

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 633 729**

51 Int. Cl.:

G01N 27/416 (2006.01)

G01N 33/49 (2006.01)

G01N 33/487 (2006.01)

A61B 5/1477 (2006.01)

G01N 27/38 (2006.01)

A61B 5/145 (2006.01)

A61B 5/1486 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.08.2002** E 10009887 (0)

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.04.2017** EP 2275808

54 Título: **Método para calibrar sensores electroquímicos**

30 Prioridad:

22.08.2001 US 314267 P

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

25.09.2017

73 Titular/es:

**INSTRUMENTATION LABORATORY COMPANY
(100.0%)**

**101 Hartwell Avenue
Lexington, MA 02173, US**

72 Inventor/es:

**MANSOURI, SOHRAB;
FALLON, KEVIN D. y
EAMES, PATTIE**

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 633 729 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 calibrar sensores electroquímicos**Descripción**

5

CAMPO DE LA INVENCION

[0001] La presente invención se relaciona con el campo de los sensores electroquímicos, en particular para el aumento de la precisión de los sensores electroquímicos usados para medir analitos en fluidos corporales.

10

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

[0002] En una variedad de situaciones clínicas, es importante medir ciertas características químicas de la sangre del paciente, tales como pH, hematocrito, la concentración de iones de calcio, potasio, cloruro, sodio, glucosa, lactato, creatinina, creatina, urea, la parcial presión de O₂, y/o CO₂, y similares. Estas situaciones varían desde una visita rutinaria de un paciente a la consulta de un médico para el seguimiento de un paciente durante la cirugía a corazón abierto. Además, la velocidad requerida, precisión y otras características de rendimiento de tales mediciones varían con cada situación.

15

[0003] Sistemas de sensores electroquímicos tales como los descritos en el documento USSN 09/549.968 (US2003057108), USSN 09/872.247 (US6652720), USSN 09/871.885 (US6652720), USSN 09/872.240 (US2004211666), DE3220327, US5112454, US5022980, WO9832013 y US5976085 normalmente se utilizan para proporcionar este análisis de química de sangre en la sangre de un paciente. Sistemas de sensores convencionales son máquinas individuales o máquinas que se conectan a una derivación extra-corpórea. Alternativamente, estos sensores también pueden conectarse a una fuente de sangre ex vivo, tal como una máquina de corazón/pulmón. Para obtener una muestra de sangre de una máquina de corazón/pulmón, por ejemplo, las pequeñas muestras de ensayo de sangre pueden ser desviadas fuera de línea de cualquiera de las líneas venosas o de flujo arterial de la máquina de corazón/pulmón a un banco de micro-electrodos del sistema sensor de electroquímica.

20

25

[0004] Micro-electrodos 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 (por ejemplo, una enzima) con un transductor físico tal como un electrodo de platino. 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.

30

35

[0005] 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. A pesar del alto grado de selectividad de estos sensores, la exactitud de tales sensores depende de mantener los sensores calibrados en todo momento. Una técnica usada para monitorizar la calibración del sensor consiste en verificar manualmente la calibración del sensor utilizando una solución de verificación externa. Esta técnica, sin embargo, frecuentemente requiere mucha mano de obra, ya que se realiza típicamente varias veces al día. Además, el retardo entre las verificaciones manuales del sensor puede prevenir un descubrimiento oportuno de un sensor no calibrado.

40

45

[0006] Otro método utilizado para monitorizar la calibración del sensor consiste en monitorizar el sensor con una solución de verificación externa de forma automática a intervalos de tiempo establecidos, tales como cada 8 horas. Aunque no es tan laboriosa como la verificación manual de un sensor, esta técnica puede hacer que sea difícil de detectar errores en el momento oportuno, lo que permite lecturas inexactas del sensor si se convierte en no calibrado antes del tiempo de verificación programada (y corrección). Además, los métodos de monitorización automáticos pueden no detectar una pequeña fracción de los sensores no calibrados. Esta brecha en la sensibilidad de los métodos de monitorización automáticos puede dar lugar a sensores no calibrados que no reciben las acciones correctivas necesarias.

50

55

RESUMEN DE LA INVENCION

[0007] El objetivo de la presente invención es proporcionar un método de acuerdo con la reivindicación 1.

[0008] Este objeto, junto con ventajas y características de la presente invención descritas en este documento, serán evidentes a través de referencia a la descripción siguiente, los dibujos que se acompañan, y las reivindicaciones. Además, es de entenderse que las características de las diversas realizaciones descritas en el presente documento no son mutuamente excluyentes y pueden existir en diversas combinaciones y permutaciones.

60

BREVE DESCRIPCION DE LOS DIBUJOS

65

[0009] El objeto, las características y las ventajas anteriores de la presente invención descritas en este documento,

así como la propia invención, se entenderá más completamente a partir de la siguiente descripción de formas de realización y reivindicaciones preferidas, cuando se lea junto con los dibujos adjuntos. Los dibujos no están necesariamente a escala, haciéndose generalmente énfasis en la ilustración de los principios de la invención.

- 5 FIG. 1 es un diagrama esquemático de los componentes de un aparato de sensor electroquímico que incluye un cartucho sensor con un banco de sensores y un bloque térmico para la hidratación acelerada y calibración de los sensores.
 FIG. 2 ilustra una vista frontal inversa de la tarjeta de sensor, parcialmente fragmentaria, de una realización del cartucho de la invención.
- 10 FIGS. 3A-3C ilustran un método de la operación del sistema de sensor electroquímico.
 FIGS 4A-4B ilustran patrones de fallos y acciones correctivas relacionadas con la solución de referencia interna B. FIG. 5 ilustra una realización de un informe de acción correctiva.
 FIG. 6 ilustra una realización de un gráfico delta.

15 DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCÓN

[0010] La invención está dirigida a un método para el seguimiento continuo y la calibración continua de los sensores en el sistema. La presente invención está relacionada también con un método para determinar los patrones de fallo de un sensor y para reconocer el patrón de fallo e iniciar medidas correctivas para corregir el error en el sensor indicado por el patrón de fallos.

Definiciones

25 [0011] Con el fin de señalar más clara y concisamente y describir la materia que el solicitante considera como la invención, se proporcionan las siguientes definiciones a ciertos términos usados en la siguiente descripción y las reivindicaciones.

30 [0012] Tal como se utiliza aquí, el término "electrodo" se refiere a un componente de un dispositivo electroquímico que hace la interfaz entre el conductor eléctrico externo y el medio iónico interno. El medio iónico interno típicamente es una solución acuosa con sales disueltas. El medio puede comprender también proteínas en una matriz estabilizadora.

35 [0013] Los electrodos son de tres tipos: electrodos de trabajo o indicadores, electrodos de referencia, o contraelectrodos. Un electrodo de trabajo o indicador mide una especie química específica, tal como un ion. Cuando los potenciales eléctricos se miden mediante un electrodo de trabajo, el método se denomina potenciometría. Todos los electrodos selectivos de iones funcionan por potenciometría. Cuando la corriente se mide mediante un electrodo de trabajo, el método se denomina amperometría. La medición de oxígeno se lleva a cabo por amperometría. Los electrodos de trabajo pueden tener también una enzima en una capa de enzima. La capa de enzima es parte de una capa compuesta que está en estrecho contacto con el electrodo. La enzima, que es específico para un analito particular, produce peróxido de hidrógeno, un subproducto de la reacción catalítica de la enzima sobre el analito. El peróxido de hidrógeno se detecta mediante el electrodo y se convierte en una señal eléctrica. Un electrodo de referencia sirve como un punto de referencia eléctrico en un dispositivo electroquímico contra el que se miden y controlan los potenciales eléctricos. En una realización, el nitrato de plata-plata forma los electrodos de referencia. Otros tipos de electrodos de referencia son el cloruro de cloruro-potasio mercurio-mercurioso o cloruro de cloruro-potasio plata-plata. Un contraelectrodo actúa como un sumidero para la trayectoria de corriente.

50 [0014] Tal como se utiliza aquí, el término "sensor" es un dispositivo que responde a las variaciones en la concentración de una especie química dada, tal como la glucosa o el oxígeno, en una muestra, tal como una muestra de fluido corporal. Un sensor electroquímico es un sensor que funciona basándose en un principio electroquímico y requiere al menos dos electrodos. Para las mediciones selectivas de iones, los dos electrodos incluyen un electrodo selectivo de iones y un electrodo de referencia. Electrodos de enzima amperométricos adicionalmente requieren un tercer electrodo, un contraelectrodo. Por otra parte, sensores de enzima basados en dos electrodos (por ejemplo, un electrodo de trabajo y referencia) también son comunes.

55 [0015] Tal como se utiliza aquí, el término "calibración" se refiere al proceso mediante el cual las características de respuesta de un sensor a un analito específico se determinan cuantitativamente. Para calibrar un sensor, el sensor se expone a al menos dos soluciones de referencia interna, o soluciones de control de proceso, teniendo cada solución una concentración diferente conocida del analito. Las respuestas, es decir, las señales, medidas por el sensor con respecto a las concentraciones del analito en las dos diferentes soluciones de referencia internas sirven como puntos de referencia para mediciones del mismo analito en muestras que tienen concentraciones desconocidas del analito.

65 [0016] Tal como se utiliza aquí, el término "deriva" se refiere a una medida de la diferencia entre el valor de una primera lectura por un sensor de una muestra y una segunda lectura por el mismo sensor de análisis de la misma muestra.

[0017] Tal como se usa aquí, el término "procedimientos de verificación" se refiere a una o más técnicas que se utilizan para verificar que uno o más sensores están correctamente calibrados.

5 **[0018]** Tal como se usa aquí, el término "patrones de fallos" se refiere a cualquier indicador dado por el sensor para indicar que no está calibrado correctamente. Por ejemplo, un patrón de fallos puede incluir un error de deriva en una dirección determinada.

10 **[0019]** Cálculos de deriva de un punto y dos puntos para pH, pCO₂, Na, K y Ca pueden ser calculados por los siguientes algoritmos descritos a continuación.

[0020] Valores de Na, K y Ca medidos para cálculo de dos puntos:

15
$$[Cm]_A = [C]_B * 10^{(A - B)/S'} \quad \text{mmol/L} \quad (1)$$

20
$$[Cm]_B = [C]_B * 10^{(B - B')/S'} \quad \text{mmol/L} \quad (2)$$

[0021] Los valores medidos para Na, K y Ca para un cálculo de un punto:

25
$$[Cm]_B = [C]_B * 10^{(B_2 - B')/S} \quad \text{mmol/L} \quad (3)$$

30 **[0022]** Los valores medidos para pCO₂ para cálculo de dos puntos:

35
$$pCO_2MA = pCO_2B * 10^{(B - A)/S'} \quad \text{mmHg} \quad (4)$$

40
$$pCO_2MB = pCO_2B * 10^{(B' - B)/S'} \quad \text{mmHg} \quad (5)$$

[0023] Valores de PCO₂ medido para cálculo de un punto:

45
$$pCO_2MB = pCO_2B * 10^{(B' - B_2)/S} \quad \text{mmHg} \quad (6)$$

50 **[0024]** Valores de pH medidos para cálculo de dos puntos:

55
$$pHMA = (B - A)/S' + pH_B \quad \text{Unidad pH} \quad (7)$$

$$pHMB = (B' - B)/S' + pH_B \quad \text{Unidad pH} \quad (8)$$

60 **[0025]** Valores de pH medidos para cálculo de un punto:

$$pHMB = (B' - B_2)/S + pH_B \quad \text{Unidad pH} \quad (9)$$

65

[0026] En los algoritmos anteriormente, el $[Cm]_A$ y $[Cm]_B$, pCO_2MA y pCO_2MB , o $pHMA$ y $pHMB$ son los valores A y B medidos. A y B antes de A son la calibración de dos puntos. B' es la calibración de un punto antes de B o B₂. B₂ es la última calibración de un punto. S es la pendiente de la última calibración de dos puntos, y S' es la pendiente de la calibración de dos puntos anteriores. $[C]_B$, pCO_2B y pHB son los valores de código de barras "B". La deriva es la diferencia entre el valor medido y el de código de barras. En los cálculos de deriva para la calibración de dos puntos, la S' se utiliza siempre que se puede calcular. Si S' no se puede calcular, el S (pendiente actual) se utiliza en lugar de la S'. Se hay una muestra o calibración "A" entre los "B" y "B'" o entre "B₂" y "B'" entonces las ecuaciones siguientes se utilizan para la "B" medida:

$$[Cm]_B = [C]_B \cdot 10^{\frac{(B_2 - B')}{(K \cdot S)}} \quad \text{mmol/L} \quad (10)$$

$$pCO_2MB = pCO_2B \cdot 10^{\frac{(B' - B_2)}{(K \cdot S)}} \quad \text{mmHg} \quad (11)$$

$$pHMB = (B' - B_2) / (K \cdot S) + pHB \quad \text{Unidad pH} \quad (12)$$

[0027] Si hay una calibración "C" o "enjuague" entre la "B" y "B'" o entre la "B₂" "B'" entonces las ecuaciones siguientes se utilizan para la "B" medida:

$$[Cm]_B = [C]_B \cdot 10^{\frac{(B_2 - B')}{(K \cdot S)}} \quad \text{mmol/L} \quad (13)$$

$$pCO_2MB = pCO_2B \cdot 10^{\frac{(B' - B_2)}{(K \cdot S)}} \quad \text{mmHg} \quad (14)$$

$$pHMB = (B' - B_2) / (K \cdot S) + pHB \quad \text{Unidad pH} \quad (15)$$

[0028] En las ecuaciones anteriores, K es un valor constante que representa un factor de sensibilidad. En una realización, un valor inferior K representa un sistema de sensor menos sensible 8 con respecto a la medición de una concentración A y un sistema sensor incluso menos sensible 8 con respecto a la medición de una concentración C. En una realización, el rango de valores para K es aproximadamente de 1 - 3, donde 1 representa el más sensible y 3 representa el menos sensible. En algunas realizaciones, el valor K para una concentración de A es preferiblemente 1,5 y dentro del intervalo de 1-2. En realizaciones adicionales, el valor K para una concentración C está dentro del intervalo de 2-4. Por otra parte, en algunas realizaciones, el valor K representa una línea de base y sustancialmente igual a 1 para las concentraciones de B. Aunque se ha descrito anteriormente rangos y valores como preferibles, el valor de K puede tomar cualquier valor para representar el factor de sensibilidad asociada con una concentración particular.

[0029] Si hay un fallo de un punto de deriva, o error, pH tor, PCO₂, Na, K o Ca, y si la calibración repetida falla por deriva, entonces, antes de informarse del fallo de deriva, otra comprobación de la deriva se puede realizar. En esta comprobación de deriva alternativa, la B' en las ecuaciones 3, 6, o 9 se sustituye con el B mV antes del fallo de deriva. Si pasa esta comprobación de deriva alternativa, entonces la calibración repetida debería pasar y ser objeto de informe. Si esta comprobación de deriva alternativa falla, entonces la calibración repetida inicial (la calibración reintentada que falló) debe ser objeto de informe. En una realización, este proceso sólo se aplica al primer reintento después de un error de deriva B.

[0030] Cálculos de deriva para pO₂ de un punto y dos puntos.

[0031] Deriva de oxígeno:

$$pO_2MA = (pO_2B - pO_2C) * (A - C) / (B_2 - C) + pO_2C \quad \text{mmHg} \quad (1)$$

$$pO_2 \text{ drift } A = pO_2MA - pO_2MA'$$

$$pO_2MB = (pO_2B - pO_2C) * (B_2 - C) / (B' - C) + pO_2C \quad \text{mmHg} \quad (2)$$

$$pO_2 \text{ drift } B = pO_2MB - pO_2B$$

$$pO_2MC = (pO_2B - pO_2C) * (C - C') / (B_2 - C') + pO_2C \quad \text{mmHg} \quad (3)$$

$$pO_2 \text{ drift } C = pO_2MC - pO_2C \quad \text{mmHg}$$

[0032] pO₂MA, POMB y pO₂MC son el oxígeno medido en el Cal A, Cal B y Cal C respectivamente. pO₂MA' es el valor de oxígeno medido desde el anterior Cal A (el primer valor se determina en el calentamiento). pO₂B y pO₂C son los valores de oxígeno en la bolsa B y la bolsa C, respectivamente. A es el valor en mV de oxígeno a partir de la corriente Cal A. C es el valor en mV de oxígeno desde el más reciente Cal C. C' es el valor en mV de oxígeno a partir del anterior Cal C. B' es el valor en mV de oxígeno a partir de la Cal B antes de B₂. B₂ es el valor en mV de oxígeno de la corriente Cal B.

[0033] Existen varias excepciones para los cálculos de deriva de oxígeno. Si hay una muestra o calibración "A" entre los "B₂" y "B'", entonces la ecuación 2 se modifica a:

$$pO_2MB = (pO_2B - pO_2C) * ((B_2 - B') / (K * (B' - C)) + 1) + pO_2C \quad (4)$$

Si hay una calibración "C" o "enjuague" entre el "B₂" y "B'", entonces la ecuación 2 se modifica a:

$$pO_2MB = (pO_2B - pO_2C) * ((B_2 - B') / (K * (B' - C)) + 1) + pO_2C \quad (5)$$

[0034] Si hay un fallo de deriva "B" para pO₂ y si falla la calibración repetida, entonces, antes de informar del fallo de deriva, otra comprobación de deriva se puede realizar. En esta comprobación de deriva alternativa, la B' en las ecuaciones 2 se sustituye por el B mV antes del fallo de deriva. Si esta comprobación de deriva alternativa pasa, entonces la calibración repetida debería pasar y ser objeto de informe. Si esta comprobación de deriva alternativa falla, entonces la calibración repetida inicial (la calibración reintentada que no se logró) debe ser objeto de informe. Este proceso se aplica únicamente al primer reintento después de un fallo de deriva B.

Sistema de sensores electroquímicos

[0035] Haciendo referencia a la FIG. 1, el sistema de sensor electroquímico 8 emplea un conjunto de sensor, generalmente indicado en 10, que incorpora una pluralidad de electrodos adaptados para realizar mediciones eléctricas en una muestra, tal como una muestra de sangre, introducida en el conjunto del sensor 10. Las muestras de sangre para ser analizadas por el sistema 8 se introducen a través de una entrada de muestra 13a. Las muestras de sangre se obtienen, por ejemplo, por flebotomía o se derivan en una base periódica de un circuito de flujo de sangre extracorpóreo conectado a un paciente durante, por ejemplo, cirugía a corazón abierto. Las muestras de sangre pueden introducirse en la entrada de muestra 13 a través de otros medios automáticos o manualmente, tal como mediante jeringuilla. Las muestras de sangre pueden introducirse como muestras discretas.

[0036] El sistema electroquímico 8 puede contener también un cartucho desechable 37. Un cartucho de un tipo similar se expone en detalle en la Patente de Estados Unidos N° 4.734.184, USSN 09/871 885 (US2004000833), USSN 09/872, 240 (US2004211666), y USSN 09/872.247 (US6652720). En un ejemplo no de acuerdo con la invención, el cartucho 37 también incluye un brazo de entrada rotor-para-muestra 5.

[0037] Haciendo referencia a la FIG. 1, en un ejemplo no de acuerdo con la invención, el sistema de sensor electroquímico 8 incorpora en el cartucho 37 al menos tres contenedores preenvasados 14, 16, y 17, conteniendo cada uno una solución de referencia interna que tiene valores conocidos de los parámetros que deben medirse por el sistema 8. Para propósitos de referencia, la solución contenida dentro del contenedor preenvasado 14 se denominará solución de referencia interna A, la solución contenida dentro del contenedor preenvasado 16 se denominará solución de referencia interna B, y la solución contenida dentro del pre-contenedor de empaquetado 17

se denominará solución de referencia interna C. Cualquier contenedor preenvasado 14, 16, y 17 sin embargo, puede contener cualquier solución de referencia interna (por ejemplo, solución de referencia interna C). Cada uno de los contenedores preenvasados 14, 16 y 17 contienen una cantidad suficiente de su solución de referencia interna para permitir que el sistema 8 se calibre un número sustancial de veces antes de que el envase preempaquetado 14, 16, 17 se vacíe. En una realización, el sistema 8 está calibrado a 1500 veces para 'B', 150 veces para 'A', y 20 veces para 'C'. Cuando uno o más de los recipientes 14, 16 y 17 que contienen las soluciones de referencia internas se vacía, se reemplaza el cartucho que contiene los contenedores preenvasados 14, 16 y 17.

[0038] Con referencia continuada a la FIG. 1, en una realización, el contenedor preenvasado 14 se conecta a la entrada de una válvula de múltiples posiciones 18 a través de una línea de flujo 20, y el contenedor preenvasado 16 se conecta a una segunda entrada de la válvula de múltiples posiciones 18 a través de una línea de flujo 22. En aún otra realización, el recipiente 17 está conectado a una tercera entrada de la válvula de múltiples posiciones 18 a través de una línea de flujo 21. La línea de salida 12 es la salida de la válvula de múltiples posiciones 18 y está conectada a la línea de entrada de muestra 13 a través de un estilete 11. Dependiendo de la posición de la válvula 18, las líneas de entrada 20, 21, 22, o aire, se abre a la válvula 18. de manera similar, cuando el lápiz está en una posición normal (posición 11b) de la muestra de línea de entrada 13b, la línea 12b está abierta a la línea de entrada de muestra 13b y permite el paso de la solución de referencia interna, o solución de enjuague, o aire a través de la línea de entrada de muestra 13b al conjunto de sensor 10 a través de la línea 24, facilitado por la operación de una bomba peristáltica ilustrada esquemáticamente en 26. En un modo de muestra de la aceptación (13), en la que la línea de entrada está en la posición 13, sin embargo, una línea 12 está separada de la línea de entrada de muestra (posición 13b) y la muestra se introduce directamente al conjunto de sensor 10 a través de la línea 24, facilitado por la operación de la bomba peristáltica 26.

[0039] Haciendo referencia a la FIG. 1, el cartucho 37 también incluye un contenedor 28 para una solución que rodea a un electrodo de referencia. El contenedor 28 está conectado al conjunto de sensor 10 por una línea de flujo 30. El sistema incluye además un recipiente de residuos 32, que recibe las muestras de sangre, la solución de referencia interna y la solución para el electrodo de referencia 28 después de que hayan pasado a través del conjunto de sensor 10. En una realización, el conjunto de sensor 10 transmite estas muestras (por ejemplo, muestras de sangre) al recipiente de desechos 32 por un conducto flexible 34.

[0040] Tanto el conducto de flujo de residuos 34 y la línea de flujo 30 para la solución para el electrodo de referencia incluye secciones de tubo de paredes flexibles que pasan a través de la bomba peristáltica 26. La bomba 26 comprime las secciones flexibles de las líneas de flujo 30 y 34 para inducir un flujo presionado de solución para el electrodo de referencia de su contenedor 28 para el conjunto de electrodo 10. Esta compresión también crea una presión negativa sobre los productos de desecho en la línea de flujo 34 con el fin de extraer los fluidos en la línea de flujo 24 a través de pasajes en el el conjunto de electrodo 10 más allá de las membranas de los sensores. Esta disposición, en oposición a la alternativa de inducir presión positiva en la sangre y calibrar soluciones para forzarlas a través del conjunto de electrodos 10, evita la imposición de fuerzas mecánicas innecesarias y posiblemente traumáticas en la muestra de sangre, minimizando así la posibilidad de una fuga en el conjunto de electrodo 10.

[0041] El cartucho 37 contiene también una tarjeta de sensor 50, ilustrado por ejemplo en la FIG. 2, que proporciona un volumen bajo, cámara estanca a gas, en la que la muestra, tal como una muestra de sangre, solución de referencia interna, o una solución que contiene monómero, se presenta a uno o más sensores electroquímicos, en alguna parte, el pH, pCO₂, pO₂, Na⁺, Ca⁺⁺, glucosa, lactato, creatina, creatinina y sensores de hematocrito. La muestra y la solución de electrodo de referencia (desde el recipiente 28) son partes integrales de la cámara y se indican colectivamente como el conjunto de electrodo 10. Las membranas químicamente sensibles hidrófobas típicamente formadas a partir de polímeros, tales como cloruro de polivinilo, ionóforos específicos, y un plastificante adecuado, puede estar unido permanentemente al cuerpo de la cámara. Estas membranas químicamente sensibles hidrófobas son la interfaz entre la muestra o soluciones de calibración y la solución de tampón en contacto con el interior (plata/cloruro de plata) del electrodo.

[0042] Se evita que las muestras de sangre que han sido analizadas fluyan de nuevo en la tarjeta de sensores 50 desde el recipiente de residuos 32 debido a la presencia de una de una vía de retención 33 de la válvula 33 en la línea de residuos 34. Después del uso en el sistema 8, el cartucho 37 está destinado a ser desechado y sustituido por otro cartucho.

[0043] Los sensores pueden estar disponibles como un banco de electrodos 10 fabricados de una tarjeta de plástico 50 y alojados en el cartucho desechable 37 que hace de interfaz con un ensamblaje de bloque térmico 39 de una máquina de análisis de sangre-química adecuadamente adaptado. El conjunto de bloque térmico 39 aloja los dispositivos de calentamiento/refrigeración tales como un elemento resistivo o un dispositivo de efecto Peltier, un termistor 41 para monitorizar y controlar la temperatura, la interfaz eléctrica 38 entre los sensores en la tarjeta de plástico 50 y un microprocesador 40 a través de un bordo analógico 45. El bordo analógico 45 aloja convertidores analógico a digital y digital a analógico. El convertidor analógico a digital recibe la señal desde la interfaz de electrodo 38 y la convierte en una forma digital para el procesador 40 para almacenamiento y visualización. El convertidor de digital a analógico recibe también las señales digitales desde el procesador 40 (por ejemplo, el voltaje de polarización para sensor de oxígeno) y las convierte en una forma analógica y, posteriormente, las transmite a los

sensores de control.

[0044] Haciendo referencia todavía a la FIG. 1, se forma el sistema de sensor electroquímico 8 después de la inserción del cartucho 37 en el aparato sensor electroquímico. Tras la inserción, el conjunto del sensor 10 encaja en el ensamblaje del bloque calefactor 39, se describe en detalle a continuación, y el montaje de calentamiento/enfriamiento regulado por el microprocesador de 40 ciclos de la temperatura de la tarjeta del electrodo sensor 50 y la solución en contacto con los sensores en la tarjeta de electrodos 50 a través de una temperatura específica durante una duración especificada. El ensamblaje del bloque calefactor 39 es capaz de rápido calentamiento y enfriamiento, por ejemplo, un dispositivo termoeléctrico aplicando el efecto Peltier. En una realización, el ensamblaje del bloque calefactor 39 es monitoreado por el termistor 41 y ambos son controlados por el microprocesador 40.

[0045] El conjunto de electrodo 10 puede tener también un número de conectores de borde 36 en un banco que le permiten ser enchufado en un conector correspondiente hembra de la interfaz eléctrica 38 para que los electrodos formados sobre el montaje 10 pueden estar conectados al microprocesador 40 a través del bordo analógico 45. El microprocesador 40 está conectado a la válvula multipuerto 18 su un conductor de válvula 43 por una línea 42 y al motor de la bomba peristáltica 26 a través de un accionador de bomba 45 por una línea 44. El microprocesador 40 controla la posición del brazo de muestra 5 a través del controlador de brazo 15. El microprocesador 40 también controla la posición de la válvula 18 y la energización de la bomba 26 para provocar secuencias de muestras de sangre, las soluciones de referencia internas, y soluciones de verificación externas para ser pasadas a través del conjunto de electrodos 10. Cuando las soluciones de referencia internas de, por ejemplo, los contenedores 14, 16 y 17 se bombean en el conjunto de electrodo 10, los electrodos que forman parte del conjunto hacen mediciones de los parámetros de la muestra y el microprocesador 40 almacena estos valores. Sobre la base de las mediciones realizadas durante el paso de las soluciones de referencia internas a través del conjunto de electrodos 10, y los valores conocidos de los parámetros medidos contenidos dentro de las soluciones de referencia internas de los contenedores 14, 16, y 17, el microprocesador 40 crea eficazmente una curva de calibración para cada uno de los parámetros medidos. Así, cuando una muestra de sangre se hace pasar a través del conjunto de electrodos 10, las mediciones realizadas por los electrodos pueden usarse para derivar medidas precisas de los parámetros de interés. Estos parámetros se almacenan y se muestran por el microprocesador 40. El microprocesador 40 está programado adecuadamente para llevar a cabo la medición, cálculo, almacenamiento y funciones de control tales como las diferencias en el potencial eléctrico a través de uno o más electrodos.

[0046] Ilustrado en la FIG. 1, en una realización, el microprocesador 40 también incluye un comparador 47 para comparar las mediciones de concentración del analito que se está analizando, como se describe en más detalle a continuación. Como sembrado, el comparador puede ser parte del microprocesador 40. El comparador puede ser, por ejemplo, cualquier circuito digital o analógico, tal como una puerta AND.

[0047] Además, la acción correctiva se realiza por el sistema de sensor electroquímico 8, como se describe en más detalle a continuación con respecto a las Figs. 4A-4B, se llevan a cabo por un dispositivo de acciones correctivas. El dispositivo de la acción correctiva puede ser un componente del microprocesador 40. El dispositivo de la acción correctiva puede ser también un módulo de programa o software ejecutado por el microprocesador 40. Aunque sembrado como un componente interno del microprocesador 40, el dispositivo de acción correctiva 49 y/o el comparador 47 puede ser, alternativamente, dispositivos ubicados externamente desde el microprocesador 40.

Soluciones de referencia interna

[0048] En un ejemplo no de acuerdo con la invención, una composición de solución de referencia interna A utilizada para la calibración de segundo punto se prepara a, por ejemplo, 37°C y a presión atmosférica tonometrada con 9% de CO₂, 14% de O₂, Y 77% de gas Helio, y tiene las siguientes características: pH 6,9 tampón orgánico; pCO₂= 63mmHg; pO₂= 100 mmHg; Na⁺= 100 mmol/L; K⁺= 7 mmol/L; California⁺⁺= 2,5 mmol/L; glucosa = 150 mg/dl; lactato = 4 mmol/L; creatina = 0,5 mmol/L; creatinina = 0,5 mmol/L; tensioactivo y conservante inerte.

[0049] En ejemplos adicionales no de acuerdo con la invención, una composición de solución de referencia interna B utilizada para la calibración de un punto y enjuague se preparado a, por ejemplo, 37°C y a 700 mmHg de presión absoluta tonometradas con 27% de O₂, 5% de CO₂, y 68% de gas helio, y tiene las siguientes características: pH 7,40 de tampón orgánico; pCO₂= 34mmHg; pO₂= 180mmHg; Na⁺= 140 mmol/L; K⁺= 3,5 nmol/L; California⁺⁺= 1,0 mmol/L; 20mm cloruro de colina; tensioactivo y conservante inerte.

[0050] En aún otros ejemplos no de acuerdo con la invención, una composición de solución de referencia interna C utiliza para la calibración de tercer punto (por pCO₂ y pH), limpieza, calibración de oxígeno de nivel bajo y regeneración in situ de la membrana polimérica interna para los sensores de enzima tiene las siguientes características: NaOH = 12 mM, NaHCO₃= 86 mm, Na₂SO₃= 20 mm, Na⁺ total = 140 mm; KCL = 6 mm; 15 mmol/l de *m*-fenilendiamina; 50 mM 3-[(1,1-dimetilo-2-hidroxidos)amino]-2-hidroxiopropanosulfónico (AMPSO); 4,5 g/L de polioxietileno (100) estearilo éter (Brij 700); 4,5 g/L de polioxietileno (35) aceite de ricino (Cremophor EL); 3 g/L de polioxietileno glicérido graso (Arlatone G); y 3 g/L de copolímero de bloque de óxido de etileno y óxido de propileno

(Tetronic 90 R4). Además, la solución para el electrodo de referencia (almacenado en un contenedor 28) puede contener $\text{AgNO}_3 = 1 \text{ mmol/L}$; $\text{KNO}_3 = 1 \text{ mol/L}$; y tensioactivo.

- 5 [0051] Las composiciones de las soluciones de referencia internas A y B se eligen de manera que, para cada una de las características medidas por el sistema, se obtiene un par de valores que están espaciados en el intervalo de valores permisibles, proporcionando así una calibración de 2 puntos equilibrados para el instrumento. La solución de referencia interna C se elige para la calibración del nivel de oxígeno bajo y regeneración de la membrana polimérica interna en los sensores de glucosa, creatina, creatinina y lactato.
- 10 [0052] En una realización, composiciones de solución de referencia interna A y B se preparan mezclando previamente todos los constituyentes en un orden determinado, tal como por iniciar con el tampón y terminar con la sal de bicarbonato de sodio, y luego tonometrear la solución con oxígeno y CO_2 mezclado con helio para producir el nivel deseado de pCO_2 y pO_2 .
- 15 [0053] En una realización, la solución de referencia interna C se prepara con un procedimiento ligeramente diferente. Específicamente, las sales, con la excepción de sulfito sódico, *m*-fenilendiamina y bicarbonato de sodio, se añaden al agua y la solución se tonometrea con helio para llevar el pO_2 a menos de 30 mmHg. Las sales restantes se añaden a la solución, y la mezcla final se tonometrea con mezcla de pCO_2 y helio para producir el nivel deseado pCO_2 .
- 20 [0054] En una realización, se añade al menos un monómero electropolimerizable a al menos una de las soluciones de referencia internas, C en un recipiente 17, por ejemplo. La ausencia de oxígeno disuelto en la solución de referencia interna C, debido a la presencia de ión sulfito, permite una vida útil más larga de monómero electropolimerizable en C porque el oxígeno disuelto oxidará el monómero electropolimerizable y hará así que el monómero sea incapaz de polimerizarse. Los monómeros electropolimerizables (por ejemplo, *m*-fenilendiamina) se pueden incluir en una solución de referencia interna en una concentración en un intervalo entre aproximadamente 1 a 100 mM, preferiblemente 15 mM. El monómero electropolimerizable puede incluirse también en el cartucho 37 en un depósito separado.
- 25 [0055] La temperatura y la presión a la que las soluciones de referencia internas se preparan y su método de envasado son tales que excluyen la posibilidad de gases disueltos de salir de la solución en el recipiente 14, 16, 17. Esto puede afectar a la concentración de gases en la calibración de soluciones y/o minimizar la tendencia de gases para permearse a través de materiales.
- 30 [0056] Las soluciones de referencia internas se envasan con las soluciones llenando completamente los envases, de modo que no hay espacio de cabeza, evacuando los contenedores antes del llenado. Al llenar la solución de referencia interna en el recipiente evacuado flexible de pared 14, 16, 17 a temperaturas elevadas y presión subatmosférica, la solución no tendrá tendencia alguna a una temperatura de uso menor para desgasificar y así producir burbujas de gas en el recipiente. De producirse la desgasificación, las concentraciones de los gases en la solución se verían afectadas, creando una imprecisión en el calibrado de los instrumentos. Del mismo modo, las soluciones de referencia internas no se empaquetan a una presión demasiado baja (por ejemplo, no por debajo de aproximadamente 625 mm de mercurio) Debido a que la capacidad de absorción de la solución para los gases concebiblemente se aumenta a medida que la presión de embalaje disminuye. Por otra parte, por debajo de ese valor de presión, la capacidad de absorción de la solución puede ser suficientemente alta de modo que el valor de la presión se tiende a extraer gases a través de la permeabilidad ligeramente inherente del material de embalaje flexible más impermeable a los gases durante largos períodos de tiempo. De acuerdo con ello, se prefiere una presión de envasado en el intervalo de 625 a 700 mm de mercurio.
- 35 [0057] En una realización, una solución de referencia interna se prepara a una temperatura por encima de su temperatura de uso prevista de modo que, a la temperatura inferior, hay menos tendencia para la desgasificación de los gases disueltos. Esta solución puede funcionar en conjunción con el envasado a presión reducida para minimizar la posibilidad de desgasificación.
- 40 [0058] En una realización, las soluciones de referencia internas A y B se preparan a una temperatura superior a su temperatura de uso prevista a una presión controlada cercana a la presión atmosférica. Mediante el uso de una temperatura elevada (por ejemplo, 37°C) la solución puede prepararse a aproximadamente presión atmosférica sin ninguna posibilidad de microburbujas posteriores dentro del recipiente o transferencia de gas a través del recipiente. Esto puede ocurrir, por ejemplo, cuando las soluciones se envasan en un espacio de cabeza cero, contenedor impermeable a los gases flexible.
- 45 [0059] Los sobres utilizados para crear los contenedores preenvasados 14, 16, 17 están formados, por ejemplo, con hojas rectangulares, selladas por calor en los bordes y selladas por calor en una esquina a un vástago de entrada de la válvula 18. El vástago de entrada de la válvula 18 puede ser utilizado, por ejemplo, para el llenado de propósitos. En una realización, los contenedores preenvasados 14, 16, y 17 y las líneas de contenedores preenvasados 20, 22, y 21 se forman en una agrupación unitaria con la válvula 18 de modo que se evite el espacio muerto de fase de gas en las líneas 20, 22, 21. En una realización preferida para purgar y llenar las bolsas de la envoltura, la envoltura se
- 50
- 55
- 60
- 65

evacua y luego se llena con la solución preparada. La bolsa entonces se agita mientras que el exceso de solución fluye fuera de la bolsa. Este proceso elimina todas las burbujas de gas residual de la bolsa. La solución se sella después en el recipiente.

5 Solución para el electrodo de referencia

10 [0060] La solución para el electrodo de referencia dispuesto en el contenedor preenvasado 28 se emplea en el conjunto de electrodos 10 como fuente de alimentación a un electrodo de referencia. La solución de electrodo de referencia puede proporcionar una unión líquida y por lo tanto aislar el electrodo de referencia del potencial electroquímico variable de la solución de referencia interna o la sangre de una manera que se describirá posteriormente. En una realización preferida, la solución es 1 mol/L de nitrato de potasio y 1 mmol/L de solución de nitrato de plata. La solución también puede contener un tensioactivo tal como Brij 35. La solución se envasa en un recipiente flexible sellado sin espacio de cabeza. La solución para el electrodo de referencia no es una solución de referencia interna y no funciona de manera similar a las soluciones de referencia internas A, B, y C.

15 Conjunto de electrodo

20 [0061] Durante el funcionamiento de la bomba 26, el conjunto de electrodos 10 puede recibir un flujo constante pulsante de la solución para el electrodo de referencia por la línea 30 y flujos secuenciales intermitentes pulsantes de cualquiera de la muestra de sangre o una de las soluciones de referencia internas por la línea 24. El conjunto también puede proporcionar una salida correspondiente de sus productos de desecho a la bolsa de recogida de residuos 32.

25 [0062] Haciendo referencia también a la FIG. 2, a modo de ejemplo, el conjunto de electrodos 10 en una realización preferida consiste en una tarjeta rectangular estructuralmente rígida 50 de cloruro de polivinilo que tiene una placa de cubierta 52 rectangular de aluminio (u otro material adecuado) adherida a una de sus superficies. La placa de cubierta 52 cierra los canales de flujo 56 formados en una superficie de la tarjeta 50. La cubierta de la placa 52 también puede actuar como un medio de transferencia de calor para hidratar los sensores mediante ciclado térmico, que se describe a continuación. Por otra parte, la placa de cubierta 52 puede mantener los fluidos que fluyen a través del conjunto de electrodos 10, y los propios electrodos, a una temperatura constante durante la calibración y durante la medición de parámetros relevantes en una muestra de paciente. Esto puede conseguirse midiendo la temperatura de la placa 52 y empleando un calentamiento adecuado o elemento de refrigeración, por ejemplo, un dispositivo de efecto Peltier y termistor 41, para mantener la temperatura de la placa 52 a una temperatura deseada.

35 [0063] Una solución para el electrodo de referencia se introduce en un pozo 64, formado en la superficie del sustrato 50 de la misma manera que los otros canales de flujo 56 y se cubre de manera similar por la placa de metal 52. La solución para la línea de flujo de electrodo de referencia 30 pasa a través de un orificio inclinado en el pozo 64. El pozo 64 está conectado a la sección de salida 34 del canal de flujo 56 a través de una sección capilar muy fina 66 formada en la superficie del sustrato de plástico 50 de la misma manera como los principales canales de flujo 56. El canal capilar 66 puede ser sustancialmente menos profundo y más estrecho que el canal de flujo principal 56. En una realización, la sección transversal del canal capilar 66 es de aproximadamente 0,5 mM cuadrados.

45 [0064] La bomba 26 bombea la solución para el electrodo de referencia al pozo 64 por la línea 30 (véase también la FIG. 1). La solución llena el pozo, y luego se fuerza a través de la sección capilar 66. La solución posteriormente se une a la secuencia de salida de fluido que pasa a través de la sección principal del canal de flujo 56 y luego fluye a la bolsa de residuos 32. La influencia combinada de su mayor densidad y la capilaridad del canal de flujo 66 sirve para minimizar cualquier posibilidad de solución de referencia interna o la sangre que pasa hacia abajo a través del canal 66 al pocillo 64 y que afectan a las mediciones electroquímicas.

50 [0065] Cuando una muestra de sangre o la cantidad de solución de referencia interna introducida en el canal de flujo 24 pasa a través del canal de flujo 56 a la sección de salida 34, pasa sobre un número de electrodos tal como se ilustra en la FIG. 2. Por ejemplo, la muestra de sangre y/o solución de referencia interna se puede pasar sobre un sensor pO₂ 70, un sensor Na⁺ 78, un sensor Ca⁺⁺ 86, un sensor K⁺ 90, un sensor de glucosa 91, un sensor de lactato 92, un sensor pCO₂ 93, un sensor de pH 94 los sensores de hematocrito 98, 100, un sensor de creatinina 116, y un sensor de creatina 118.

60 [0066] También con referencia a la FIG. 1, la placa de calor 52 hace tope y forma una pared del canal de muestra 56. La placa de calor 52 está en contacto con el dispositivo de efecto Peltier del ensamblaje de bloque térmico 39 descrito a continuación. El conjunto de bloque térmico 39 es capaz de cambiar y controlar la temperatura de la placa de calor 52 entre 15°C y 75°C. El cambio y control de temperatura se controla por un termistor 41 y se regula por el microprocesador 40. Un reloj interno digital del microprocesador 40 puede controlar el tiempo y puede causar más del microprocesador para aplicar potencia al conjunto de bloque térmico 39 según un programa preestablecido. Por lo tanto, el microprocesador 40 controla el ensamblaje de bloque térmico 39, regulando el ajuste de temperatura y la duración de cada temperatura establecida de la placa de soporte de calor 52.

65 [0067] Haciendo referencia de nuevo a la FIG. 1, los electrodos están soportados por el electrodo, o soporte, de la

tarjeta 50. La tarjeta de electrodos 50 puede estar compuesta de cualquier material capaz de soportar, directamente o en virtud de alguna capa de mejora de adhesión interviniente, las demás porciones necesarias del electrodo que se describen en detalle más adelante. Por lo tanto, el soporte puede comprender materiales tales como cerámica, madera, vidrio, metal, papel o yeso, plástico extruido o moldeado y/o materiales poliméricos, etc. En una realización, la composición del soporte que lleva los componentes del electrodo suprayacentes es inerte. Por lo tanto, no interfiere con los potenciales observados, por ejemplo, por una reacción con uno de los materiales superpuestos de forma incontrolada. Por otra parte, la composición del soporte resiste temperaturas elevadas a las que los sensores pueden estar expuestos, tal como durante el tiempo necesario para hidratar y/o calibrar los sensores. En el caso de materiales porosos tales como madera, papel o cerámica, los poros del material se pueden sellar antes de aplicar los componentes de electrodos suprayacentes. Los medios de proporcionar tal sellado son bien conocidos en la técnica.

[0068] Según un ejemplo no de acuerdo con la invención, el soporte comprende una lámina o película de un material polimérico aislante. Una variedad de materiales poliméricos formadores de película son muy adecuados para este propósito, tal como, por ejemplo, acetato de celulosa, poli (tereftalato de etileno), policarbonatos, poliestireno, cloruro de polivinilo, etc. El soporte polimérico puede ser de cualquier espesor adecuado, típicamente de aproximadamente 20-200 mils. Del mismo modo, se podrían utilizar capas finas o superficies de otros materiales mencionados anteriormente. Los métodos para la formación de tales capas son bien conocidos en la técnica.

Funcionamiento inicial del sistema de sensores electroquímicos

[0069] Cuando se utiliza primero el cartucho con el conjunto de sensor 10 y las bolsas de solución de referencia interna llenas 14, 16 y 17, la válvula 18 se controla para dirigir una de las soluciones de referencia internas, por ejemplo solución de referencia interna B, en el conjunto de sensor de manera llene por completo el canal de flujo. La bomba luego se detiene durante un periodo de tiempo predeterminado (por ejemplo, 10-30 minutos, preferentemente 12-15 minutos) durante el cual los electrodos del sensor químico seco se hidratan por ciclo térmico (por ejemplo, desde 37°C a 60°C y de nuevo a 37°C).

[0070] En un ejemplo no de acuerdo con la invención, el conjunto de sensor de electrodo químico seco 10 se inserta en el sistema de sensor electroquímico 8 y la válvula 18 es controlada por el microprocesador 40 para dirigir la solución de referencia interna B en el conjunto de sensor 10. El conjunto de bloque térmico 39 se ajusta a una temperatura en la que la temperatura de la placa térmica 52 es suficiente para calentar la solución de calibración en contacto con el sensor químico seco a una temperatura predeterminada (por ejemplo, de temperatura en una gama de 55°C a 75°C, preferiblemente 60°C), durante un tiempo predeterminado (por ejemplo, 10-30 minutos, preferentemente 12 minutos). Después del periodo de tiempo especificado, el microprocesador 40 invierte el flujo de corriente a través del dispositivo termoelectrónico para enfriar la placa térmica 52. El sensor de tarjeta 50 y la solución de referencia interna en contacto con la placa térmica 52 se enfrían a una temperatura de enfriamiento (por ejemplo, 37°C). La temperatura, controlada por el microprocesador 40, se mantiene a la temperatura de enfriamiento (por ejemplo, 37°C) para la vida útil del cartucho 37.

[0071] Después de la hidratación de los sensores, el ciclo de acondicionamiento de los electrodos enzimáticos se inicia mediante el bombeo de la solución de referencia interna C 17 a la tarjeta de sensor 50, empapando con ello los electrodos para un tiempo de remojo predeterminado (por ejemplo, de 1 a 6 minutos, preferiblemente durante 3 minutos) mientras que el potencial de polarización de los electrodos enzimáticos se eleva a partir de una tensión normal (por ejemplo, 0,25 V) a una tensión elevada (por ejemplo, 0,5 V) relativamente al electrodo de referencia. Durante la exposición a la solución de referencia interna C 17, el nivel de oxígeno bajo se calibra. Al término del ciclo C, el ciclo de enjuague comienza bombeando la solución de enjuague del envase preempaquetado 17 al canal de flujo 56 por la bomba peristáltica 26. Durante el ciclo de enjuague, el potencial de polarización de los electrodos enzimáticos se cambia desde 0,5 hasta 0,4 V para acelerar la eliminación de los residuos de la solución de referencia interna C (a partir de una membrana de rechazo de interferencia interna). Tras la finalización del ciclo de enjuague, el potencial de polarización de los electrodos enzimáticos se baja de nuevo a su nivel normal (por ejemplo, aproximadamente 0,25 V) relativamente al electrodo de referencia.

[0072] Los sensores entonces se calibran con respecto a las soluciones de referencia internas A 14 y B 16. El cartucho 37 típicamente se prepara para la medición de la muestra dentro de los 30 minutos de inserción de cartucho 37 en el sistema de sensor electroquímico 8.

Funcionamiento de la asamblea

[0073] Después de la operación inicial del sistema de sensor electroquímico 8 y antes de que el sistema de sensores 8 está listo para su uso, la calibración de los sensores se verifica. El paso de verificación se produce una vez en la vida del cartucho de sensor y utiliza soluciones de verificación externas para comprobar la calibración de los sensores. El procedimiento de verificación comienza cuando soluciones de verificación externas, incluyendo concentraciones conocidas de al menos un analito, se introducen en el canal de sensor y se analizaron por los sensores en el cartucho. Dos diferentes soluciones de verificación externas que tienen diferentes concentraciones de analito se analizan para obtener dos diferentes puntos de concentración de analito para cada sensor.

5 **[0074]** Haciendo referencia a la FIG. 3A, el sistema de sensores electroquímicos 8 inicia una medición del sensor (PASO 300) de la concentración de las soluciones de verificación externas (EVS). A continuación se determina si las mediciones del sensor se encuentran dentro de los límites de error preestablecidos con respecto a las soluciones de verificación externas (PASO 301). Los sensores están preparados para la medición de la muestra (PASO 302) si la concentración del analito en las dos soluciones de verificación externas caen dentro de un rango aceptable de una concentración predeterminada del analito. Un ejemplo de un rango aceptable está dentro del 5% de la concentración de analito conocida. Si los sensores están listos para la medición de la muestra (PASO 302), el sistema de sensor electroquímico comienza la monitorización y calibración automáticas de los sensores (PASO 304). Durante la monitorización y calibración automáticas del cartucho 37, el sistema supervisa automáticamente la calibración de los sensores en el cartucho 37 utilizando las soluciones de referencia internas e inicia la calibración de cualquier sensor que mide la concentración de analito en el exterior de un intervalo de concentración aceptable preestablecido.

15 **[0075]** Después de la verificación inicial de la calibración del cartucho 37 por soluciones de verificación externas (PASO 301), el cartucho normalmente no necesita ninguna práctica en la vigilancia adicional por el operador durante la vida útil del cartucho, aunque no sea necesaria una recalibración. Sin embargo, si, durante la verificación inicial (PASO 301), la concentración del analito medida por uno o más sensores se determina que es el exterior del rango aceptable predeterminado para la concentración del analito medido, la calibración del cartucho 37 utilizando una o más de las soluciones de referencia internas se inicia automáticamente (PASO 306). Después de la calibración de los sensores (PASO 306), el procedimiento de verificación inicial realizada en la etapa 301 se repite (PASO 308). Los sensores están listos para la medición de la muestra (PASO 302) si todos los sensores miden la concentración de un analito para tener un valor dentro de un intervalo aceptable predeterminado. Si, durante el procedimiento de verificación inicial repetida (PASO 308), se determina que los sensores no están calibrados adecuadamente, el cartucho 37 se retira y un cartucho de recambio 37 se introduce en el sistema (PASO 310). Aunque se describe por repetirse dos veces, la determinación de si los sensores están calibrados adecuadamente puede producir cualquier número de veces.

30 **[0076]** Además, el sistema de sensores electroquímicos 8 puede registrar cualquier o toda la información asociada con uno o más de los sensores, tal como una lectura de la calibración, en cualquier momento. En particular, el sistema de sensores electroquímicos 8 puede registrar esta información en un elemento de almacenamiento, tal como en la memoria (por ejemplo, memoria de acceso aleatorio), una unidad de disco, un disco duro, o una base de datos. Además, el sistema de sensor electroquímico 8 también puede señalar datos especiales almacenados, tales como si los datos se encuentran fuera del intervalo aceptable. Este indicador se puede designar de datos con un "estado de error para indicar uno o más valores que se encuentran fuera de un rango aceptable de valores.

35 Seguimiento automático y calibración

40 **[0077]** Haciendo referencia todavía a la FIG. 3A, el sistema de sensores electroquímicos 8 puede incluir un sistema de mantenimiento automático del sensor que monitoriza y calibra cada sensor dentro del sistema (PASO 304) de forma continua y automática. El seguimiento y la calibración de cada sensor (PASO 304) se produce a intervalos de tiempo regulares durante el cual al menos una de las soluciones de referencia internas A, B, y C se analiza continuamente por el sensor para verificar la calibración precisa del sensor en el sistema. La monitorización continua de cada sensor se interrumpe sólo durante una medición de la muestra debido a que la muestra desplaza la solución de referencia interna desde el canal de sensor 56 o durante un protocolo de limpieza o calibración. El uso de al menos una de las soluciones de referencia internas A, B y C para monitorizar la calibración de cada sensor elimina la necesidad de un procedimiento externo periódico de control de calibración (control de calidad), que utiliza una solución de verificación externa.

50 **[0078]** La sustitución de un procedimiento de control externo con un procedimiento de control automático usando las soluciones de referencia internas para comprobar la calibración del sensor elimina la necesidad de frecuente supervisión directa del sistema por el operador utilizando soluciones de verificación externas. El sistema de la presente invención utiliza también las soluciones de referencia internas A, B, y C en una base continua para calibrar cada sensor en el sistema cuando el procedimiento de control determina que uno o más sensores no está calibrado. La calibración del sensor se produce automáticamente de acuerdo con la invención en lugar de manualmente. Después de la calibración de cada sensor, el sistema 8 realiza automáticamente un procedimiento de verificación para determinar si cada sensor está calibrado correctamente. El procedimiento de verificación se realiza usando las soluciones de referencia internas.

60 **[0079]** Durante el paso 304 de la FIG. 3A, el sistema de sensores 8 supervisa continuamente los patrones de fallo de uno o más sensores. El sistema de sensores 8 periódicamente (por ejemplo, cada cuatro horas) comprueba una calibración. Si el sistema sensor 8 detecta un patrón de fallos con respecto a la solución de referencia interna A en el paso 312, entonces el sensor se somete a análisis de patrón de fallos adicional y las acciones correctivas, que se describen en más detalle en la FIG. 4A. Si el sistema sensor 8 no detecta un patrón de fallos con respecto a la solución de referencia interna A en el paso 312, continúa la monitorización y calibración automáticas.

65 **[0080]** Todos los sensores en el cartucho 37 se controlan continuamente (PASO 304) con referencia a la solución de referencia interna dentro del cartucho. El sistema de sensores 8 procesa la muestra (PASO 313). El análisis continuo

del sistema incluye la primera medición de la concentración de al menos un analito en la solución de referencia interna inmediatamente después de procesar la muestra (PASO 314). A continuación se determina si la concentración de un analito en la solución de referencia interna medida por el sensor está fuera de los límites de la gama aceptable predeterminada (es decir, en error) (PASO 316). Si la concentración determinada del analito en la solución de referencia interna no está fuera del rango aceptable predeterminado, entonces la monitorización y calibración automática continúa (PASO 304) y el cartucho está listo para una muestra. Si, durante el seguimiento de la concentración de referencia interna (PASO 304), una determinación de la concentración de un analito (primera medición) es detectada por un sensor en un intervalo fuera de un intervalo aceptable predeterminado (etapa 316), entonces el sistema determina si un patrón de fallos se detecta con respecto a la solución de referencia interna B (PASO 317). Si se detecta un patrón de fallos, el sistema 8 inicia otra lectura (segunda medición) del sensor con respecto a la misma solución de referencia interna (PASO 318). Si no se detecta un patrón de fallos, el sistema 8 continúa con su monitorización y calibración automáticas (PASO 304).

[0081] También con referencia a la FIG. 3B, el sistema de sensores 8 a continuación, compara la concentración de la segunda medición (del paso 318) con la concentración de la primera medición (de la etapa 314) (etapa 320). El sistema 8 determina entonces a partir de esta comparación, si el error de deriva de la primera medición se produce en la misma dirección que el error de deriva de la segunda medición (por ejemplo, si ambos valores de error de deriva son positivos o ambos valores de error de deriva son negativos) (PASO 321). Además, el PASO 320 y PASO 321 juntos pueden denominarse a continuación bloque X.

[0082] Si el error de deriva entre la primera medición y la segunda medición no son errores en la misma dirección (es decir, un error de deriva es positivo mientras que el otro error de deriva es negativo) (etapa 321), entonces el sistema de sensores 8 realiza las operaciones en Bloque X con respecto a la segunda medición y la medición original del analito en el PASO 322. Si el error de deriva de la segunda medición es en la misma dirección que el error de deriva de la medición original previa a la muestra que causó el problema, entonces el sistema está listo para analizar una muestra (PASO 324).

[0083] Si en el PASO 321, el error de deriva de la segunda medición es en la misma dirección (por ejemplo, ambos positivos o ambos negativos) como la primera medición, el sistema de sensores 8 entonces calibra el sensor con la solución de referencia interna A (PASO 326). El sistema 8 entonces determina si un patrón de error de deriva que se ha detectado con respecto a la solución de referencia interna A (PASO 328). Si no hay patrón de error de deriva que se ha detectado, el sistema 8 vuelve a la monitorización y calibración (PASO 304) automática.

[0084] Si, sin embargo, el sistema 8 detecta un patrón de error de deriva con respecto a la solución de referencia interna A (PASO 328), el sistema 8 inicia un ciclo de limpieza del sensor (PASO 330). Tras el ciclo de limpieza del sensor (PASO 330), el sistema de sensores 8 de nuevo analiza la concentración (tercera medición) del analito en la solución de referencia interna (PASO 332). El sistema 8 entonces ejecuta los pasos en el Bloque X con respecto a la tercera medición y la medición original previa a la muestra que causó el problema (PASO 333). Si los dos errores de deriva son en la misma dirección, entonces el cartucho 37 está listo para una muestra (PASO 324). Sin embargo, si el error de deriva de la tercera medición no es en la misma dirección que el error de deriva de la medición original (PASO 333), entonces el sensor no está disponible para la muestra (PASO 334).

[0085] Con referencia continuada a la FIG. 3B, si el error de deriva de la segunda medición no es en la misma dirección que el error de deriva de la primera medición (PASO 321) y el error de deriva de la segunda medición es la misma dirección que el error de deriva de la medición original (PASO 322), el sensor está listo para una medición de la muestra (PASO 324). Si, por el otro lado, el error de deriva de la segunda medición se determina que no tienen la misma dirección que el error de deriva de la medición original (PASO 322), el sensor se calibra de nuevo con solución de referencia interna A (PASO 326). Por lo tanto, en una realización, la comparación de las direcciones de error de deriva para diferentes medidas se produce tres veces antes de afirmar que el cartucho 37 no está disponible para muestrear. En una realización, las comparaciones entre las mediciones de las concentraciones descritas anteriormente (y por debajo) se realizan por el comparador 47 ilustrado en la FIG. 1.

Análisis y reconocimiento de patrón de fallo de sensor

[0086] La presente invención incluye un método para determinar patrones de fallos del sistema de sensor electroquímico. Se incluyen en la presente invención sistemas y métodos para la detección de los sensores que se han convertido sin calibrar, pero no han sido detectados o corregidos por el sistema de monitorización y calibración automática. Tales sensores muestran patrones de fallo que pueden utilizarse más tarde para identificar estos sensores no calibrados y no detectados.

[0087] El método para determinar patrones de fallos incluye las etapas de examinar el rendimiento de cartuchos 37 que incluyen al menos un sensor no calibrado para identificar patrones de fallo característicos del cartucho 37. Los cartuchos fallidos, que incluyen al menos un sensor no calibrado, son seleccionados mediante pruebas de la calibración de los sensores con soluciones de verificación externas. Por lo tanto, los cartuchos seleccionados son los cartuchos que se determinaron por los métodos de monitorización y calibración internos automáticos descritos anteriormente para estar listos para la medición de la muestra (PASO 324), pero, como se determina por un

procedimiento de verificación externa, los sensores en estos cartuchos no fueron calibrados correctamente. La determinación de la causa, patrón de fallos y las acciones correctivas correspondientes de los cartuchos de fallidos permiten mejoras que deben introducirse en el método de monitorización y calibración automática del sistema para prevenir un fallo no detectado del mismo tipo. La acción correctiva se lleva a cabo por el dispositivo de medidas correctivas 49.

[0088] Patrones de fallos y acciones correctivas correspondientes para los sensores de hematocrito, pO₂, PH, pCO₂, Na, K, y Ca y con respecto a las soluciones de referencia internas A, B, y C se describen más adelante.

10 Hematocrito

[0089] Con respecto a un sensor de hematocrito, el sistema de sensores 8 sigue una trayectoria similar a la de la FIG. 3B. También con referencia a la FIG. 3C, el sistema de sensores 8 realiza primero el Bloque X entre la segunda y primera medición del analito en el PASO 350. Si los dos errores de deriva de las dos medidas van en la misma dirección, el sistema 8 inicia un ciclo de limpieza (PASO 352). El sistema 8 inicia entonces un tercio de calibración de la medición (PASO 354) antes de realizar las operaciones en el Bloque X con respecto a la tercera medición y la medición original (PASO 356). Si la diferencia de error de deriva entre la tercera medición y la medición original es en la misma dirección, el sistema de sensores 8 determina si la calibración del sensor está dentro de los límites del rango de la solución de verificación externa (PASO 358). Si el sensor está dentro de los límites de la gama de la EVS (PASO 358), el sensor está listo para una muestra (PASO 360). Si, sin embargo, el sensor está fuera de los límites del rango aceptables de la EVS (PASO 358), el sensor no está disponible para una muestra (PASO 362).

[0090] Si el sistema sensor 8 determina que los errores de deriva de la segunda y primera medición están en diferentes direcciones (PASO 350), entonces el sistema sensor realiza las operaciones en el Bloque X con respecto a la segunda medición y la medición original (PASO 364). Si el error de deriva es en la misma dirección para ambas mediciones, el sistema 8 inicia una cuarta medición de la calibración (PASO 366) y luego realiza las operaciones del Bloque X para la cuarta medición y la segunda medición de la calibración (PASO 368). Si los errores de deriva son en la misma dirección, entonces el sistema de sensores 8 realiza la acción correctiva mediante el inicio de un ciclo de limpieza (PASO 352), como se describe anteriormente. Si los errores de deriva no son en la misma dirección, entonces el sistema 8 realiza las operaciones en el Bloque X con respecto a la cuarta medición y la medición original. Si los errores de deriva son en la misma dirección, entonces el cartucho está listo para una muestra (PASO 360). Si no es así, entonces el sensor no está disponible para la muestra (PASO 362).

35 Patrones de fallo y acciones correctivas relacionadas con la solución de referencia interna B

[0091] Patrones de fallos se han encontrado para existir para sensores de hematocrito, pO₂, PH, pCO₂, Na, K, y Ca con respecto a la solución de referencia interna B. Los patrones de fallos incluye una deriva en la concentración con respecto a la concentración de la solución de referencia interna B. El valor de deriva es típicamente fuera de los límites preestablecidos con referencia a una medición original. Los patrones de fallos se producen después de una medición de la muestra, y son típicamente causados por un coágulo de sangre en uno o más de los sensores.

[0092] Haciendo referencia a la FIG. 4A, el sistema de sensor electroquímico 8 determina primero si se ha detectado un patrón de fallos (PASO 400) con respecto a la solución de referencia interna B. Esta determinación de patrón de fallos puede incluir la determinación de un patrón de fallos para uno o más del sensor de hematocrito, el sensor pO₂, y/o uno o más de los sensores de pH, pCO₂, Na, K, y Ca.

[0093] La determinación de un patrón de fallos para el sensor pO₂ (PASO 400) incluye, preferiblemente, la determinación de un valor de deriva con respecto a la solución de referencia interna B que es menor que un límite inferior preestablecido con referencia a la medición original. El límite inferior para el sensor pO₂ puede ser de 12 mmHg menor que la medición original del sensor pO₂. Si no se detecta ningún patrón de fallos con respecto a la solución de referencia interna B en el paso 400, entonces la monitorización y calibración automática continúa (PASO 304) y los sensores están listos para una medición de la muestra.

[0094] La detección de patrones de fallos para sensores de pH, pCO₂, Na, K, y/o Ca (PASO 400) preferentemente incluye la detección de los valores de deriva con respecto a la solución de referencia interna B que son mayores que un límite superior preestablecido o menor que un límite preestablecido inferior con referencia a la mediciones originales. En una realización, los límites para el sensor de pH son $\pm 0,02$. Los límites para el sensor pCO₂ pueden ser ± 3 mmHg de la medición original. Del mismo modo, los límites para el sensor de Na pueden ser ± 3 mM de la medición original para una vida del cartucho mayor de 5 horas, y pueden ser -2 mM a 8 mM para una vida del cartucho de menos de 5 horas. Los límites para el sensor de K puede ser $\pm 0,3$ mM de la medición original. Los límites para el sensor de Ca pueden ser $\pm 0,06$ mM de la medición original.

[0095] En una realización, la detección de los patrones de fallos para sensores de pH, pCO₂, Na, K, y Ca (PASO 400) se confirma mediante la determinación de si había ocurrido un cambio de referencia de la solución de referencia interna B. En una realización, un cambio de referencia es un cambio en la concentración de la solución de referencia interna (por ejemplo, solución de referencia interna B).

5 [0096] Si un cambio de referencia se confirma en la solución de referencia interna B, entonces los patrones de fallos para sensores de pH, pCO₂, Na, K, y Ca no son válidos y el sensor vuelve a seguimiento y calibración (PASO 304) automática. Si un cambio de referencia no se confirma en la solución de referencia interna B, entonces los patrones de fallos para sensores de pH, pCO₂, Na, K, y Ca son válidos.

10 [0097] Una ocurrencia de un cambio de referencia del electrodo de referencia con respecto a la solución de referencia interna B se puede determinar por numerosos métodos. En un ejemplo no de acuerdo con la invención, el sistema de sensor electroquímico 8 determina un desplazamiento de referencia mediante el cálculo de la diferencia de potencial (por ejemplo, medida en milivoltios) entre al menos dos mediciones consecutivas de la solución de referencia interna B por sensores de pH, Na, K, y Ca. En algunas realizaciones, el valor más bajo de una medición por los cuatro sensores se resta del valor más alto de una medición por los cuatro sensores. El valor de referencia se desplaza si el valor resultante es menor que un valor de referencia predeterminado, preferiblemente 0,6 milivoltios.

15 [0098] La determinación de un patrón de fallos para el sensor de hematocrito (PASO 400) preferentemente incluye, por ejemplo, la determinación de un valor de deriva con respecto a la solución de referencia interna B que es mayor que un límite superior preestablecido con referencia a una medición original. La medición original, en todos los casos, se refiere a la medición de calibración inmediatamente antes de la medición de calibración que muestra un error de deriva. El límite superior de un valor de deriva permisible para el funcionamiento del sensor de hematocrito es de, por ejemplo, 1% -10%, preferiblemente 2%, más de la medición original del sensor de hematocrito.

20 [0099] Una vez que se han detectado los patrones de fallos para los sensores de hematocrito, pO₂, PH, pCO₂, Na, K, y Ca con respecto a la solución de referencia interna B (PASO 400), un protocolo de acciones correctivas se inicia de forma automática (etapa 402 - etapa 430). El protocolo de acciones correctivas puede ir acompañado de alertar al usuario del error de sensor por una alarma, como luces de advertencia en el dispositivo de giro rojo y/o un mensaje de error que se muestra en la pantalla de control.

25 [0100] Haciendo referencia a la FIG. 4A, por ejemplo, si se detecta un patrón de fallos para el sensor de hematocritos, el sistema de sensor electroquímico 8 determina entonces si el patrón de fallos solamente se detectó en el sensor de hematocritos (PASO 402). Haciendo referencia también a la FIG. 4B, si un patrón de fallos solamente se detectó en el sensor de hematocritos, el sistema de sensores electroquímicos 8 inicia un protocolo de aclarado (PASO 406) del sensor. El protocolo de aclarado (PASO 406), por ejemplo, incluye cambiar el potencial de polarización de los sensores de glucosa y lactato de -0,26 V a -0,46 V, seguido de una serie de aclarados de los sensores con solución de referencia interna C. El protocolo de aclarado (PASO 406) continúa mediante la realización de un número predeterminado de bucles de burbujas (por ejemplo, 10). Un bucle de burbuja incluye la inyección de una burbuja de aire en el flujo de la solución de lavado a medida que fluye a lo largo de los sensores. Las burbujas de aire en el enjuague proporcionan un tipo de lavado mecánico de los sensores que no proporciona el flujo de solución de enjuague a través de los sensores. El número predeterminado de bucles de burbuja (por ejemplo, 10) son seguidos por un número predeterminado de aclarados (por ejemplo, 3) con la solución de referencia interna B. El protocolo de aclarado (PASO 406) se completa con una re-calibración de los sensores con respecto para solución de referencia interna B y devolviendo el potencial de polarización de los sensores de glucosa y lactato de -0,46 V a -0,26 V.

30 [0101] En una realización, el protocolo de aclarado es ejecutado por un dispositivo de enjuague. La enjuagadora puede ser parte del dispositivo de la acción correctiva, el microprocesador, un componente separado o parte de cualquier otro componente en el sistema de sensor electroquímico. La enjuagadora puede incluir un mecanismo mecánico de lavado que puede ser controlado, por ejemplo, mediante un programa de software, un sistema hidráulico, un sistema neumático, y similares. En una realización, la enjuagadora incluye la bomba peristáltica 26 ilustrada en la FIG. 1.

35 [0102] Siguiendo el protocolo de aclarado (PASO 406), la deriva del sensor de hematocrito con respecto a la solución de referencia interna B se calcula (etapa 408) a partir de la medición de hematocrito antes de la detección del patrón de fallos a la medición después del enjuague. Si la deriva del sensor de hematocrito está en error mayor que un umbral predeterminado (por ejemplo, $\pm 2\%$) (PASO 410), entonces el sensor de hematocrito falla y se deshabilita permanentemente (PASO 412). Si el error de deriva de hematocrito es inferior a $\pm 2\%$, a continuación, un patrón de fallos no se detecta y el sensor de hematocrito está listo para el uso (PASO 414). Después de que el sensor de hematocrito se incapacite permanentemente (PASO 412), o se determine preparado para el uso (PASO 414), el protocolo de acciones correctivas termina y todos los sensores que no sean el sensor de hematocrito están listos para el uso (PASO 416).

40 [0103] Con referencia de nuevo a la FIG. 4A, en el caso de que se detectan patrones de fallos para los sensores de pO₂, PH, pCO₂, Na, K, o Ca, el protocolo de acciones correctivas inicia la calibración con respecto a la solución de referencia interna B de solamente del sensor que mostraron un patrón de fallos (PASO 418). Si un patrón de fallos ya no se detecta después de una calibración con respecto a la solución de referencia interna B, entonces se inicia una calibración con respecto a la solución de referencia interna A (PASO 420).

[0104] En una realización, si, después de la calibración con la solución de referencia interna B (PASO 418), un patrón de fallos está todavía detectado en cualquiera de los sensores que exhibe un patrón de fallos anterior, a continuación, una calibración con respecto a la solución de referencia interna B de sólo el sensor que mostraron un patrón de fallos se repite una segunda vez, y, si es necesario, un número predeterminado de veces después de la segunda vez, tal como una vez adicional (para un total de tres veces).

[0105] Si, después de la tercera calibración (o cualquier número predeterminado de calibraciones) con respecto a la solución de referencia interna B (PASO 418), un patrón de fallos está todavía detectado en cualquiera de los sensores que exhibe un patrón de fallos, a continuación, se inicia una calibración con respecto a la solución de referencia interna A (PASO 420).

[0106] La deriva de los sensores de pO_2 , PH, pCO_2 , Na, K, y Ca con respecto a la solución de referencia interna A se determina para cada sensor de la medición inmediatamente antes de la detección del patrón de fallos y de la medición inmediatamente después de la calibración del sensor con respecto a la solución de referencia interna A. Si la deriva del sensor pO_2 con respecto a la solución de referencia interna A se determina para que sea mayor que el límite superior preestablecido o está suficientemente en error a ser no grabable en el elemento de almacenamiento con referencia a la medición original (PASO 422), entonces la acción correctiva continúa, comenzando con un enjuague de los sensores (PASO 424), como se describe en la FIG. 4C. Del mismo modo, en una realización, si la deriva de los sensores pH, pCO_2 , Na, K, o Ca con respecto a la solución de referencia interna A se determina que es menor que el límite inferior pre-establecido con referencia a las mediciones originales (PASO 422), entonces la acción correctiva continúa con la etapa 424 en la FIG. 4C. Los pasos 518-522, como se describió anteriormente, se refieren a continuación como el patrón de fallos con sección de solución de referencia interna B".

[0107] Si la deriva de los sensores pH, pCO_2 , Na, K, o Ca con respecto a la solución de referencia interna A se determina para estar dentro de los límites preestablecidos con referencia a las mediciones originales (PASO 422), entonces el error de deriva de los sensores de Na o Ca con respecto a la solución de referencia interna B está considerado (PASO 426) y la presencia de un patrón de fallos de hematocrito se considera (PASO 428). Si el error de deriva de los sensores de Na o Ca con respecto a la solución de referencia interna B está fuera de los límites preestablecidos con referencia a las mediciones originales para los sensores (PASO 426), entonces se informa al usuario de una interferencia con el sensor (PASO 430). El tiopental y benzalconio son dos compuestos que, si están presentes en la muestra, causarán interferencia. El sistema de sensor electroquímico acepta acuse de usuario del error de deriva de la Na o sensores de Ca (PASO 424) para que los sensores estén listos para el uso y/o la vigilancia automática y calibración para el inicio de los sensores (PASO 304). Si un patrón de fallos de hematocrito se detecta (etapa 428), entonces la acción correctiva continúa con el aclarado de los sensores (PASO 430) (Fig. 4C). Si un patrón de fallos de hematocrito no se detecta (PASO 428), entonces los sensores están listos para el uso y el control automático y la calibración del inicio de los sensores (PASO 304). Por otra parte, los pasos 526-530 y las descripciones anteriores relativas a estos pasos se denominan a continuación como "sección detectada de error de deriva."

[0108] Haciendo referencia a la FIG. 4C, la acción correctiva para sensores que presentan un error de deriva o para cuando se detecta un patrón de fallos de hematocrito, continúa realizando el protocolo de aclarado (PASO 424), como se ha descrito previamente con respecto a la etapa 406. El sistema de sensores 8 entonces ejecuta el patrón de fallos con sección de solución de referencia interna B (PASO 432), como se describe en la FIG. 4A. Después de ejecutar el patrón de fallo con la Sección de Solución de Referencia Interna B, la deriva de sensores de pO_2 , pH, pCO_2 , Na, K, y Ca se determina para cada sensor con respecto a la solución de referencia interna A, que también se describió anteriormente con respecto a, por ejemplo, PASO 422. Si no se detecta un error de deriva, la acción correctiva termina y los sensores están listos para su uso (PASO 434). Si se detecta un error de deriva, el sensor se desactiva de forma permanente durante toda la vida del cartucho (PASO 436). Por otra parte, el protocolo de acciones correctivas se termina y todos los sensores no discapacitados están listos para su uso (PASO 438).

Patrones de fallo y acciones correctivas relacionadas con Solución de Referencia Interna A

[0109] Además de los patrones de fallos con respecto a la solución de referencia interna B, patrones de fallos se han encontrado para existir para los sensores de pO_2 , PH, pCO_2 , Na, K, y Ca con respecto a la solución de referencia interna A. Por lo tanto, los patrones de fallos incluyen un error de deriva con respecto a la solución de referencia interna A. Los patrones de fallos pueden ocurrir después de una medición de la muestra, en los que es el error de deriva típicamente causado por un coágulo de sangre, y puede ocurrir después de una calibración con respecto a la solución de referencia interna A.

[0110] Haciendo referencia de nuevo a la FIG. 4A, las referencias a la solución de referencia interna B en los pasos y la descripción de la FIG. 4A anterior se intercambian con referencias a la solución de referencia interna A la hora de determinar patrones de fallos y las acciones correctivas relacionadas con la solución de referencia interna A.

[0111] Por ejemplo, la determinación de un patrón de fallos para el sensor pO_2 (PASO 400) incluye, preferiblemente, la determinación de un valor de deriva con respecto a la solución de referencia interna A que es mayor que un límite superior preestablecido con referencia a las mediciones originales. El límite

superior para el sensor pO₂ puede ser, por ejemplo, 6 mmHg mayor que la medición original. En una realización, el límite superior para el sensor pO₂ está entre 4-10 mmHg. Los patrones de fallos para sensores de pH, pCO₂, Na, K, y Ca incluyen valores de deriva con respecto a la solución de referencia interna A que son menores que un límite inferior preestablecido con referencia a las mediciones originales. El límite inferior para el sensor de pH puede ser -0,03 de la medición original. El límite inferior para el sensor de pCO₂ puede ser -4 mmHg de la medición original. El límite inferior para el sensor de Na puede ser -3 mM de la medición original. El límite inferior para el sensor de K puede ser -0,2 mM de la medición original. El límite inferior para el sensor de Ca puede ser -0,12 mM de la medición original. Alternativamente, los límites de cada sensor pueden variar con respecto a la solución de referencia interna A o solución de referencia interna B.

Patrón de fallos y acción correctiva relacionada con el sensor pO₂

[0112] Se ha encontrado que existe un patrón de fallo específico al sensor pO₂. Este patrón de error se produce con poca frecuencia y no es causada por el ensuciamiento del sensor mediante una muestra. El patrón de fallos para el sensor pO₂ incluye un valor de deriva con respecto a la solución de referencia interna B que es un número predeterminado de veces (por ejemplo, 1,5) mayor que un límite superior preestablecido con referencia a la medición original. El patrón de fallos también requiere que el error de deriva no se produzca durante la detección de un tipo diferente de patrón de fallos o durante la acción correctiva iniciada por un tipo diferente de patrón de fallos.

[0113] La acción correctiva del patrón de fallos inicia una calibración con respecto a la solución de referencia interna A. Después de la calibración, si la deriva del sensor pO₂ está determinado a estar dentro de los límites superiores pre-establecidos de la deriva con referencia a las mediciones originales entonces se termina la acción correctiva y el sensor está listo para su uso. Si la deriva del sensor pO₂ es mayor que un límite superior preestablecido o está suficientemente en error para que sea no registrable, a continuación, se lleva a cabo una segunda calibración con respecto a la solución de referencia interna A. Si la deriva del sensor pO₂ después de la segunda calibración está dentro de los límites preestablecidos para la deriva con referencia a las mediciones originales, entonces el sensor de pO₂ es permanentemente incapacitado. Si, sin embargo, la deriva del sensor pO₂ después de la segunda calibración está fuera de los límites preestablecidos para la deriva con referencia a las mediciones originales entonces se termina la acción correctiva y el sensor pO₂ está listo para su uso.

Patrón de fallos y acción correctiva relacionada a la detección de aire en el sensor

[0114] Se ha encontrado que existe un patrón de fallos relacionado con la detección de aire en el canal de sensor. El patrón de fallos es causado por el ensuciamiento del sensor mediante una muestra. El ensuciamiento provoca un cortocircuito en el sensor de hematocrito, desactivando de este modo la capacidad del sensor para detectar si el líquido o el aire está en contacto con el sensor. El patrón de fallos incluye dos errores en los sensores consecutivos que no logran detectar aire en el canal de sensor. El patrón de fallos también requiere que al menos una muestra se procesó dentro del plazo de 2 horas del primer error de sensor que no detectó aire.

[0115] El protocolo de acciones correctivas inicia el enjuague de los sensores. Tras el enjuague, si se elimina el error del sensor de no detectar aire, entonces la acción correctiva se termina y el sensor está listo para su uso. Si, después del enjuague, el error del sensor de no detectar aire no se elimina, entonces el usuario es notificado de que la función del sensor no se pudo recuperar y que el cartucho debe ser reemplazado.

Confirmación de calibración de PCO₂ y pH con solución de referencia interna C

[0116] Las siguientes tres comprobaciones tienen que ser realizadas para pCO₂ en un cartucho 37. La falta de cualquiera de estas comprobaciones constituye fallo de pCO₂ y el aumento de la bandera de pCO₂.

1) Comprobación de pendiente:

[0117]

$$pCO_2S = (XCO_2MV + XpH MV) - (CCO_2 + CpH MV) / (pHMC - pHB) \text{ mV / decade}$$

$$pHS = (XpH MV - CpH MV) / (pHMC - pHB) \text{ mV/decade}$$

[0118] pCO₂S es la pendiente de pH de la membrana externa de pCO₂. pHS es la pendiente de la membrana externa de pH. XCO₂MV y XpH MV son los valores de mV de las últimas lecturas "X" para pCO₂ y los sensores de pH antes de la C. CCO₂MT y CpH MV son los valores de mV de los sensores de pCO₂ y de pH de la solución C, y pHMC es el valor de pH medido inicial para la solución C, como se describe en más detalle a continuación. pHB es el valor de pH para la solución B obtenido a partir del cartucho de código de barras. El valor "B" se utiliza en la ecuación anterior, si ningún valor "X" está disponible.

[0119] Si $pHS - pCO_2S = pHSI - pCO_2SI + 5$, entonces la comprobación falla y una bandera interna se eleva para el sensor de pCO_2 . En la ecuación anterior, "pHSI" y "pCO₂SI" son las pendientes de pH inicial de las membranas externas pH y pCO_2 obtenidas a partir de la primera cal C después del calentamiento, como se describe en más detalle a continuación.

2) Comprobación de umbral:

[0120]

$$PCO2MC = PCO2B \cdot 10^{((BPCO2MV - CPCO2MV)/S)} \quad \text{mmHg}$$

[0121] Donde PCO2MC es el valor PCO2 medido para la solución C, BCO2MV y CPCO2MV son las últimas lecturas B mV antes de la lectura C y C mV, respectivamente, S es la pendiente PCO2 a partir de la última cal de 2 puntos, y PCO2B es el valor PCO2 para la solución B obtenida a partir del cartucho de código de barras.

[0122] Si $PCO2MC - PCO2MCI$ está fuera del rango umbral aceptable especificado en la sección 11, falla la comprobación de PCO2. En la ecuación anterior de PCO2MCI es la PCO2 medida inicialmente en la solución C obtenida de la primera Cal C después del calentamiento.

3- Comprobación de deriva

[0123] Si $PCO2MC - PCO2MC'$ ($PCO2MC$ se obtiene de la prueba de umbral anterior y $PCO2MC'$ es el $PCO2MC$ anterior) está fuera de la gama de deriva aceptable especificada en la sección 11, entonces antes de informar del fallo de deriva se realizará otra comprobación de deriva. En esta comprobación de deriva alternativa, $PCO2MC'$ se sustituye con $PCO2MC'$ ($PCO2MC'$ es la $PCO2$ medida en la solución C antes de la $PCO2MC'$). Si pasa esta comprobación de deriva alternativa, entonces la comprobación pasará y el resultado de la comprobación alternativo será reportado. Si falla esta comprobación de deriva alternativa, entonces se informará de la comprobación inicial (usando $PCO2MC'$). La comprobación alternativa se utiliza sólo cuando pasa de verificación de umbral.

Comprobación de capacidad de tampón de pH durante la calibración C

[0124] Las siguientes dos comprobaciones tienen que ser realizadas para pH sólo en cartuchos IQM. La falta de cualquiera de los dos controles constituirá fallo de pH y dará lugar al levantamiento de la bandera de pH:

1- Comprobación de umbral

[0125]

$$pHMC = (BPHMV - CPHMV)/S + pHB \quad \text{mmol/L}$$

[0126] PHMC es el valor de pH medido para la solución C, BPHMV es la última lectura B mV para el pH antes de la C, CPHMV es los valores C mV desde el canal de pH, S es la pendiente pH de la última cal de 2 puntos, y pHB es el valor de pH para la solución B obtenido a partir del cartucho de código de barras.

[0127] Si $PHMC - PHMCI$ está fuera del rango umbral aceptable especificado en la sección 11, entonces la comprobación falla y una bandera interna tiene que ser elevada para el sensor de pH. En la ecuación anterior PHMCI es el pH medido inicial en la solución C obtenida de la primera Cal C después del calentamiento.

2- Comprobación de la deriva

[0128] Si $PHMC - PHMC'$ ($PHMC$ se obtiene de prueba de umbral arriba y $PHMC'$ es el pH medido anterior en la solución C) está fuera de la gama de deriva aceptable especificada en la sección 11, entonces antes de informar del fallo de deriva se realizará otra comprobación de deriva. En esta comprobación de deriva alternativa, el $PHMC'$ se sustituye con $PHMC'$ ($PHMC'$ es el pH medido en la solución C antes de $PHMC'$). Si pasa esta comprobación de deriva alternativa, entonces la comprobación pasará y el resultado de la comprobación alternativo será reportado. Si falla esta comprobación de deriva alternativa, entonces se informará de la comprobación inicial (usando $PHMC'$). La comprobación alternativa se utiliza sólo cuando pasa la comprobación de umbral.

[0129] Los valores de pH y PCO_2 de la solución C se establecen durante la primera Cal C después del calentamiento. Por lo tanto, los controles de pH/ PCO_2 realmente comienzan con la segunda Cal C después del cartucho de calentamiento. Sin embargo, si el pH o pendiente pCO_2 inmediatamente antes de la primera Cal C después del calentamiento es incalculable, comprobaciones de pH/ PCO_2 no comienzan hasta la siguiente Cal C. Esta lógica se aplicará a la posterior Cal C hasta que se establezcan los valores de medición iniciales para

membranas exteriores de pH y pCO₂.

Los valores de pH y pCO₂ para la solución C se establecen a partir de las siguientes ecuaciones:

$$pHMCI = (BPHIMV - CPHIMV)/pendiente\ pH + pHB \quad pH$$

5
unidad

$$PCO2MCI = PCO2B * 10^{((BPCO2IMV - CPCO2IMV)/pendiente\ PCO2)}$$

10
mmHg

Donde BPHIMV y CPHIMV son las salidas de pH mV de la B antes de la C y la primera C después del calentamiento, BPCO2IMV y CPCO2IMV son las salidas de PCO2 mV de la B antes de la C y la primera C después del calentamiento, una pendiente pH y pendiente PCO2 son los valores de pH y de pendiente PCO2 vigente antes de proceder a la primera C, y pHB y PCO2B son los valores de pH y PCO2 para la B obtenida a partir del cartucho de código de barras.

[0130] El pH inicial y las pendientes de membrana externa PCO2 iniciales se obtienen de la primera Cal C después del cartucho de calentamiento. Estos valores se calculan de las siguientes ecuaciones:

$$PHSI = (XPHIMV - CPHIMV)/(pHMCI - pHB) \quad mV/decade$$

$$PCO2SI = ((XPCO2IMV + XPHIMV) - (CPCO2IMV + CPHIMV))/(pHMCI - pHB) \quad mV/decade$$

[0131] PHSI y PCO2SI son las pendientes pH iniciales de las membranas externas de pH y PCO2, XPHIMV y XPCO2IMV son los valores en mV de las últimas lecturas "X" para los sensores de pH y PCO2 antes de la primera C, y CPHIMV y CPCO2IMV son los valores en mV a partir del pH y sensores PCO2 de la primera C después del calentamiento. El valor "B" se utilizará en las ecuaciones anteriores si ningún valor "X" está disponible.

[0132] En una realización, el sistema de sensores 8 puede mantener y mostrar un registro de una acción correctiva. Haciendo referencia a la FIG. 5, en una realización el sistema de sensores 8 proporciona un informe de acciones correctivas 500 con respecto al rendimiento y la acción correctiva tomada. El informe de acciones correctivas 500 proporciona una lista de acciones correctivas adoptadas, tales como si la salida del sensor se ajustó, si los fluidos se comprobaron, y/o si era necesario repetir una prueba.

[0133] En realizaciones particulares y con referencia a la FIG. 6, el sistema de sensores 8 puede mantener y mostrar un gráfico delta. Pueden ayudar a determinar la precisión de los sensores y/o soluciones de referencia internas. El sistema sensor 8 también puede permitir la verificación y comprobación de los componentes electrónicos en el sistema 8, como la verificación de la operación del microprocesador 40 a través de, por ejemplo, una o más pruebas. Por lo tanto, el sistema de sensores 8 puede mostrar, por ejemplo, un registro de errores y un gráfico que muestra errores delta de deriva. Además, si el sistema de sensores 8 encuentra un error, el sistema 8 muestra un mensaje de error. En algunas realizaciones, un mensaje de error permanece en pantalla hasta que el usuario borre el mensaje. En aún otras realizaciones, el sistema de sensores 8 suena una alarma cuando se produce un error.

[0134] En otras realizaciones, el sistema de sensores 8 es un dispositivo de monitorización de glucosa en sangre. El dispositivo de la glucosa en sangre mide el nivel de glucosa en la sangre de un usuario a partir de una muestra de sangre se aplica a una tira de prueba de sangre convencional. Aunque los usuarios de monitores típicos de glucosa en sangre tienen que calibrar/comprobar la precisión del medidor mediante la aplicación de una solución de control externo sobre la tira de análisis de sangre, el sistema de sensores 8 calibra y comprueba el sistema de forma automática e internamente, sin intervención del usuario. Un ejemplo de una supervisión convencional de glucosa en sangre incluye, pero no se limita a, los dispositivos ONETOUGH de LifeScan, Inc.

[0135] En otras realizaciones, el sistema sensor 8 mide el nitrógeno de urea de sangre (BUN), que es un subproducto metabólico (en el hígado) de la descomposición de la sangre, músculo, y proteínas. Nitrógeno ureico en sangre se puede medir de una muestra de venopunción. El sistema de sensores 8 consistiría en realizar estas mediciones, mientras que no requiere calibración externa. En aún otra realización, el sistema sensor 8 mide colesterol, creatina, y similares de la misma manera.

[0136] Aunque la presente invención ha sido descrita con referencia a detalles específicos, no se pretende que tales

detalles se consideren como limitaciones del alcance de la invención, excepto como y en la medida en que estén incluidos en las reivindicaciones adjuntas.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

Reivindicaciones

1. Un método para la monitorización automática y calibración de un sensor en intervalos de tiempo regulares que comprenden:

5 la verificación de la calibración de un sensor con al menos una solución de referencia interna, incorporándose dicho sensor y al menos una solución de referencia interna en un cartucho (37), **caracterizándose porque** al menos una solución de referencia interna se controla continuamente por el sensor para verificar la calibración precisa del sensor; la monitorización continua del sensor es interrumpida solamente por una medición de la muestra, durante una limpieza, o durante un protocolo de calibración.

15 2. El método de la reivindicación 1 en el que una primera medición de la concentración de al menos un analito en la solución de referencia interna se mide inmediatamente después de procesar una muestra, y el seguimiento y la calibración se continúa si la concentración determinada del analito en la solución de referencia interna no es fuera de un rango predeterminado aceptable.

20 3. El método de la reivindicación 2 que comprende además la determinación de si un patrón de fallos se detecta con respecto a la solución de referencia interna si la concentración determinada del analito en la solución de referencia interna está fuera de un rango aceptable predeterminado, y si no se detecta un patrón de fallos, continuando con monitorización y calibración.

25 4. El método de la reivindicación 3 en el que si se detecta un patrón de fallos, se tomen medidas correctivas, en el que la acción correctiva se selecciona del grupo que consiste de iniciar un protocolo de aclarado, recalibrar dicho sensor, y sustituir el cartucho.

30 5. El método de la reivindicación 4 en el que el patrón de fallos es indicativo de al menos uno de un coágulo de sangre en uno o más de los sensores.

35

40

45

50

55

60

65

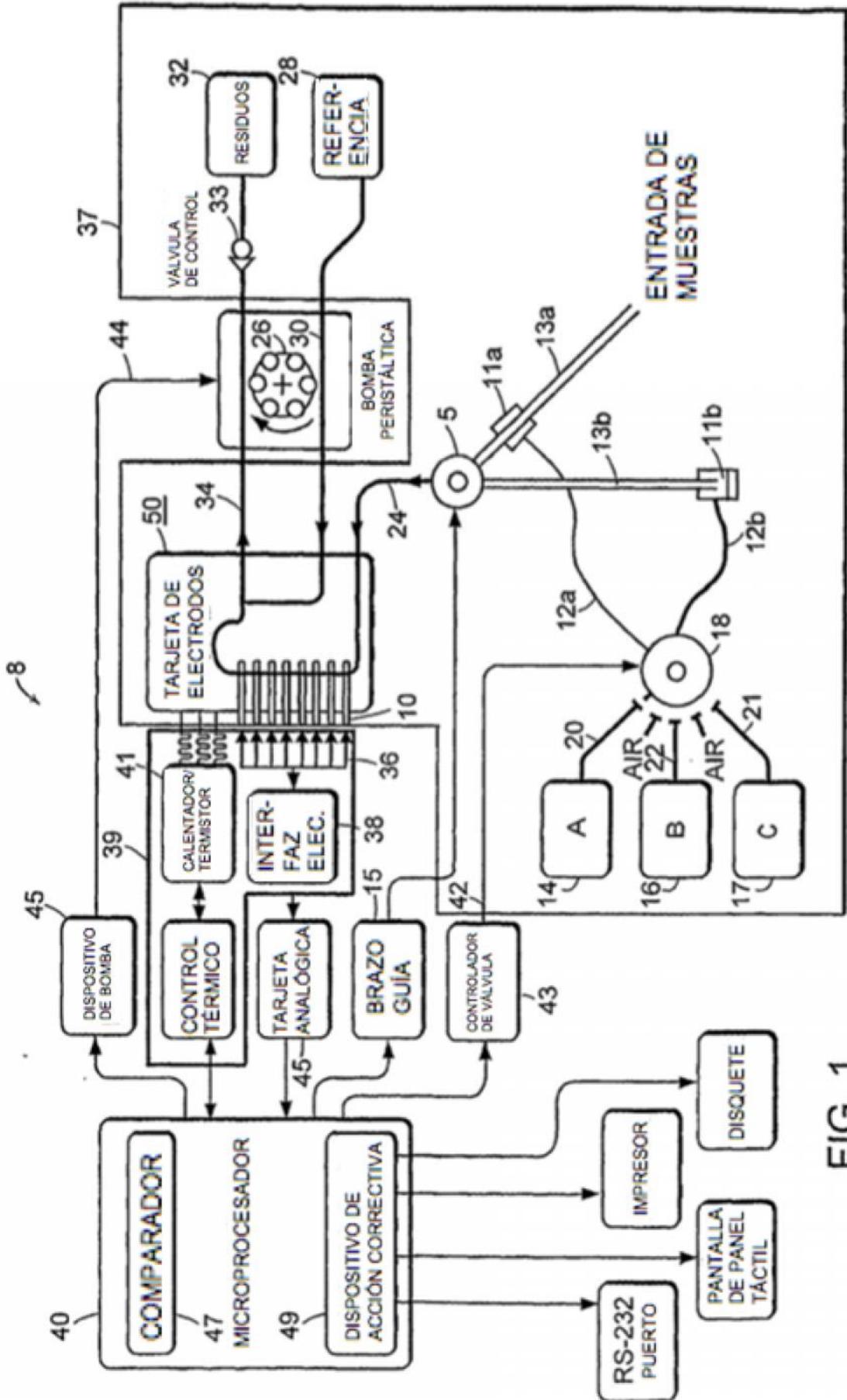


FIG. 1

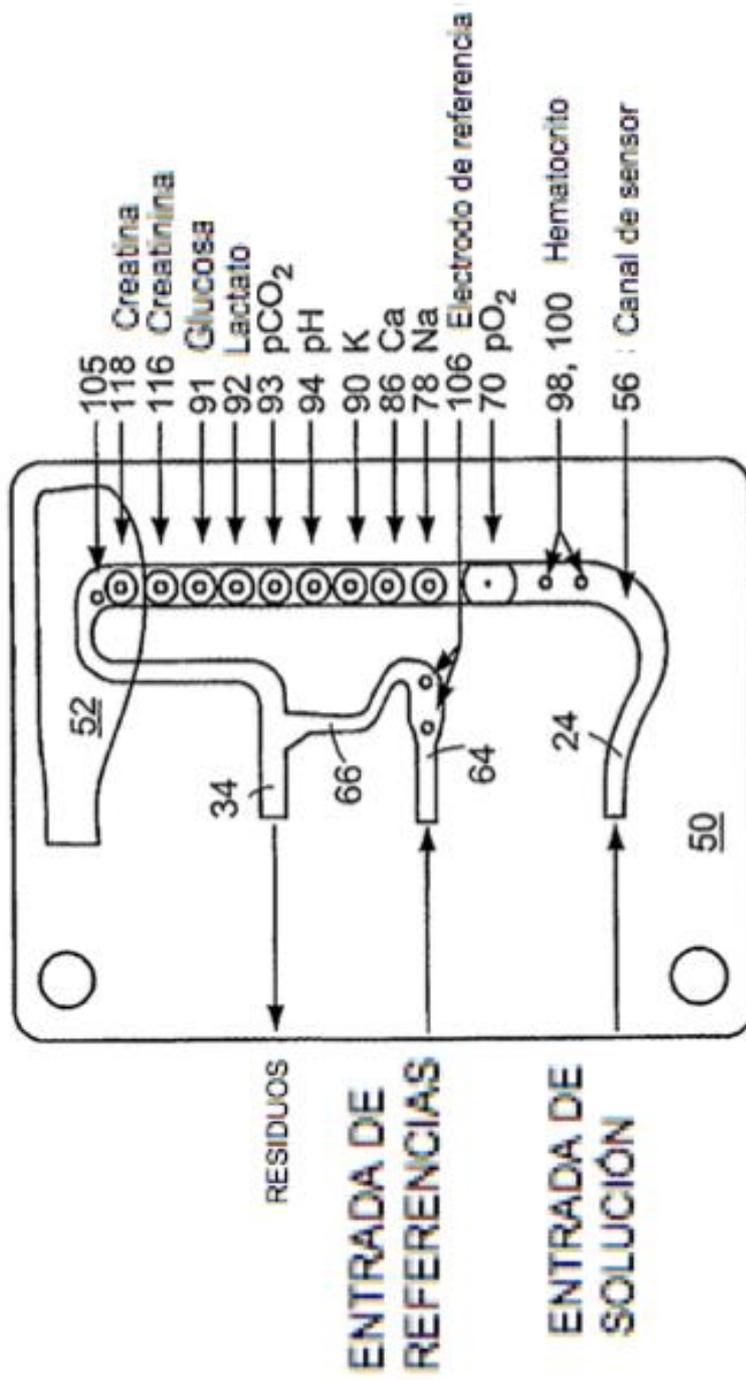


FIG. 2

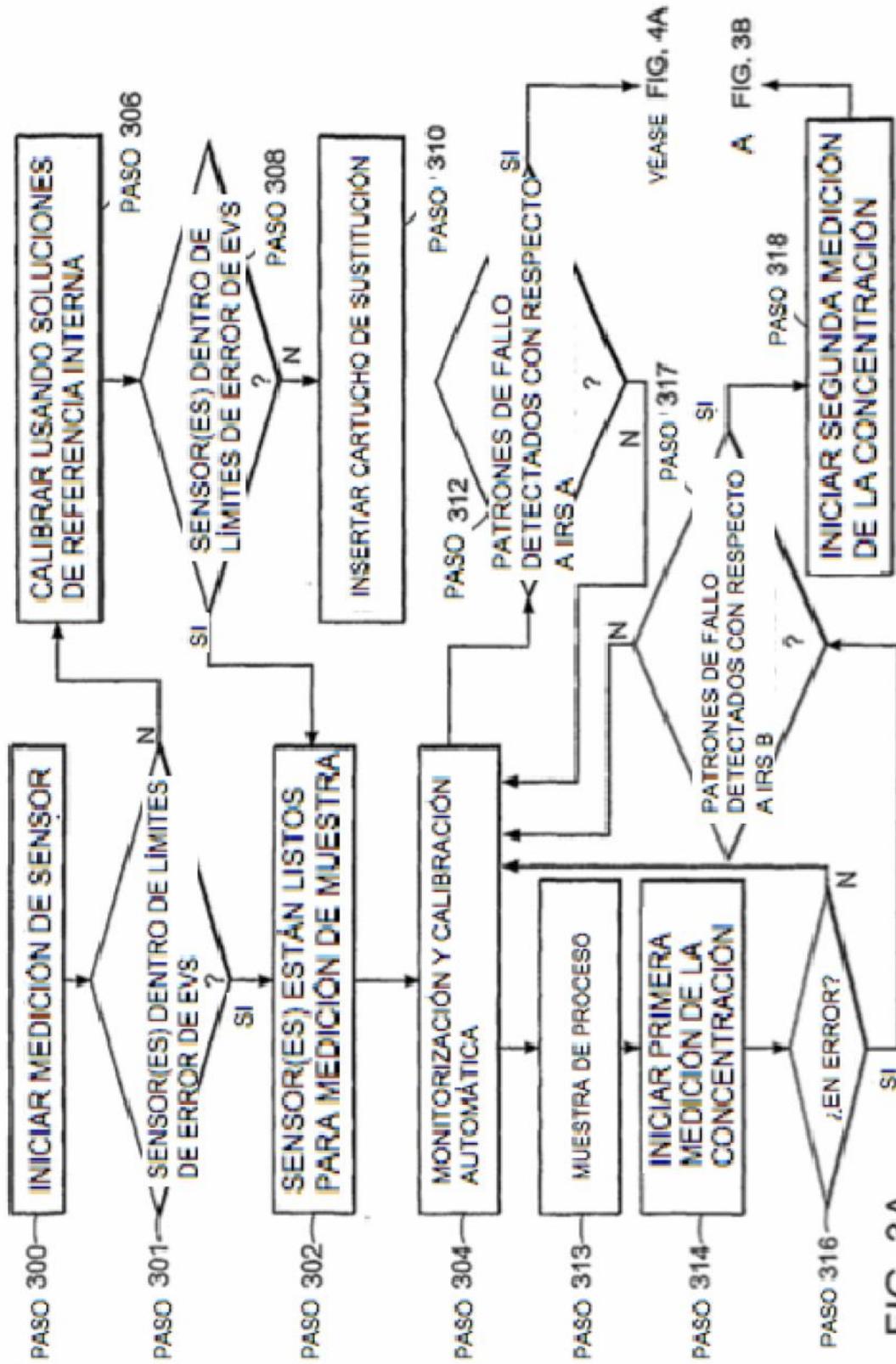


FIG. 3A

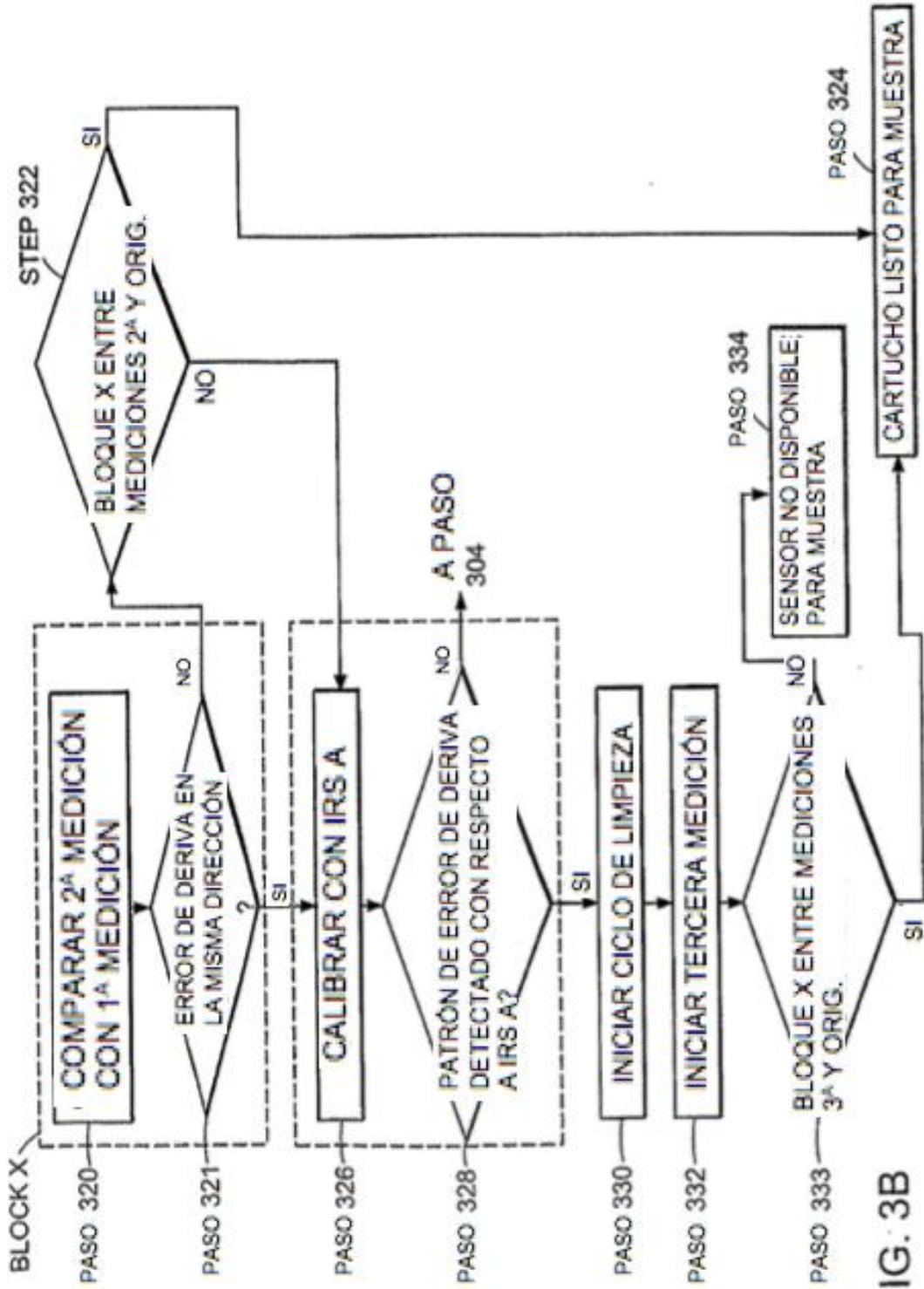


FIG. 3B

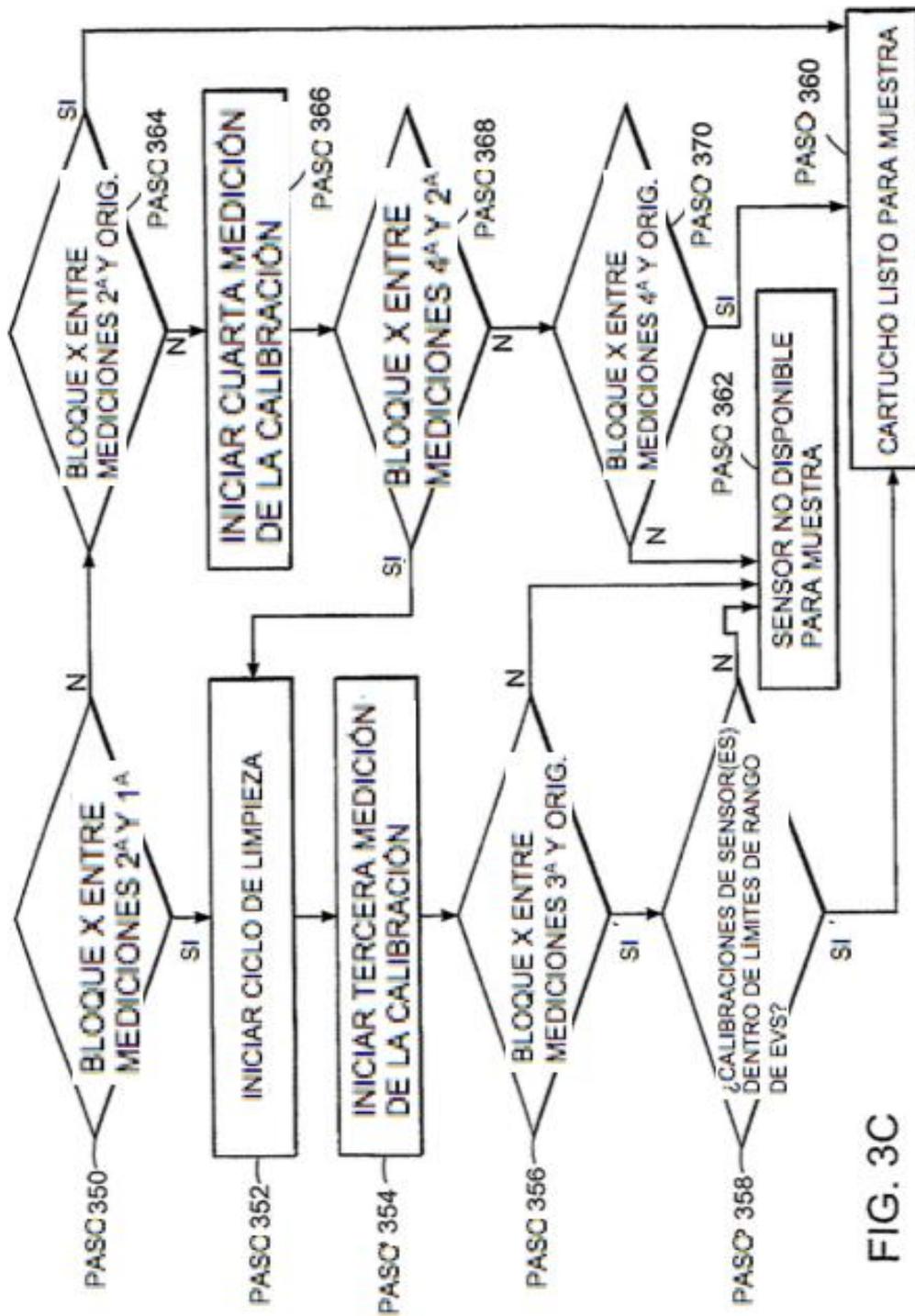


FIG. 3C

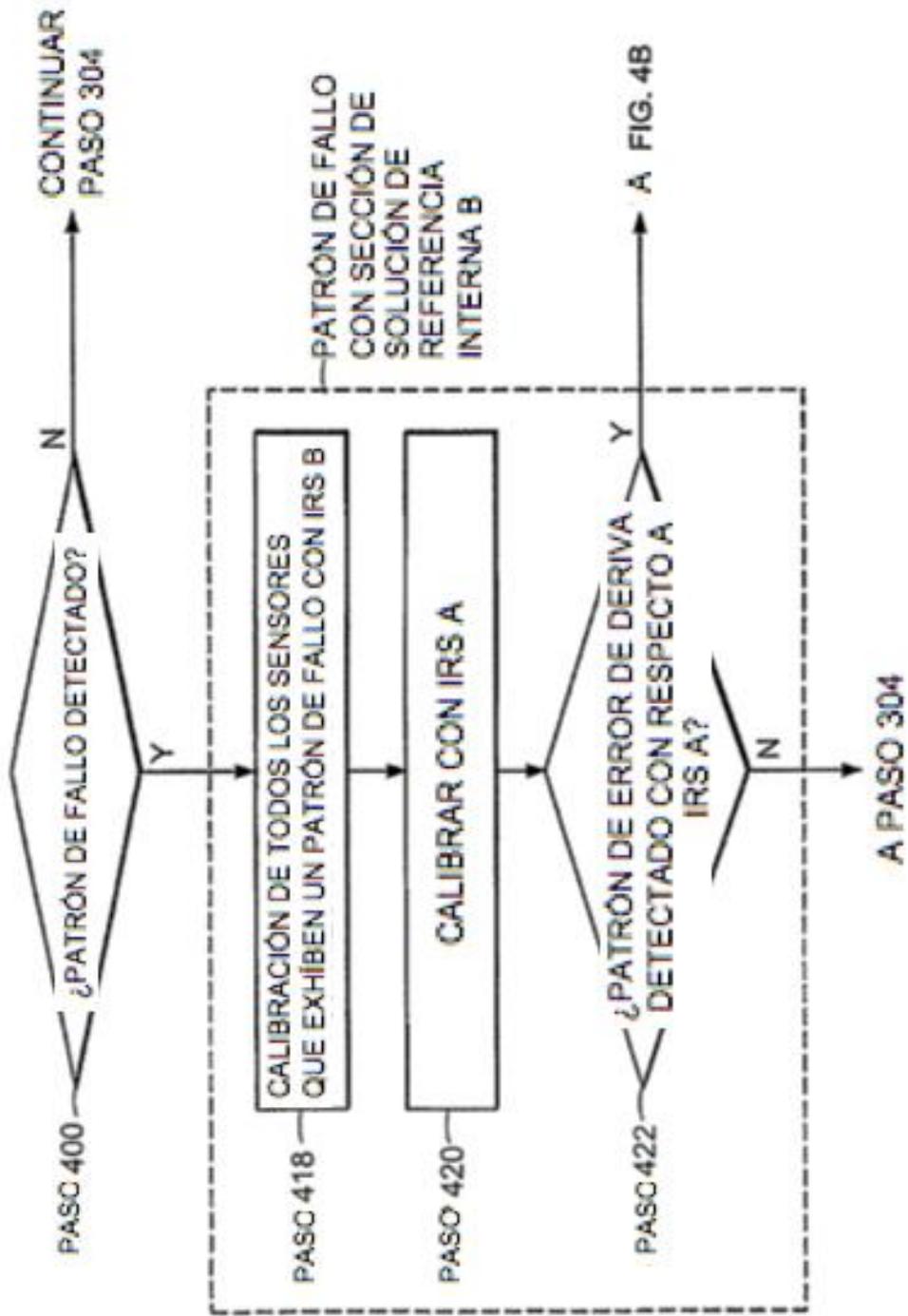


FIG. 4A

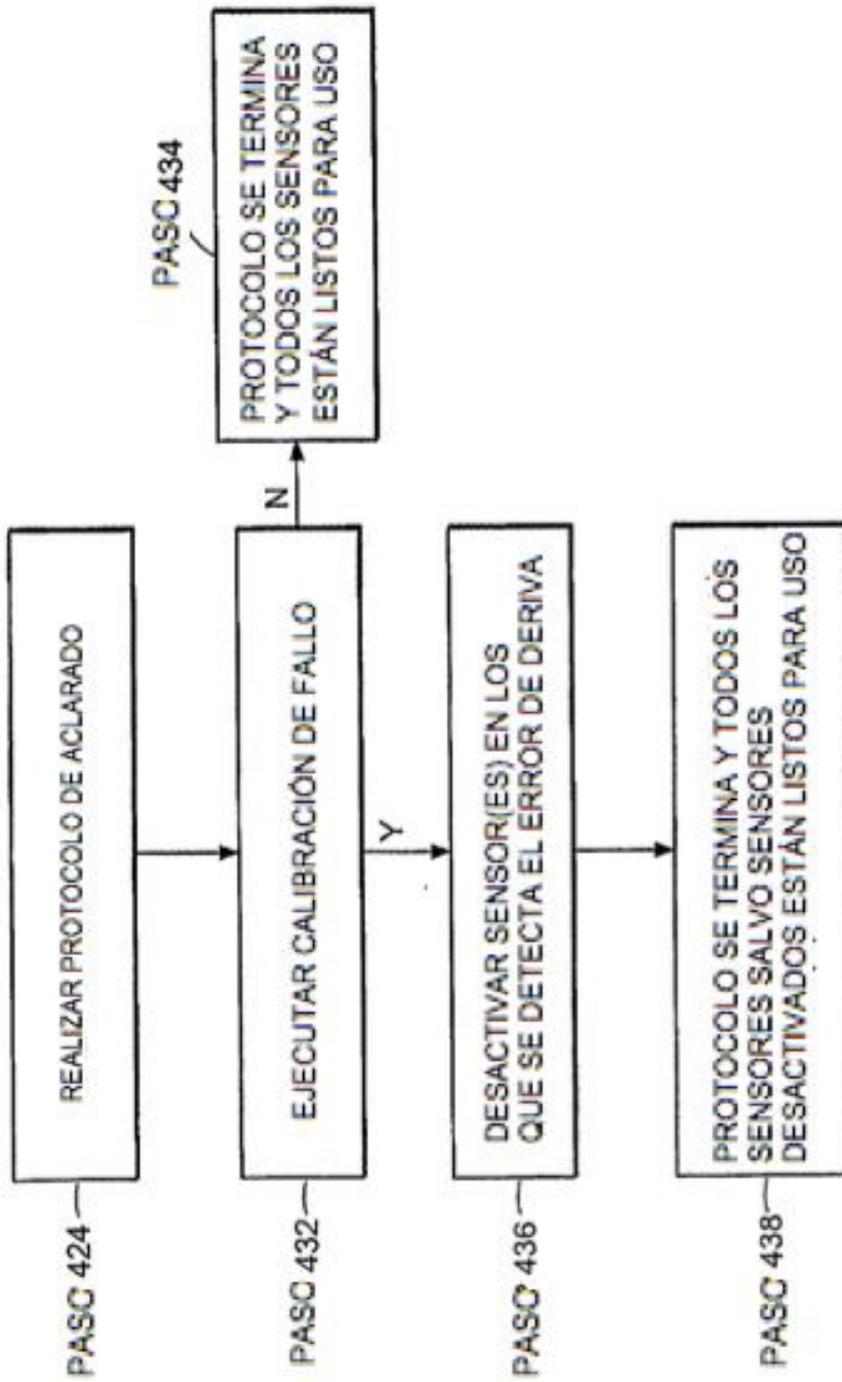


FIG. 4B

<input type="text"/> S/N <input type="text"/> Nombre <input type="text"/> Mes <input type="text"/>		<input type="button" value="Otros meses"/>	<input type="button" value="Imprimir"/>	<input type="button" value="Salir"/>
Analizador	<div style="border: 1px solid black; height: 15px; width: 100%;"></div>			
07/21/2002 23:30:03 N° de lote de cartucho: <input type="text" value="1"/>	<div style="border: 1px solid black; height: 15px; width: 100%;"></div>			
Cartucho extraído				
Muestras restantes = 412 :				
N° de ajustes de solución B = 6				
07/20/2002 07:00:39 N° de lote de cartucho: <input type="text" value="2"/>	<div style="border: 1px solid black; height: 15px; width: 100%;"></div>			
Interferencia detectada tras muestra#				
Operador: <input type="text"/>				
Operador notificado. Salida de sensor ajustado.				
Aclarado				
07/20/2002 06:44:06 N° de lote de cartucho: <input type="text" value="3"/>	<div style="border: 1px solid black; height: 15px; width: 100%;"></div>			
Error CVP para caliente. Operador: <input type="text"/>				
CVP repetido				
Corregido				
07/17/2002 23:17:41 Cartridge Lot No.: <input type="text" value="4"/>	<div style="border: 1px solid black; height: 15px; width: 100%;"></div>			
Microválvulo causó error de detección de solución tras muestra #				
Operador: <input type="text"/>				
Operador notificado. :				
Mecanismo de fluidos comprobado				
Corregido				

FIG. 5

500

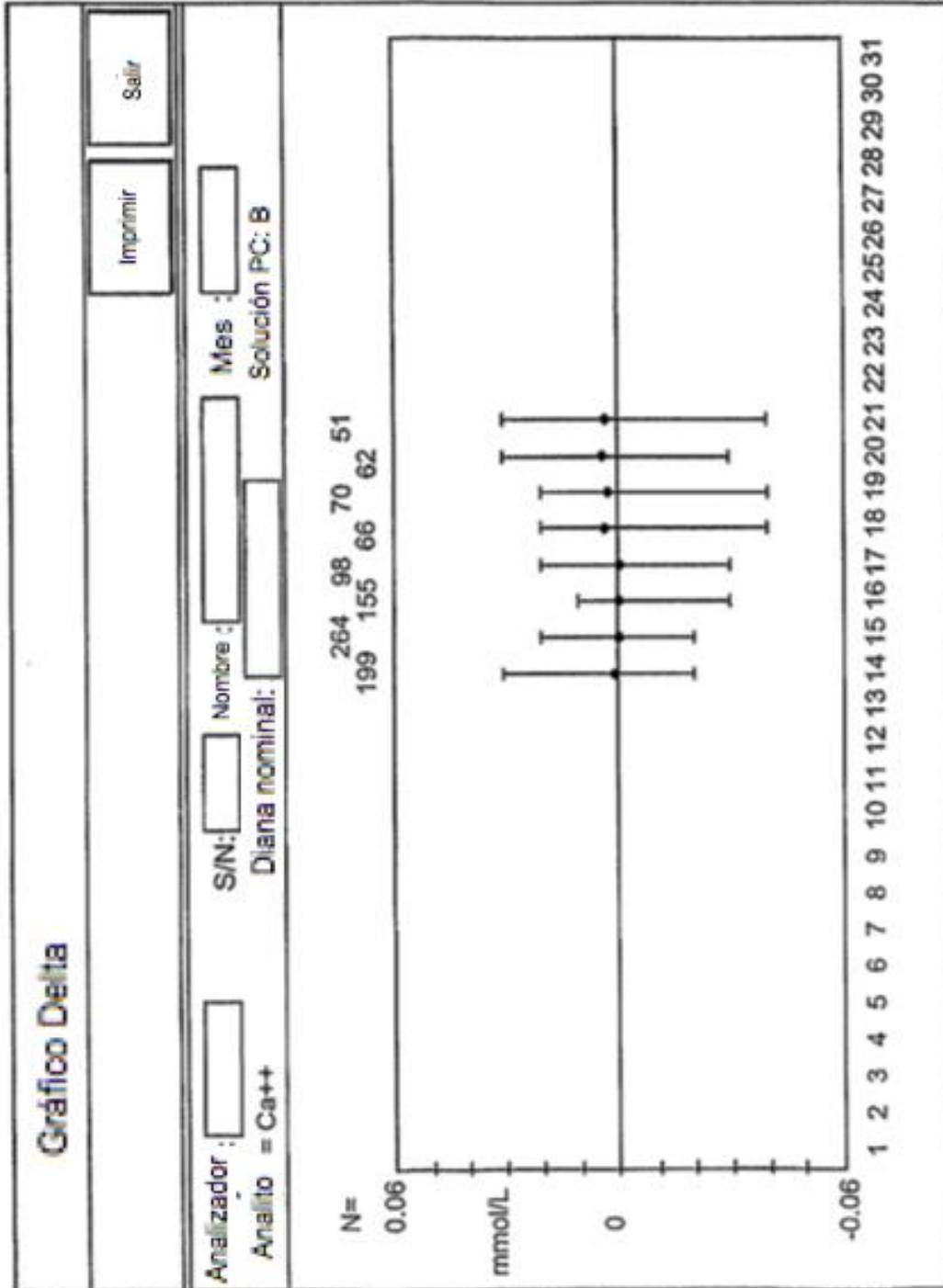


FIG. 6