítico es un punto de extremo, y el valor predeterminado (V) proporciona una relación entre los parámetros de ajuste b y a de la forma $b = -2aV$; los parámetros de ajuste a y c que se determinan en base a la respuesta del sensor por medio de técnicas de ajuste de curva (tales como, pero sin limitarse a, análisis de regresión y procedimientos de mínimos cuadrados). Una vez que los valores de a , b , y c se han determinado para una configuración de sensor, la ecuación de ajuste de curva se puede utilizar para estimar rápidamente la concentración del analito en la muestra. Según la invención, no hay necesidad de esperar a que el sensor proporcione su lectura final para determinar la concentración de analito.

15 Se debe apreciar que la selección de los puntos de datos para ser convertidos juega un papel importante en la determinación de la exactitud de la ecuación de ajuste de curva. Aunque la sabiduría convencional sugeriría que cuanto mayor sea el número de puntos de datos utilizados para la determinación del ajuste de la curva, mejor.

20 La presente invención divulga que tal sabiduría no es necesariamente cierta. Por el contrario, el rango desde el cual se seleccionan los puntos de datos puede desempeñar un papel aún más importante. En diversos modos de realización, los puntos de datos seleccionados para convertirse a la función logarítmica de la escala de tiempo fueron los puntos de datos generados a partir de 15-30 segundos después de que el analito se expuso por primera vez al sensor. En otros modos de realización, los puntos de datos de 15-35 segundos después de que el analito se expusiera por primera vez al sensor se utilizaron sin mejoras significativas en la precisión. Del mismo modo, los puntos de datos a partir de 10-25 segundos después de que el analito se expuso primero en el sensor se utilizaron, pero producen algunos resultados que no eran lo suficientemente precisos. Debe apreciarse que los puntos de datos seleccionados pueden variar en función del tipo de sensor y el analito, y el tiempo de respuesta de punto final, entre otros factores. En diversos modos de realización, el intervalo de tiempo para la selección de los puntos de datos se puede determinar a través de procedimientos empíricos.

25 Como se describió anteriormente, el valor de respuesta punto extremo del sensor se puede calcular mediante la resolución de la ecuación para un tiempo que está dentro de la región de equilibrio de la curva de respuesta del sensor. Una vez que se calcule el valor relacionado de analito de punto final usando la ecuación de ajuste de curva, el valor de respuesta de punto final se convierte en un valor correspondiente a la concentración del analito, utilizando, por ejemplo, un procedimiento que comprende un valor de calibración (por ejemplo, una ración, un punto de calibración, un valor de diferencia, etc.).

30 Con referencia ahora a la figura 4, se muestra un diagrama de flujo lógico para la estimación de la concentración de un analito dentro de una muestra. Una rutina 400 comienza en la operación 402, donde el sensor 140 se expone a una muestra que contiene el analito. Como se describió anteriormente, el sensor electroquímico 140 puede ser sensible a los niveles de concentración de un analito dentro de la muestra.

35 Desde la operación 402, la rutina 400 procede a la operación 404, donde el sensor 140 puede generar una o más señales de datos en respuesta a la exposición al analito. Las señales de datos pueden estar en la forma de un voltaje, corriente, carga, o cualquier otro tipo de salida medible. Estas señales de datos continuamente están siendo generadas por el sensor 140, mientras está expuesto al analito.

40 Desde la operación 404, la rutina 400 procede a la operación 406, donde el módulo de registro de puntos de datos 114 puede registrar puntos de datos de las señales de datos. La granularidad a la que estos puntos de datos se registran puede determinarse mediante el tipo de sensor, la cantidad de analito, el tamaño de la muestra, la temperatura, entre otros factores. En un modo de realización, las señales de datos se registran cada segundo. Sin embargo, se debe apreciar que la frecuencia a la que se registran estos puntos de datos puede ser mayor o menor que un punto de datos por segundo. Los puntos de datos se pueden almacenar dentro de la memoria del sistema de medición de concentración de analito 102, o se pueden almacenar remotamente en una ubicación que sea accesible mediante la aplicación de medición de concentración de analito 110.

45 Desde la operación 406, la rutina 400 procede a la operación 408, donde el módulo de selección de puntos de datos 116 puede seleccionar una porción de los puntos de datos registrados por el módulo de registro de puntos de datos 114. El módulo de selección de puntos de datos 116 puede seleccionar puntos de datos que, cuando se representan, pueden ayudar a determinar una curva que tiene una ecuación, que, cuando se extrapola a un tiempo en el futuro, genera un resultado que es próximo al resultado real del sensor 140. El módulo de selección de puntos de datos 116 puede seleccionar cualquier número de puntos de datos. Hay un equilibrio compensatorio que el módulo de selección de puntos de datos 116 tiene que considerar al seleccionar puntos de datos. La selección de demasiados puntos de datos también puede aumentar el número de valores atípicos, lo cual puede afectar negativamente a la precisión de la curva instalada, así como la selección de puntos de datos que están demasiado lejos en el tiempo puede retrasar el momento en el que el sistema de medición de concentración de analito 102

puede determinar la concentración de analito. En particular, la selección de los primeros pocos puntos de datos que se registran puede hacer que el sistema de medición de concentración de analito produzca unos resultados inexactos. Esto se debe a que los sensores 140, cuando se exponen inicialmente al analito, pueden generar señales de ruido, entre otros efectos indeseables. En consecuencia, sobre la base de procedimientos empíricos, los puntos de datos seleccionados de la región cinética pero después de la respuesta inicial del sensor 140 pueden generar los resultados más precisos, al mismo tiempo que equilibran la necesidad de determinar la concentración de analito en el menor tiempo, sin comprometer significativamente la precisión.

Desde la operación 408, la rutina 400 procede a la operación 410, donde el módulo de ajuste de curva 118 convierte los puntos de datos seleccionados que tienen un valor de salida correspondiente a un tiempo particular en una unidad de función logarítmica de tiempo. En diversos modos de realización, la base de la escala logarítmica puede ser base 10 o natural, o logaritmo natural (en e). Al hacerlo, una curva generada por los puntos de datos convertidos trazados puede ser más precisa y utiliza menos puntos de datos que ecuaciones de ajuste de curva existentes.

Desde la operación 410, la rutina 400 procede a la operación 412, donde el módulo de ajuste de curva 118 puede trazar los puntos de datos convertidos en un gráfico. El eje Y es un valor de salida obtenido de la señal de datos generada por el sensor 140, y el eje X es una función logarítmica de tiempo. Desde la operación 412, la rutina 400 procede a la operación 414, donde el módulo de ajuste de curva 118 puede determinar una ecuación de ajuste de curva para el gráfico trazado. En varios modos de realización, el módulo de ajuste de curva 118 puede determinar una ecuación de ajuste de curva que es un polinomio logarítmico de segundo grado que tiene la forma $s(t) = a(\log(t))^2 + b(\log(t)) + c$, donde a, b y c son los coeficientes del polinomio que se determinan en base a los puntos de datos convertidos, y s (t) es la salida del sensor calculada en un momento determinado t. Los valores precisos de a, b, y c. que se determinan experimentalmente o analíticamente para cada configuración de sensor utilizado, dependen en parte de la concentración del analito, el tamaño de la muestra, la temperatura, la geometría de la configuración, y otros parámetros. Se debe apreciar que el módulo de ajuste de curva tal vez no represente necesariamente los puntos de datos para determinar una curva que se ajusta a los puntos de datos. En algunos modos de realización, el módulo de ajuste de curva 118 debe poder determinar una curva que se ajuste a los puntos de datos sin tener que trazar los puntos de datos. El software de ajuste de curva disponible comercialmente puede utilizarse para determinar una curva y una ecuación correspondiente que se ajuste a los puntos de datos seleccionados.

Desde la operación 414, la rutina 400 procede a la operación 416, donde el módulo de extrapolación 120 extrapola la respuesta de punto final calculado del sensor 140 mediante la resolución de la ecuación de ajuste de curva para un tiempo que está dentro de la región de equilibrio. Desde la operación 416, la rutina 400 procede a la operación 418, en la que el módulo de validación 122 valida la respuesta del punto final en cuanto a exactitud. El proceso de validación incluye determinar el coeficiente de variación (CV) y el coeficiente de determinación (R^2) utilizando las fórmulas de la CV y R^2 que se presentan anteriormente.

Desde la operación 418, la rutina 400 procede a la operación 420, donde el módulo de validación determina si el CV y la R^2 están dentro de límites aceptables predefinidos por el sistema de medición de concentración de analito 102. Estos límites pueden permitir que la CV y R^2 estén dentro de un rango aceptable, que puede ser conocido por aquellas personas que tienen experiencia ordinaria en la técnica. Los límites pueden permitir que el R^2 esté entre 0,98 y 1. El coeficiente de determinación (R^2) indica con qué precisión se corresponden los datos y la función de ajuste de curva. Cuanto más cerca del valor de R^2 , mejor será la correspondencia.

Si, en la operación 420, el módulo de validación 122 determina que o bien la CV, R^2 , o tanto la CV como R^2 no están dentro del límite aceptable, la rutina 400 procede a la operación 422, donde el módulo de comunicación de concentración de analito 124 determina la concentración del analito utilizando la respuesta de punto final extrapolado, y comunica la concentración del analito con un indicador que indica que el resultado no se encuentra dentro de los límites aceptables.

Sin embargo, si en la operación 420, el módulo de validación 122 determina que tanto el CV como R^2 están dentro del límite aceptable, la rutina 400 procede a la operación 424, donde el módulo de comunicación de concentración de analito 124 determina la concentración del analito utilizando la respuesta del punto de extremo extrapolada, y comunica la concentración de analito sin un indicador. Desde la operación 422 y 424, la rutina 400 termina en la operación 426.

Según diversos modos de realización, puede ser deseable proporcionar un sistema para la calibración de los sensores 140. Se puede utilizar un sistema de auto-calibración para la medición de concentración de analito para corregir la imprecisión en la fabricación del sensor, reduciendo así el tiempo y coste de fabricación. Además, el sistema de auto-calibración se puede utilizar para compensar pequeñas magnitudes de ruido generadas por el sensor u otros componentes del sistema de medición de concentración de analito 102.

Haciendo referencia a la figura 5a, en la misma se muestra un ejemplo de diagrama de flujo para determinar y mejorar la utilidad de la ecuación de ajuste de curva. Una rutina comienza en la operación 402, donde el sensor 140

se expone a una muestra que contiene el analito. Como se describió anteriormente, el sensor electroquímico 140 puede ser sensible a los niveles de concentración de un analito dentro de la muestra.

5 Desde la operación 402, la rutina procede a la operación 404, donde el sensor 140 puede generar una o más señales de datos en respuesta a la exposición al analito. En varios modos de realización, las señales de datos pueden estar en la forma de un voltaje, corriente, carga, o cualquier otro tipo de salida medible. Estas señales de datos continuamente están siendo generadas por el sensor 140, mientras está expuesto al analito. A continuación, la rutina procede a las operaciones 406 a 410, como se ha descrito aquí anteriormente.

10 Desde la operación 410, la rutina procede a la operación 415 en la que se determina una ecuación de ajuste de curva para los puntos de datos seleccionados. La ecuación de ajuste de curva se puede determinar mediante procedimientos convencionales tales como, pero sin limitarse a, análisis de regresión o los procedimientos de mínimos cuadrados. Según diversos modos de realización, la ecuación de ajuste de curva puede ser normalmente una ecuación logarítmica segundo grado que tiene una forma general de

$$15 \quad s(t) = a(\log(t))^2 + b(\log(t)) + c,$$

donde a, b, y c son los coeficientes del polinomio que se determinan en base a los puntos de datos convertidos, y s(t) es la salida del sensor calculada en un momento determinado t. Se proporciona un valor predeterminado del logaritmo de tiempo en el que se produce un punto crítico, con el valor predeterminado proporcionando una relación entre los coeficientes polinómicos. Los valores precisos de a, b, y c. que se determinan experimentalmente o analíticamente (por ejemplo, mediante análisis de regresión) para cada configuración de sensor utilizado, dependen en parte de la concentración del analito, el tamaño de la muestra, la temperatura, la geometría de la configuración del transductor del sensor, y otros parámetros. En un caso, el punto crítico es un punto extremo local, y el valor predeterminado (V) proporciona una relación entre los parámetros de ajuste b y a de la forma $b = -2aV$, con los parámetros de ajuste a y c determinados en función de la respuesta del sensor.

20 Desde la operación 415, la rutina procede a la operación 416, donde el módulo de extrapolación 120 extrapola la respuesta de punto final calculada del sensor 140 mediante la resolución de la ecuación de ajuste de curva para un tiempo que está dentro de la región de equilibrio. Desde la operación 416, la rutina procede a la operación 430 en la que el módulo de calidad de ajuste de curva 126 determina y mejora la utilidad de la ecuación de ajuste de curva. Los modos de realización del diagrama de flujo lógico para la operación 430 se muestran en las figuras 6a, 6b, 7a, 7c.

30 Otro modo de realización del diagrama de flujo lógico para el análisis de datos para un analito se presenta en la figura 5b. Como se ha indicado anteriormente, los modos de realización en los que solo se utilizan algunos de los módulos en el sistema de medición de concentración de analito mostrado en la figura 1 están dentro del alcance de esta invención. Existen numerosos sistemas de medición de concentración de analito en los que se puede utilizar una curva que describe un ajuste para los puntos de datos incluso si la ecuación de ajuste de curva no se utiliza para la extrapolación. En el modo de realización mostrado en la figura 5b, la operación 416 se omite para enfatizar que no siempre se requiere la extrapolación.

35 Un modo de realización del diagrama de flujo lógico para la determinación y la mejora de la utilidad de la ecuación de ajuste de curva se muestra en las figuras 6a y 6b. Haciendo referencia a la figura 6a, el diagrama de flujo lógico mostrado en la misma comienza a partir de los puntos de datos y ajuste de curva obtenidos a partir del diagrama de flujo mostrado en las figuras 5a o 5b o de forma equivalente obtenidos del módulo de registro de puntos de datos 114, el módulo de selección de puntos de datos 116 y el módulo de ajuste de curva 118 en la figura 1. El recuento de valores atípicos se ajusta inicialmente a cero. Se determina un candidato atípico con el mayor valor residual (operación 440). A continuación, el diagrama de flujo lógico procede a la comparación del valor residual del candidato atípico con un límite residual predeterminado (operación 444). El valor residual del candidato atípico se compara a continuación con un límite residual predeterminado. Si el valor residual del candidato atípico con el mayor valor residual es inferior o igual al límite residual predeterminado, la operación se detiene ya que cualquier otro candidato atípico tendrá un valor residual más pequeño y estaría dentro del límite residual predeterminado. Si el valor residual del candidato atípico es mayor que el límite residual predeterminado, el candidato atípico con el mayor valor residual está clasificado como un valor atípico (operación 448). A continuación, el diagrama de flujo lógico procede a obtener una medida del efecto del valor atípico en los parámetros de la ecuación de ajuste de curva (operación 450). El diagrama de flujo lógico se continúa en la figura 6b. Haciendo referencia a la figura 6b, la medida del efecto del valor atípico en los parámetros de la ecuación de ajuste de curva, obtenida en la operación 450, se compara con el límite de medida predeterminado. Si la comparación de la medida del efecto del valor atípico en los parámetros de la ecuación de ajuste de curva con el límite de medida predeterminado indica que el valor atípico tiene un efecto significativo en los parámetros de la ecuación de ajuste de curva, el recuento de valores atípicos se incrementa en uno (operación 454), el recuento de valores atípicos se compara con un límite de números de valores atípicos predeterminado (operación 458) y el valor atípico se elimina de los puntos de datos (operación 460). Si el recuento de valores atípicos es mayor que el número de valores atípicos, el conjunto de datos se identifica para su revisión. A continuación, el diagrama de flujo lógico forma un nuevo conjunto de puntos de datos con el valor atípico eliminado (operación 464). En un caso, se obtiene un nuevo conjunto de parámetros de ajuste de curva para la

ecuación de ajuste de curva utilizando el nuevo conjunto de puntos de datos en el módulo de ajuste de curva 118. A continuación, el diagrama de flujo lógico vuelve a la determinación de un nuevo candidato atípico con mayor valor residual para el nuevo conjunto de datos de puntos de datos (operación 440, fig. 6a). Si la comparación de la medida del efecto del valor atípico en los parámetros de la ecuación de ajuste de curva con el límite de medida predeterminado indica que el valor atípico no tiene un efecto significativo en los parámetros de la ecuación de ajuste de curva, el diagrama de flujo lógico procede a la formación de un nuevo conjunto de datos de puntos con el candidato atípico eliminado (operación 464). En un caso, se obtiene un nuevo conjunto de parámetros de ajuste de curva para la ecuación de ajuste de curva utilizando el nuevo conjunto de puntos de datos en el módulo de ajuste de curva 118. A continuación, el diagrama de flujo lógico vuelve a la determinación de un nuevo candidato atípico con mayor valor residual para el nuevo conjunto de datos de puntos de datos (operación 440, fig. 6a). La rutina procede hasta que todos los valores atípicos se han identificado aunque podría detenerse si el recuento de valores atípicos supera el límite de número de valores atípicos predeterminado.

Un ejemplo de modo de realización del diagrama de flujo lógico para la determinación y la mejora de la utilidad de la ecuación de ajuste de curva se muestra en las figuras 7a y 7b. Haciendo referencia a la figura 7a, el diagrama de flujo lógico mostrado en la misma comienza a partir de los puntos de datos y ajuste de curva obtenidos a partir del diagrama de flujo mostrado en las figuras 5a o 5b o de forma equivalente obtenidos del módulo de registro de puntos de datos 114, el módulo de selección de puntos de datos 116 y el módulo de ajuste de curva 118 en la figura 1. El recuento de valores atípicos se ajusta inicialmente a cero. El recuento de valores atípicos se ajusta inicialmente a cero. Se determina un candidato atípico con el mayor valor residual estudentizado (operación 470). A continuación, el diagrama de flujo lógico procede a comparar el valor residual estudentizado del candidato atípico, con un límite residual estudentizado predeterminado (operación 474). Si el valor residual estudentizado del candidato atípico con el mayor valor residual estudentizado es menor o igual al límite residual estudentizado predeterminado, la operación se detiene, ya que cualquier otro candidato atípico tendrá un valor residual estudentizado más pequeño y estaría dentro del límite residual predeterminado. Si el valor residual estudentizado del candidato atípico es mayor que el límite residual estudentizado predeterminado, el candidato atípico con el mayor valor residual estudentizado está clasificado como un valor atípico (operación 478). A continuación, el diagrama de flujo lógico procede a obtener un valor DFFITS para el valor atípico (operación 480). El diagrama de flujo lógico se continúa en la figura 6b. Haciendo referencia a la figura 7b, el valor DFFITS para el valor atípico, obtenido en la operación 480, se compara con el límite DFFITS predeterminado. Si la comparación del valor DFFITS para el valor atípico con el límite DFFITS predeterminado indica que el valor atípico tiene un efecto significativo en los parámetros de la ecuación de ajuste de curva, el recuento de valores atípicos se incrementa en uno (operación 484), el recuento de valores atípicos se compara con un límite de números de valores atípicos predeterminado (operación 488) y el valor atípico se elimina de los puntos de datos (operación 490). Si el recuento de valores atípicos es mayor que el número de valores atípicos, el conjunto de datos se identifica para su revisión. A continuación, el diagrama de flujo lógico forma un nuevo conjunto de datos de puntos con el valor atípico eliminado (operación 494). En un caso, se obtiene un nuevo conjunto de parámetros de ajuste de curva para la ecuación de ajuste de curva utilizando el nuevo conjunto de puntos de datos en el módulo de ajuste de curva 118. A continuación, el diagrama de flujo lógico vuelve a la determinación de un nuevo candidato atípico con mayor valor residual estudentizado para el nuevo conjunto de datos de puntos de datos (operación 470, fig. 7a). Si la comparación del valor DFFITS para el valor atípico con el límite DFFITS predeterminado indica que el valor atípico no tiene un efecto significativo en los parámetros de la ecuación de ajuste de curva, el diagrama de flujo lógico procede a la formación de un nuevo conjunto de datos de puntos con el candidato atípico eliminado (operación 494). En un caso, se obtiene un nuevo conjunto de parámetros de ajuste de curva para la ecuación de ajuste de curva utilizando el nuevo conjunto de puntos de datos en el módulo de ajuste de curva 118. A continuación, el diagrama de flujo lógico vuelve a la determinación de un nuevo candidato atípico con mayor valor residual para el nuevo conjunto de datos de puntos de datos (operación 470, fig. 7a). La rutina procede hasta que todos los valores atípicos se han identificado a pesar de que la rutina podría pararse si el recuento de valores atípicos supera el límite de número de valores atípicos predeterminado.

Una representación gráfica a modo de ejemplo del voltaje respecto al tiempo para los datos experimentales generados por un sensor de medición de concentración de sodio se muestra en la figura 8a. La representación gráfica de ejemplo muestra una serie de puntos de datos de capturados de una señal de datos generada por un sensor de sodio 140. Los puntos de datos que se muestran en ella indican un valor de salida que para la representación gráfica a modo de ejemplo se muestra en mV. Una ecuación de ajuste de curva, del tipo $ax^2 + bx + c$ con $a = 0$, se obtiene a partir de un módulo de ajuste de curva 118. Para el ejemplo de representación gráfica mostrado allí en la ecuación de ajuste de curva es $-0,1126x - 280,24$. En el ejemplo de modo de realización divulgado en este documento a continuación, la determinación de un candidato atípico con el valor residual más grande se lleva a cabo mediante la determinación de un punto de datos con un mayor valor residual estudentizado y la obtención de una medida del efecto del valor atípico se lleva a cabo mediante la obtención de un valor DFFITS (DFFITS, en este ejemplo de modo de realización; se refiere a la medida que indica el cambio en un punto extrapolado causado por la eliminación de un punto individual a partir del ajuste de regresión.) El límite residual estudentizado de valor absoluto es 5; los valores residuales estudentizados que tienen un valor absoluto superior al que consideramos valores atípicos. El valor absoluto del límite DFFITS es 0,04; cualquier valor absoluto DFFITS más alto que este límite indicará que el valor atípico tiene un efecto significativo en los parámetros de la ecuación de ajuste de curva y debe eliminarse. El número máximo de valores atípicos se ajusta igual a 2. Si la muestra tiene más de dos valores atípicos, la muestra se separará para su revisión, ya que puede considerarse errónea. La tabla 1

ES 2 608 592 T3

siguiente muestra la salida del sensor, los valores residuales estudentizados y los valores DFFITS para cada tiempo de actualización en el que se tomó la medida.

Tabla 1

5

Tiempo (s)	Hora de registro	salida del sensor (mV)	Res. estudentizada	DFFIT (delta55)
15	1,176091	-280,41814	-0,167969237	0,02924
16	1,20412	-280,55	-0,584557754	0,07786
17	1,230449	-280,38466	-0,031943123	0,00324
18	1,255273	-280,36149	0,048486072	-0,00351
19	1,278754	-280,34518	0,105178236	-0,00484
20	1,30103	-280,33188	0,151657918	-0,00331
21	1,322219	-280,30999	0,223545623	0,00016
22	1,342423	-280,29411	0,277612041	0,00612
23	1,361728	-280,27652	0,337580624	0,01431
24	1,380211	-280,26493	0,380544209	0,02363
25	1,39794	-280,24605	0,447273738	0,03632
26	1,414973	-280,23704	0,485403754	0,04858
27	1,431364	-280,22931	0,521192884	0,06190
28	1,447158	-281,55	-33,69556139	-0,49856
29	1,462398	-280,20571	0,625390089	0,09754
30	1,477121	-280,18897	0,698680225	0,12198

10 Como puede verse en la tabla 1, el valor residual estudentizado en el tiempo de 28 segundos tiene el valor absoluto máximo, -33,7, y el valor residual estudentizado con el valor absoluto máximo es mayor que el límite absolutamente residual estudentizado. El valor en el tiempo de 28 segundos está clasificado como un valor atípico. El valor DFFITS para el valor residual estudentizado con el valor absoluto máximo es 0,499 y está fuera del límite de DFFITS. A continuación se elimina el valor atípico. El recuento de valores atípicos se ajusta a 1.

15 La figura 8b muestra el ejemplo de representación gráfica de los datos de la figura 8a con el valor atípico en el tiempo de 28 segundos eliminado. Una ecuación de ajuste de curva, del tipo $ax^2 + bx + c$ con $a = 0$, se obtiene a partir de un módulo de ajuste de curva 118 para el conjunto de datos con el valor atípico en el tiempo de 28 segundos eliminado. Para el ejemplo de representación gráfica mostrado allí en la ecuación de ajuste de curva es $0,9299x - 281,55$. Como puede verse en la tabla 2 a continuación, el valor residual estudentizado en el tiempo de 16 segundos tiene el valor absoluto máximo, -38,7, y el valor residual estudentizado con el valor absoluto máximo es más alto que el límite absolutamente residual estudentizado. El valor en el tiempo de 16 segundos está clasificado como un valor atípico. El valor DFFITS para el valor residual estudentizado con el valor absoluto máximo es -0,5 y está fuera del límite de DFFITS. A continuación se elimina el valor atípico. El recuento de valores atípicos se ajusta a 2.

25

Tabla 2

Tiempo (s)	Hora de registro	salida del sensor (mV)	Res. estudentizada	DFFIT (delta55)
15	1,176091	-280,41814	1,302207232	-0,02519
16	1,20412	-280,55	-38,75323932	0,05453
17	1,230449	-280,38466	0,659093643	-0,00758
18	1,255273	-280,36149	0,646980468	-0,00515
19	1,278754	-280,34518	0,480296708	-0,00232
20	1,30103	-280,33188	0,271488649	-0,00051
21	1,322219	-280,30999	0,329904217	0,00029
22	1,342423	-280,29411	0,250562512	0,00088
23	1,361728	-280,27652	0,241429866	0,00146
24	1,380211	-280,26493	0,090161186	0,00077
25	1,39794	-280,24605	0,156690447	0,00172
26	1,414973	-280,23704	-0,030955726	-0,00041
27	1,431364	-280,22931	-0,242884222	-0,00383
28	1,447158			
29	1,462398	-280,20571	-0,406073413	-0,00749
30	1,477121	-280,18897	-0,322605674	-0,00679

La figura 8c muestra un ejemplo de representación gráfica de los datos de la figura 8a con el valor atípico en el tiempo de 28 segundos eliminado y el valor atípico en el tiempo de 16 segundos eliminado. Una ecuación de ajuste

de curva, del tipo $ax^2 + bx + c$ con $a = 0$, se obtiene a partir de un módulo de ajuste de curva 118 para el conjunto de datos con el valor atípico en el tiempo de 28 segundos eliminado y el valor atípico en el tiempo de 16 segundos eliminado. Para el ejemplo de representación gráfica mostrado allí en la ecuación de ajuste de curva es $0,7705x - 281,33$. Como puede observarse en la tabla 3 a continuación, todos los valores residuales estudentizados están dentro del límite y no se requiere ningún cálculo DFFITS. El recuento de valores atípicos no es mayor que el límite de número de valores atípicos.

Tabla 3

Tiempo (s)	Hora de registro	salida del sensor (mV)	Res. estudentizada	DFFIT (delta55)
15	1,176091	-280,41814	-0,355455044	no requerido
16	1,20412			no requerido
17	1,230449	-280,38466	0,170223356	no requerido
18	1,255273	-280,36149	-0,082739835	no requerido
19	1,278754	-280,34518	0,02875639	no requerido
20	1,30103	-280,33188	0,27049187	no requerido
21	1,322219	-280,30999	-0,077578419	no requerido
22	1,342423	-280,29411	-0,097178392	no requerido
23	1,361728	-280,27652	-0,267056658	no requerido
24	1,380211	-280,26493	-0,101176941	no requerido
25	1,39794	-280,24605	-0,427747325	no requerido
26	1,414973	-280,23704	-0,170357329	no requerido
27	1,431364	-280,22931	0,136120199	no requerido
28	1,447158			no requerido
29	1,462398	-280,20571	0,155631715	no requerido
30	1,477121	-280,18897	-0,181933585	no requerido

Después de que se completó la detección de valores atípicos, cada parámetro de ajuste del último grupo de parámetros de ajuste, $a = 0$, $b = 0,7705$ y $c = -281,33$, se compara con los límites de los parámetros de ajuste correspondientes. Si alguno de los parámetros se encuentra fuera de los límites de los parámetros de ajuste para ese parámetro, la muestra se separará para su revisión, ya que puede considerarse errónea. Si todos los tres parámetros están dentro del límite de parámetros de ajuste correspondiente, se llevará a cabo la extrapolación y se informará de los resultados para la muestra. Para el ejemplo de modo de realización mostrado en las figuras 8a-8c, los límites de los parámetros de ajuste para el parámetro "b" son de 0,6 en 1,0 y los límites de los parámetros de ajuste para el parámetro "c" son de -290 a -260. La comparación de cada uno de los parámetros de ajuste del último grupo de parámetros de ajuste, $a = 0$, $b = 0,7705$ y $c = -281,33$, con los límites de los parámetros de ajuste, cada uno de los parámetros de ajuste del último grupo de parámetros de ajuste está dentro del límite de parámetros de ajuste correspondiente. A continuación se comunicará el valor de muestra. Debe tenerse en cuenta que si los parámetros de ajuste de los dos primeros grupos de parámetros de ajuste se hubieran comparado con los límites de los parámetros de ajuste correspondientes, se habría descubierto que estos parámetros de ajuste están fuera de los límites de los parámetros de ajuste

Según diversos modos de realización, la divulgación presentada en este documento puede utilizarse para reducir el tiempo para determinar un importante tiempo de respuesta de los sensores electroquímicos. En algunos modos de realización, los sensores electroquímicos se pueden usar en un entorno de respuesta de control de difusión para calcular los niveles de concentración de pO_2 , pCO_2 , glucosa y lactato. Además, la metodología también puede usarse para la detección del punto final de electrodos selectivos de iones, tales como Na , K , Cl y Ca . Aunque algunos sensores normalmente exhiben respuestas rápidas y por lo tanto una predicción de respuesta del sensor de punto final pueden tal vez no sea necesaria, un ajuste de la curva todavía puede ser útil y la determinación y mejora de la ecuación de ajuste de la curva sigue teniendo importancia.

REIVINDICACIONES

1. Un sistema para el análisis de muestras, que comprende:

5 un sensor (140) configurado para generar señales de datos en respuesta a ser expuesto a un analito dentro de una muestra; y un procesador (104) configurado para:

10 registrar puntos de datos asociados con las señales de datos, seleccionar una serie de puntos de datos correspondiente a una porción de un intervalo de tiempo de región cinética de los puntos de datos registrados, determinar una ecuación de ajuste de curva que se ajuste a la serie de puntos de datos como una escala logarítmica del tiempo, en el que la ecuación de ajuste de curva es de la forma $s(t) = a \cdot (\log(t))^2 + b \cdot \log(t) + c$, en la que t representa el tiempo y a , b y c son parámetros de ajuste para un polinomio de segundo orden, el punto crítico es un punto de extremo, y el valor predeterminado (V) proporciona una relación entre los parámetros de ajuste b y a de la forma $b = -2aV$; los parámetros de ajuste a , b y c , siendo determinados basándose en la respuesta inicial del sensor; y determinar y mejorar la utilidad de la ecuación de ajuste de curva correspondiente al analito mediante la eliminación de puntos de datos numéricamente distantes, constituyendo de este modo un conjunto analizado de puntos de datos, y determinar otra ecuación de ajuste de curva que se ajusta a la serie analizada de puntos de datos como una escala logarítmica de tiempo, con dicha determinación que mejora la utilidad de la ecuación de ajuste de curva, que comprende:

20 a) determinar un candidato atípico con un mayor valor residual;
 b) comparar un valor residual del candidato atípico con el mayor valor residual con un límite residual predeterminado;
 c) clasificar el candidato atípico con el mayor valor residual como un valor atípico si el valor residual del candidato atípico con mayor valor residual es mayor que el límite residual predeterminado;
 25 d) obtener una medida del efecto del valor atípico en los parámetros de la ecuación de ajuste de curva;
 e) comparar la medida del efecto del valor atípico a un límite de medida predeterminado;
 f) incrementar un recuento de valores atípicos, si la medida del efecto del valor atípico es mayor que el límite de medida predeterminado;
 g) comparar el recuento de valores atípicos con un límite de número de valores atípicos predeterminado; si la medida del efecto del valor atípico es mayor que el límite de medida predeterminado; y
 30 h) eliminar el valor atípico de los puntos de datos, si la medida del efecto del valor atípico es mayor que el límite de medida predeterminado, lo cual da como resultado el conjunto analizado de puntos de datos; y opcionalmente, en el que el procesador (104) está configurado además para:

35 formar un conjunto de iteración de puntos de datos mediante la eliminación del valor atípico de los puntos de datos, si la medida del efecto del valor atípico es como máximo igual al límite de medida predeterminado; determinar una ecuación de ajuste de curva que se ajuste a una serie de datos del conjunto analizado de puntos de datos como una función del tiempo; y determinar una ecuación de ajuste de curva que se ajuste a una serie de datos del conjunto de iteración de puntos de datos como una función del tiempo; y

40 i) repetir los pasos a) a h) para el conjunto de iteración de puntos de datos, aumentando de este modo dicho rendimiento de la muestra.

2. Un procedimiento para determinar y mejorar la utilidad de una ecuación de ajuste de curva obtenida a partir de los datos de un sensor (140), procedimiento que comprende:

45 a) recibir, desde el sensor (140), las señales de datos que se generan en respuesta a ser expuesto a un analito dentro de una muestra;
 b) registrar puntos de datos asociados con las señales de datos;
 50 c) seleccionar una serie de puntos de datos correspondiente a una porción de un intervalo de tiempo región cinética de los puntos de datos registrados;
 d) determinar la ecuación de ajuste de curva que se ajusta a la serie de datos como una escala logarítmica del tiempo, en el que la ecuación de ajuste de curva es de la forma $s(t) = a \cdot (\log(t))^2 + b \cdot \log(t) + c$, donde t representa el tiempo y a , b y c son parámetros de ajuste para un polinomio de segundo orden, el punto crítico es un punto de extremo, y el valor predeterminado (V) establece una relación entre los parámetros de ajuste b y a de la forma $b = -2aV$; los parámetros de ajuste a , b y c se determinan basándose en la respuesta inicial del sensor;
 55 e) determinar un candidato atípico con un mayor valor residual;
 f) comparar un valor residual del candidato atípico con el mayor valor residual con un límite residual predeterminado;
 g) clasificar el candidato atípico con el mayor valor residual como un valor atípico si el valor residual del candidato atípico con el mayor valor residual es mayor que el límite residual predeterminado;
 60 h) obtener una medida del efecto del valor atípico en los parámetros de la ecuación de ajuste de curva;
 i) comparar la medida del efecto del valor atípico con un límite de medida predeterminado;
 j) incrementar un recuento de valores atípicos, si la medida del efecto del valor atípico es mayor que el límite de medida predeterminado;
 65 k) comparar el recuento de valores atípicos con un límite de número de valores atípicos predeterminado, si la medida del efecto del valor atípico es mayor que el límite de medida predeterminado; y

l) eliminar el valor atípico de los puntos de datos, si la medida del efecto del valor atípico es mayor que el límite de medida predeterminado, lo cual da como resultado un conjunto analizado de puntos de datos, aumentando de este modo el rendimiento de la muestra.

5 3. El procedimiento de la reivindicación 2, que comprende además:
determinar una ecuación de ajuste de curva que se ajuste a una serie de datos del conjunto analizado de puntos de datos como una función del tiempo; y

10 m) repetir los pasos e) a l) en el procedimiento para el conjunto analizado de puntos de datos.

4. El procedimiento de la reivindicación 2, que comprende además:

15 formar un conjunto iteración de puntos de datos mediante la eliminación del valor atípico de los puntos de datos, si la medida del efecto del valor atípico es como máximo igual al límite de medida predeterminado; determinar una ecuación de ajuste de curva que se ajuste a una serie de datos del conjunto de iteración de puntos de datos como una función del tiempo; y m) repetir los pasos e) a l) en el procedimiento para el conjunto de iteración de puntos de datos.

20 5. El sistema de la reivindicación 1 configurado además para, o el procedimiento de la reivindicación 2 que comprende además:

25 identificar los puntos de datos para su revisión, si el recuento de valores atípicos es mayor que el límite de número de valores atípicos predeterminado.

6. El sistema de la reivindicación 1 configurado además para, o el procedimiento de la reivindicación 2 que comprende además:

30 comparar cada uno de los parámetros de ajuste de un conjunto de parámetros de ajuste para la ecuación de ajuste de curva con un límite de parámetro de ajuste predeterminado para dicho parámetro de ajuste; e identificar los puntos de datos para su revisión, si al menos un parámetro de ajuste del conjunto de parámetros de ajuste es mayor que el límite de parámetro de ajuste predeterminado para dicho parámetro de ajuste.

35 7. El sistema de la reivindicación 1, o el procedimiento de la reivindicación 4, en el que la determinación de un candidato atípico con el mayor valor residual comprende la determinación de un punto de datos con un mayor valor residual estudentizado; y en el que la obtención de una medida del efecto del valor atípico comprende la obtención de un valor DFFITS.

40 8. Un medio de almacenamiento legible por ordenador que tiene instrucciones ejecutables por ordenador almacenadas en el mismo, que cuando son ejecutadas por un ordenador, hacen que el ordenador:

45 a) reciba, desde un sensor (140), las señales de datos que se generan en respuesta a ser expuesto a un analito dentro de una muestra;

50 b) determine una ecuación de ajuste de curva que se ajuste a la serie de datos como una función del tiempo, en el que la ecuación de ajuste de curva es de la forma $s(t) = a \cdot (\log(t))^2 + b \cdot \log(t) + c$, donde t representa el tiempo y a , b y c son parámetros de ajuste para un polinomio de segundo orden, el punto crítico es un punto de extremo, y el valor predeterminado (V) proporciona una relación entre los parámetros de ajuste b y a del formulario $b = -2aV$; los parámetros de ajuste a , b y c se determinan basándose en la respuesta inicial del sensor;

c) _determine un candidato atípico con un valor residual más grande;

d) _compare un valor residual del candidato atípico con el mayor valor residual con un límite residual predeterminado;

55 e) clasifique el candidato atípico con el mayor valor residual como un valor atípico si el valor residual del candidato atípico con el mayor valor residual es mayor que el límite residual predeterminado;

f) obtenga una medida del efecto del valor atípico en los parámetros de la ecuación de ajuste de curva;

g) compare la medida del efecto del valor atípico con un límite de medida predeterminado;

h) incremente un recuento de valores atípicos, si la medida del efecto del valor atípico es mayor que el límite de medida predeterminado;

60 i) compare el recuento de valores atípicos con un límite de número de valores atípicos predeterminado, si la medida del efecto del valor atípico es mayor que el límite de medida predeterminado; y

j) elimine el valor atípico de los puntos de datos, si la medida del efecto del valor atípico es mayor que el límite de medida predeterminado, lo cual da como resultado un conjunto analizado de puntos de datos.

65 9. El medio de almacenamiento legible por ordenador de la reivindicación 8 que tiene además instrucciones ejecutables por ordenador almacenadas en el mismo, que cuando son ejecutadas por el ordenador hacen que el

ordenador:

- 5 a) determine una ecuación de ajuste de curva que se ajuste a una serie de datos del conjunto analizado de puntos de datos como una función del tiempo; y repita los pasos c) a j) para el conjunto analizado de puntos de datos;
- 10 b) forme un conjunto iteración de puntos de datos mediante la eliminación del valor atípico de los puntos de datos, si la medida del efecto del valor atípico es como máximo igual al límite de medida predeterminado; determine una ecuación de ajuste de curva que se ajuste a una serie de datos del conjunto de iteración de puntos de datos como una función del tiempo; y repita los pasos c) a j) para el conjunto de iteración de puntos de datos;
- 15 c) identifique los puntos de datos para su revisión, si el recuento de valores atípicos es mayor que el límite de número de valores atípicos predeterminado; o
- d) compare cada uno de los parámetros de ajuste de un conjunto de parámetros de ajuste para la ecuación de ajuste de curva con un límite de parámetro de ajuste predeterminado para dicho parámetro de ajuste; e identifique los puntos de datos para su revisión, si al menos un parámetro de ajuste del conjunto de parámetros de ajuste es mayor que el límite de parámetro de ajuste predeterminado para dicho parámetro de ajuste.

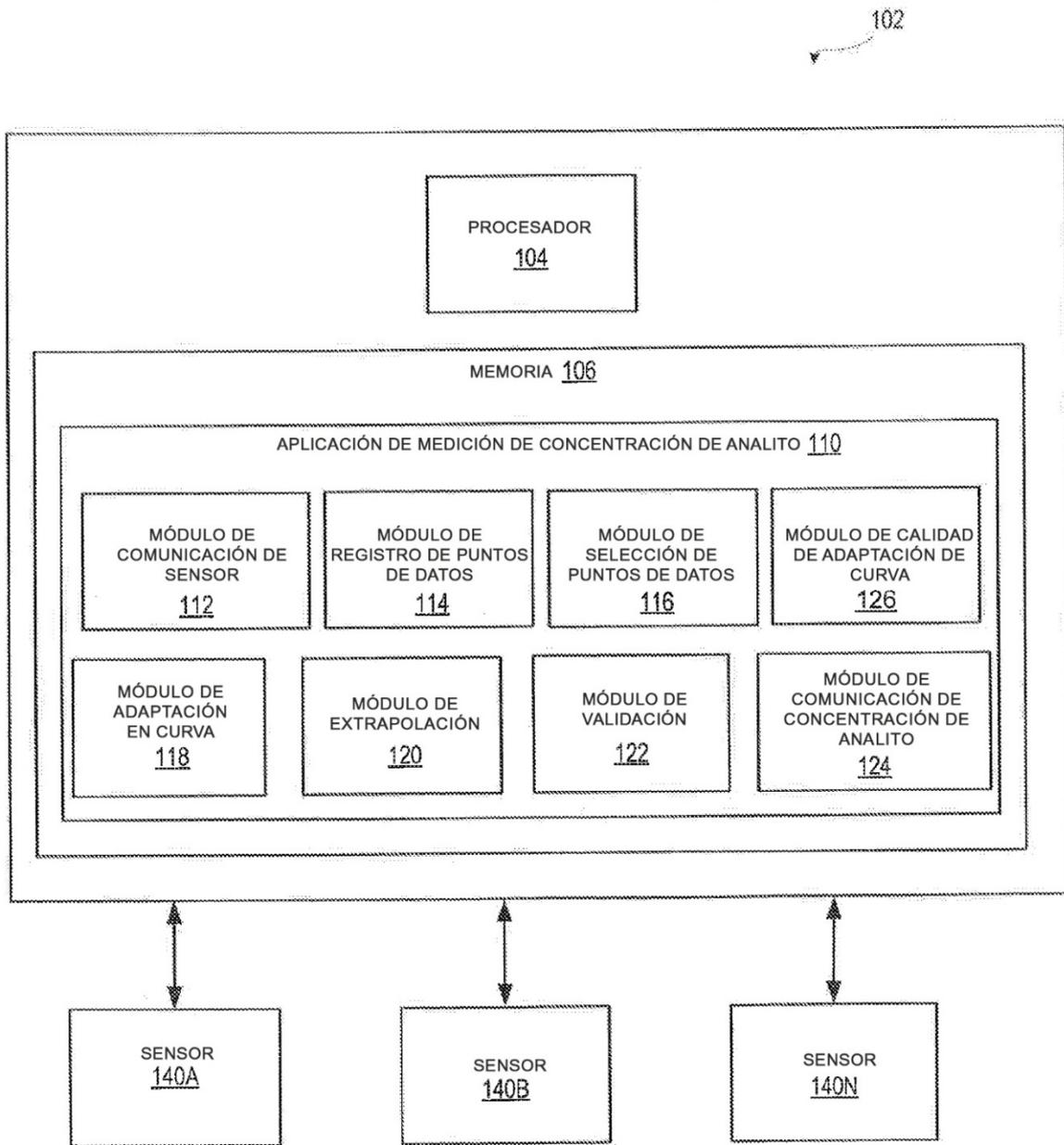


Figura 1

VALORES DE REGISTRADOR
DE GRÁFICO DE GLUCOSA

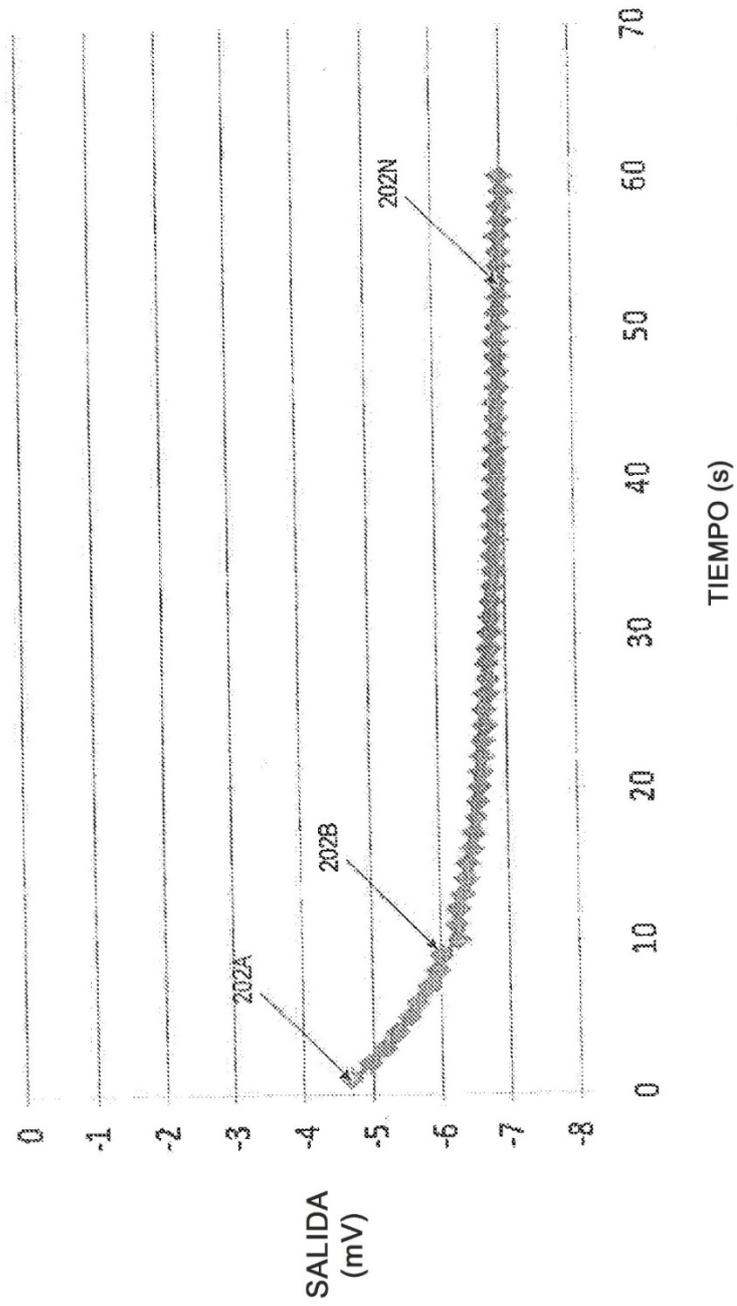


Figura 2

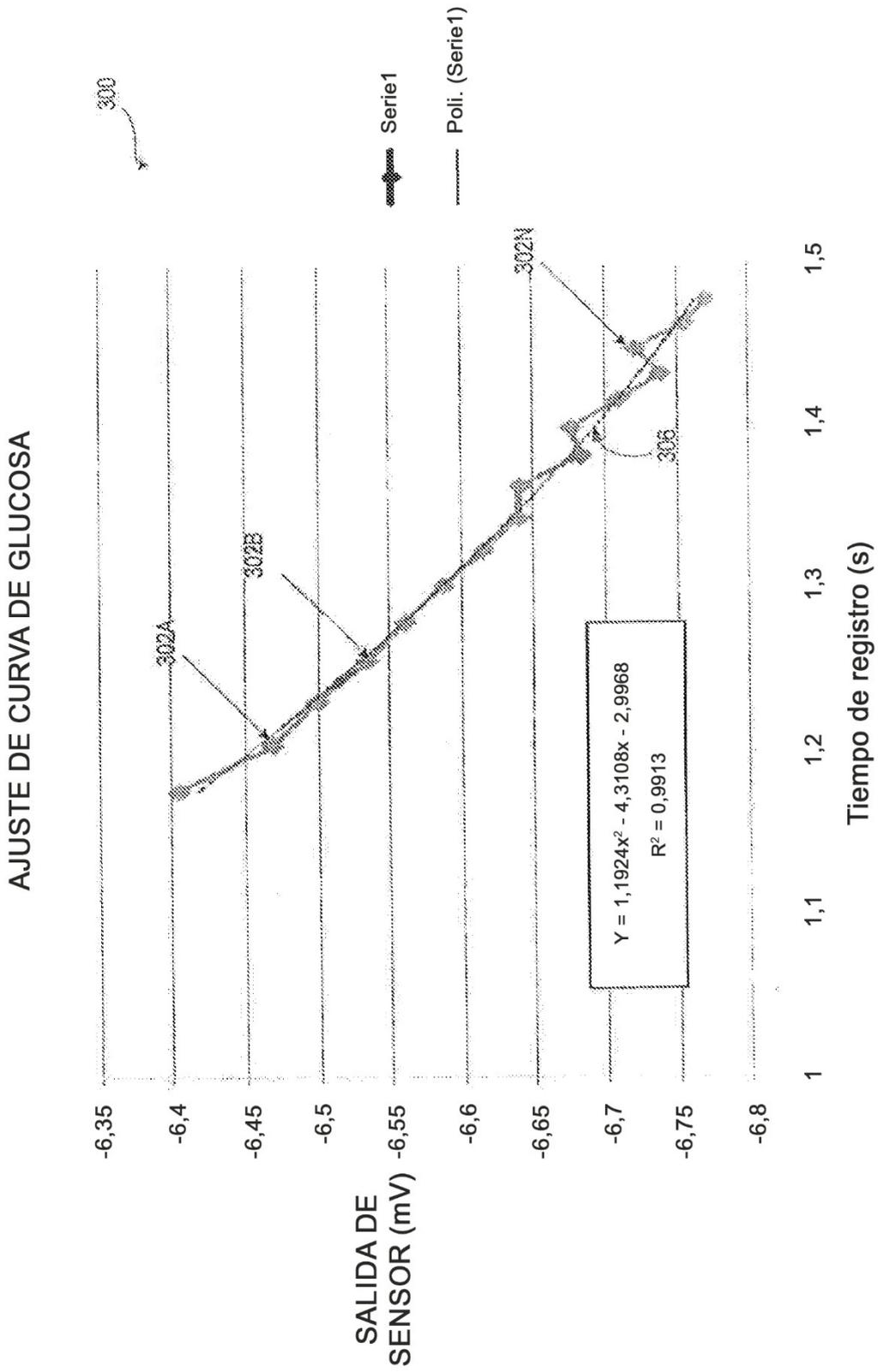


Figura 3

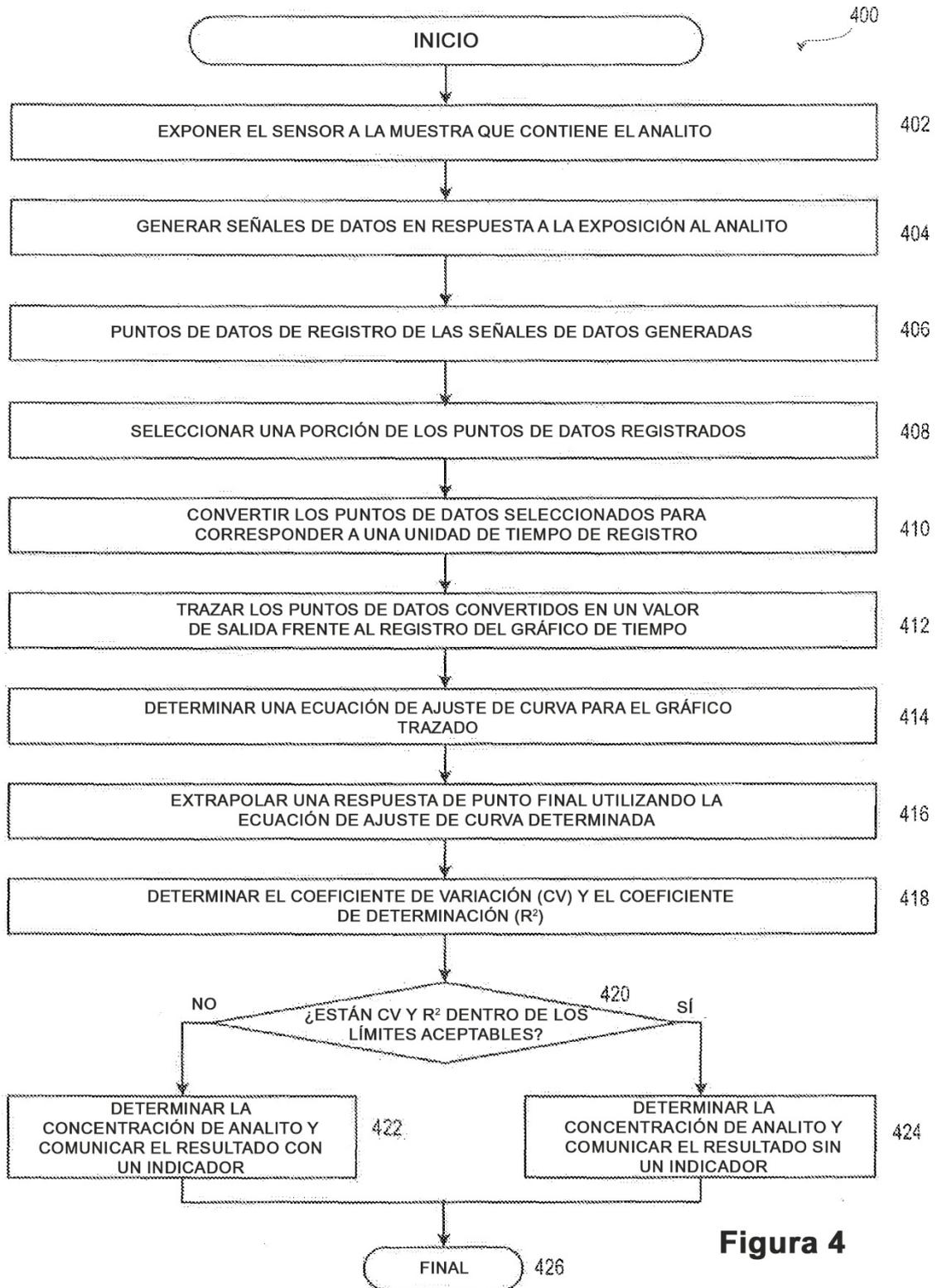


Figura 4



Figura 5a

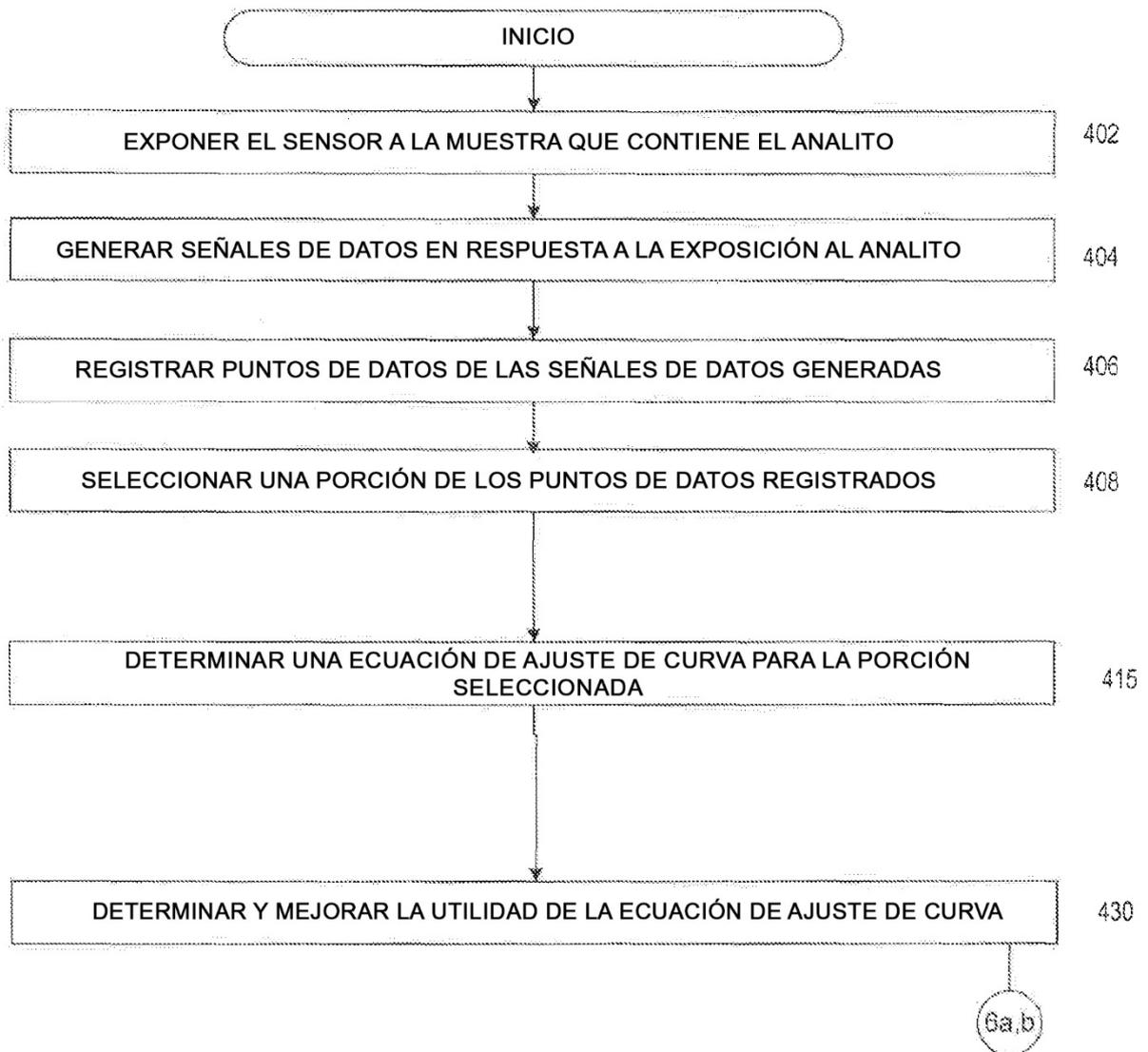


Figura 5b

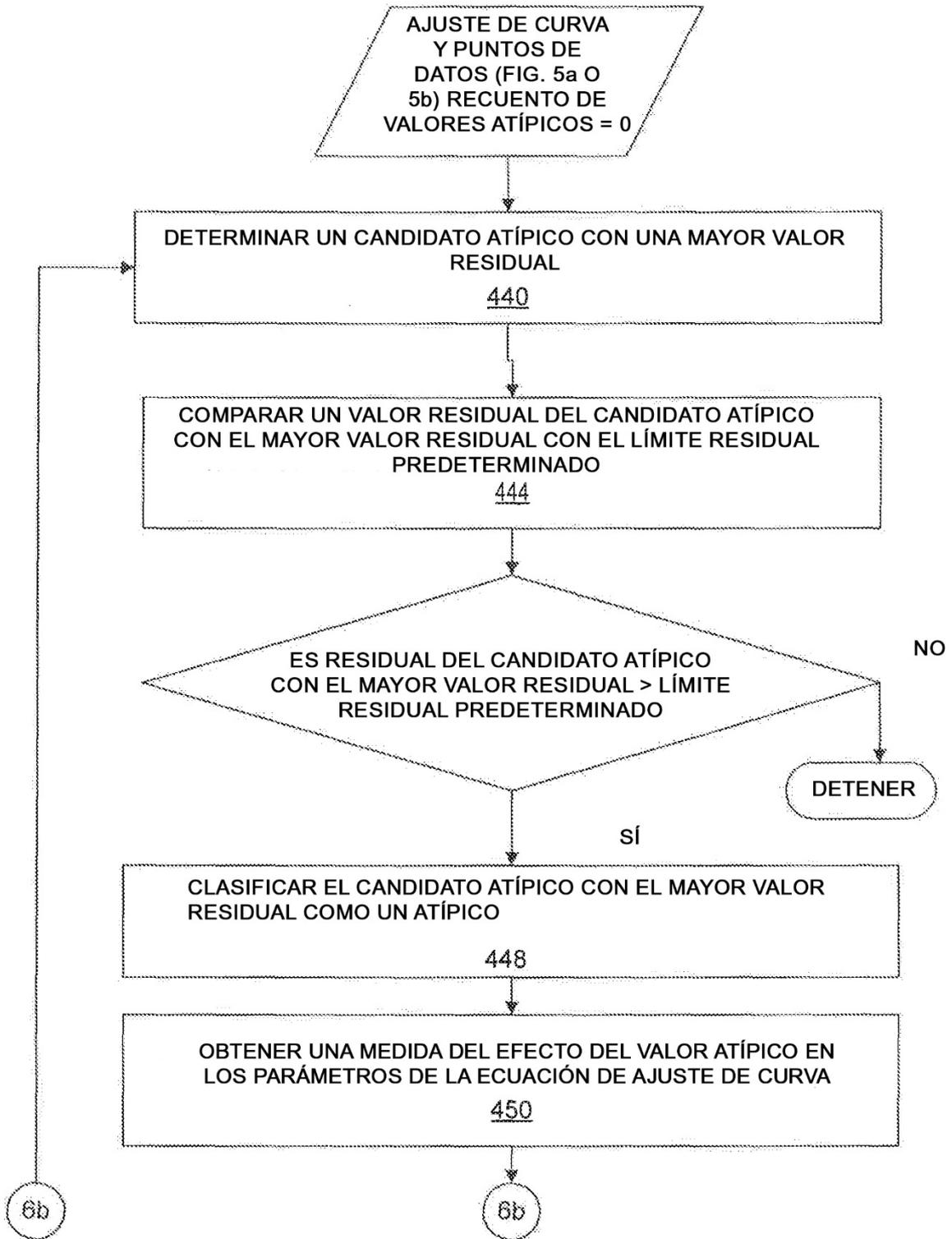


Fig. 6a

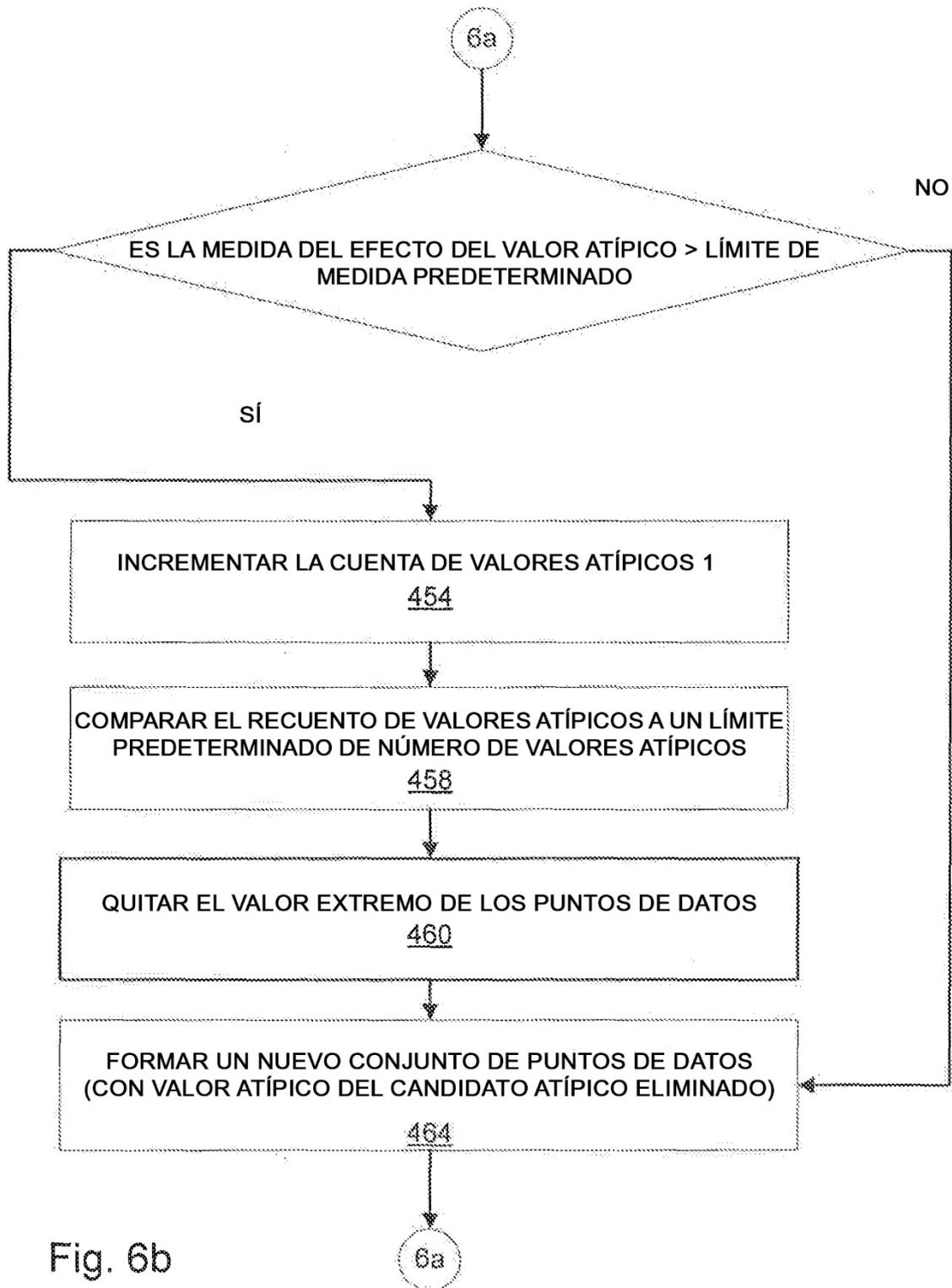


Fig. 6b

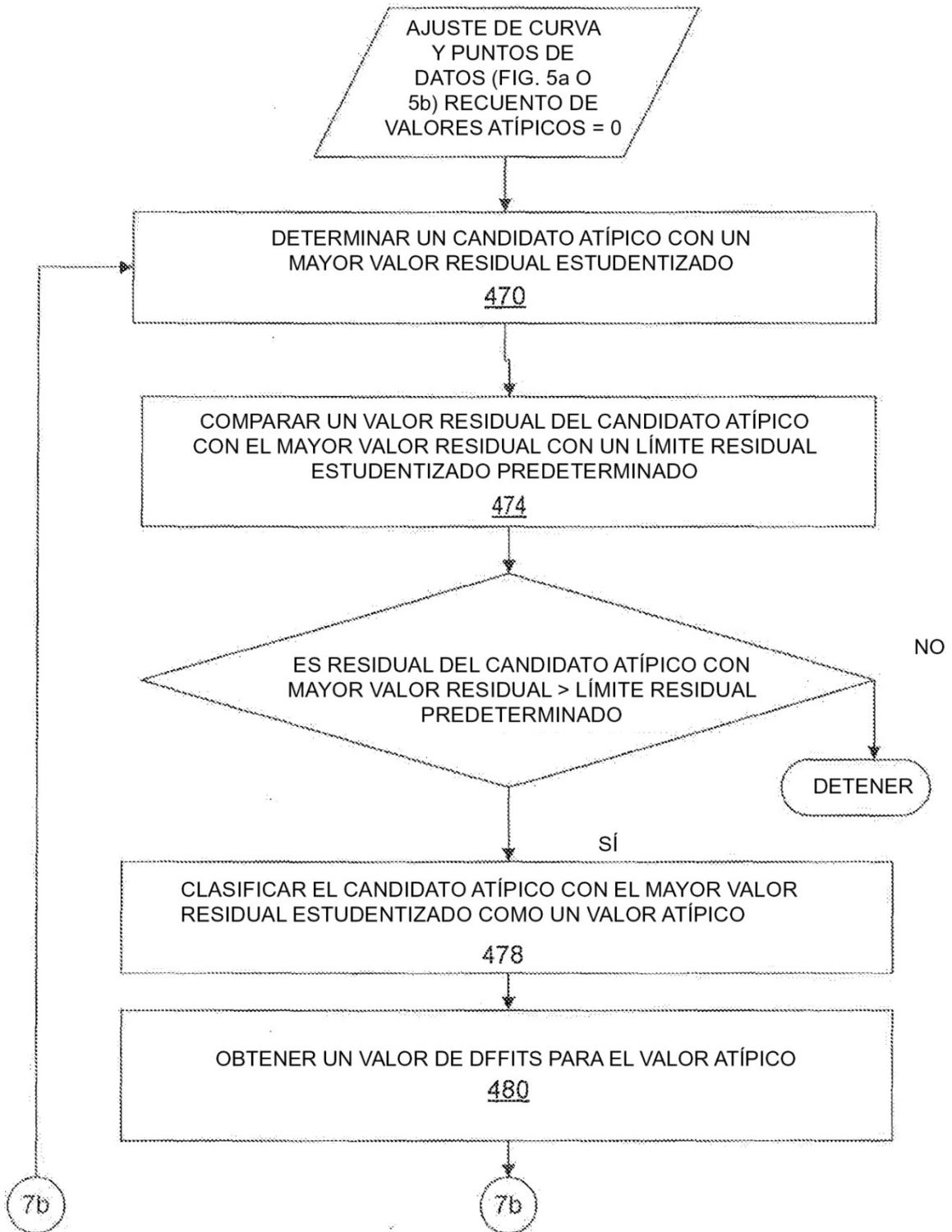


Fig. 7a

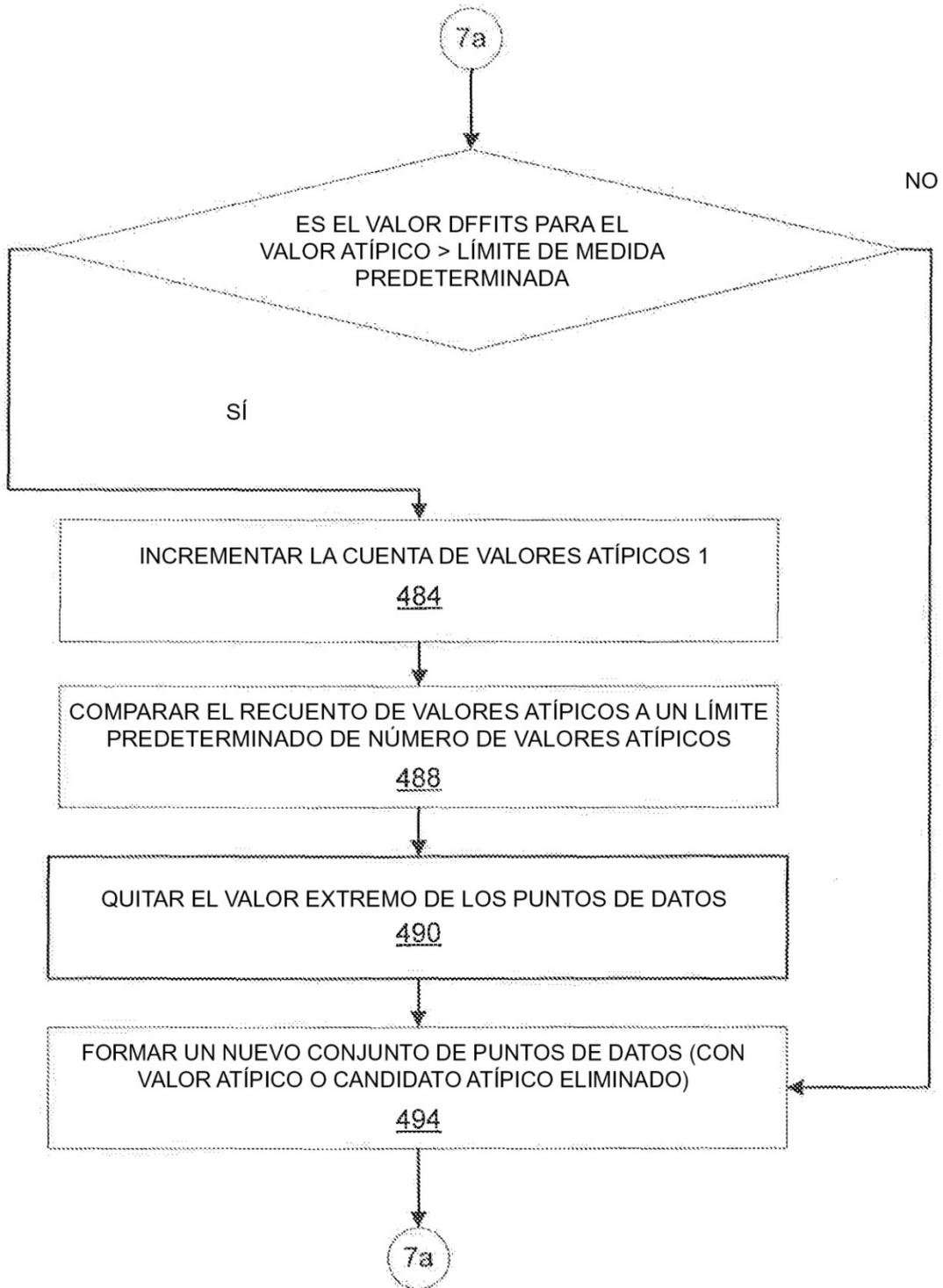


Fig. 7b

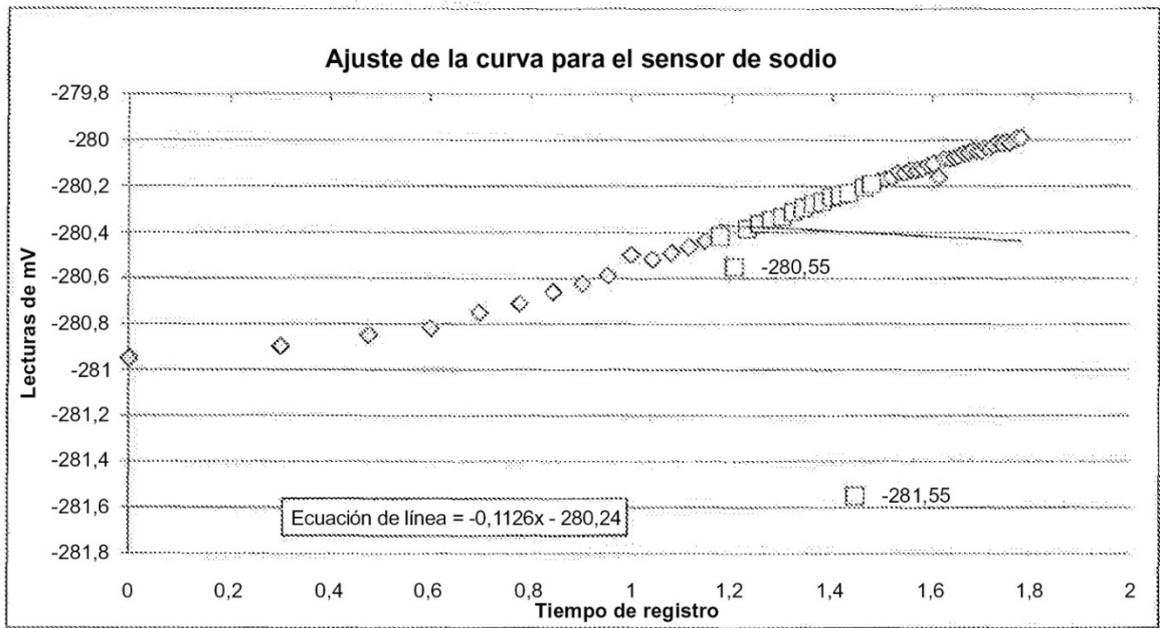


Fig. 8a

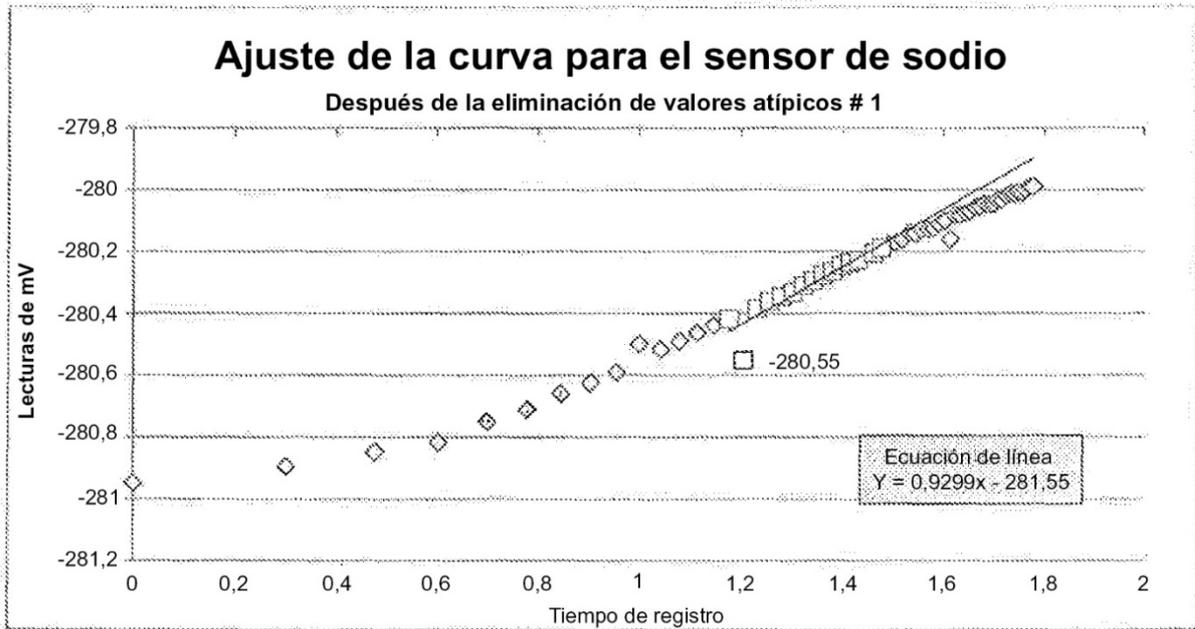


Fig. 8b

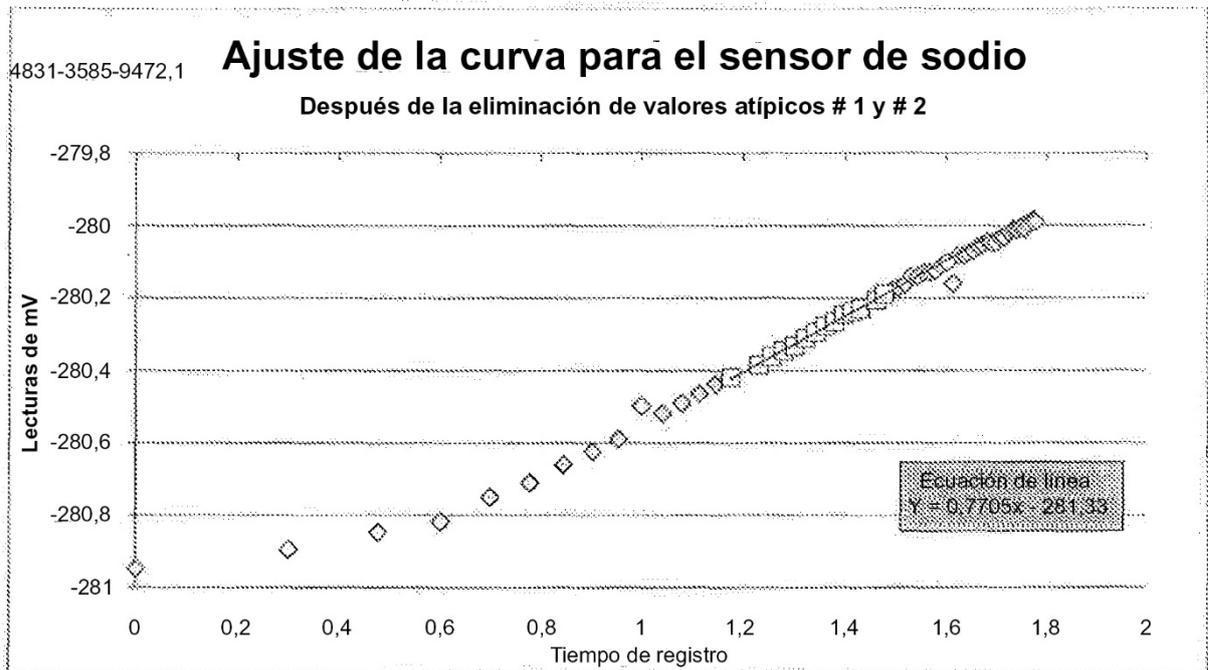


Fig. 8c