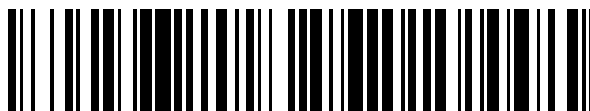


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 666 219**

51 Int. Cl.:

G01N 33/487 (2006.01)

G06F 19/00 (2008.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.08.2012** **E 15194985 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.01.2018** **EP 3001195**

54 Título: **Extrapolación de datos de sensor interpolados para aumentar el rendimiento de las muestras**

30 Prioridad:

16.08.2011 US 201113210810

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
03.05.2018

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**MANSOURI, SOHRAB y
CERVERA, JOSE MARIA**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 666 219 T3

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

DESCRIPCIÓN

Extrapolación de datos de sensor interpolados para aumentar el rendimiento de las muestras

5 Campo de la Invención

La presente invención se refiere al aumento de rendimiento de las muestras. La presente invención se refiere más específicamente a un dispositivo, tal como un analizador automatizado clínico de fluidos corporales, tales como la sangre, y a un método para aumentar el rendimiento de las muestras a través del analizador, mediante la predicción de la respuesta final de un sensor electroquímico que responde a la presencia de un analito en una muestra de fluido corporal.

Antecedentes de la Invención

En una diversidad de situaciones clínicas, es importante medir determinadas características químicas de la sangre de un paciente tales como el pH, el hematocrito, la concentración de iones calcio, potasio, cloruro, sodio, glucosa, lactato, creatinina, creatina, urea, la presión parcial de O₂ y/o CO₂, y similares. Estas situaciones pueden surgir en una visita rutinaria a la consulta del médico, en el quirófano, unidad de cuidados intensivos o sala de emergencia. La velocidad con la que se obtiene la respuesta analítica es importante para determinar la terapia y el resultado terapéutico. Un retraso en el tiempo de respuesta de un sensor ralentiza el diagnóstico y, con ello, la aplicación de la terapia apropiada. Retrasos de este tipo pueden afectar al pronóstico y al resultado clínico. La extrapolación de los datos de sensor para aumentar el rendimiento es conocida a partir del documento US 2008/0102441A1.

Sensores electroquímicos tales como los descritos en las patentes de EE.UU. N°s: 6.652.720; 7.632.672; 7.022.219; y 7.972.280, se utilizan típicamente para proporcionar un análisis químico de la sangre de un paciente.

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

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

Uno de los objetivos de los fabricantes de sistemas de análisis de muestras clínicas es aumentar el rendimiento de las muestras. Las innovaciones recientes han centrado su atención en la reducción del tiempo de respuesta final de un sensor, que es el tiempo que el sensor necesita para proporcionar una respuesta final. En los sistemas analíticos clínicos convencionales, una vez que el sensor proporciona una respuesta final, la respuesta es proporcionada a un ordenador, que realiza diversas operaciones matemáticas para convertir la respuesta final en una concentración de un analito dentro de la muestra de fluido corporal. El tiempo necesario para que el sensor proporcione una respuesta final dicta el tiempo para analizar una muestra, que en última instancia, determina el rendimiento de las muestras. En consecuencia, hay una necesidad de reducir el tiempo necesario para analizar una muestra de fluido corporal para acelerar el diagnóstico y la intervención terapéutica.

Sumario de la Invención

La presente invención supera los inconvenientes de los dispositivos y métodos de la técnica anterior y está dirigida a las tecnologías para aumentar el rendimiento de las muestras, tal como muestra de fluido corporal, mediante la predicción del tiempo de respuesta final de un sensor para el análisis de un analito en la muestra. De acuerdo con los sistemas, métodos y medios de almacenamiento legibles por ordenador reivindicados en las reivindicaciones 1, 2 y 3 respectivamente, la presente invención describe técnicas para la extrapolación de una respuesta final de un sensor mediante la determinación de una ecuación de ajuste de curva derivada de señales de datos generadas por el sensor en respuesta a la exposición a analitos en una muestra. En diversas realizaciones, la ecuación de ajuste de la curva es un polinomio logarítmico de segundo grado, que tiene una forma general de $s(t) = a(\log(t))^2 + b(\log(t)) + c$, donde a, b, y c son los coeficientes del polinomio que se determinan en base a los puntos de datos convertidos y s(t) es la salida del sensor calculada en un momento t particular.

En un aspecto, un sistema para aumentar el rendimiento de las muestras incluye un sensor configurado para generar una pluralidad de señales de datos asociadas con la medición de un analito dentro de la muestra. El sistema incluye, además, un procesador que registra los puntos de datos correspondientes a un intervalo de tiempo particular dentro de la región cinética, convierte los puntos de datos registrados en una función logarítmica de la escala de tiempo y representa los puntos de datos convertidos. El procesador determina entonces una curva que se ajusta a los puntos de datos trazados y determina una ecuación de ajuste de curva para la curva. Una vez determinada la ecuación de ajuste de curva, el procesador extrapola una respuesta final del sensor utilizando la

ecuación de ajuste de curva. Un valor, tal como la concentración del analito, se calcula entonces utilizando la respuesta final extrapolada.

En otro aspecto, un método para aumentar el rendimiento de las muestras incluye la recepción de señales de datos generadas por un sensor en respuesta a ser expuesto a un analito dentro de una muestra. Una vez que se reciben las señales de datos, se registran puntos de datos asociados con las señales de datos. Se selecciona una serie de puntos de datos correspondientes a una porción de un intervalo de tiempo de una región cinética a partir de los puntos de datos registrados y luego se convierten en una función logarítmica de la escala de tiempo y se representan gráficamente. Se genera una curva que se ajusta a los puntos de datos y se determina una ecuación logarítmica de segundo grado para la curva. Una vez determinada la ecuación de ajuste de curva, el procesador extrapola una respuesta final del sensor utilizando la ecuación de ajuste de curva. Un valor, tal como la concentración del analito, se calcula entonces utilizando la respuesta final extrapolada.

En aún otro aspecto, un medio de almacenamiento legible por ordenador que incluye instrucciones ejecutables por ordenador para la recepción de señales de datos generadas por un sensor en respuesta a ser expuesto a un analito dentro de una muestra. Una vez que se reciben las señales de datos, se registran puntos de datos asociados con las señales de datos. Se seleccionan una serie de puntos de datos correspondientes a una porción de un intervalo de tiempo de una región cinética a partir de los puntos de datos registrados y luego se convierten en una función logarítmica de la escala de tiempo y se representan gráficamente. Se genera una curva que se ajusta a los puntos de datos y se determina una ecuación logarítmica de segundo grado para la curva. Una vez que se determina la ecuación de ajuste de curva, el procesador extrapola una respuesta final del sensor utilizando la ecuación de ajuste de curva. Un valor, tal como la concentración de analito, se calcula a continuación utilizando la respuesta final extrapolada.

Breve Descripción de los Dibujos

Estas formas de realización y otros aspectos de esta invención resultarán fácilmente evidentes a partir de la siguiente descripción detallada y de los dibujos adjuntos, que están destinados a ilustrar y no a limitar la invención, y en los cuales:

La Figura 1 ilustra un diagrama de bloques a modo de ejemplo de un sistema de medición de la concentración de analito de acuerdo con una forma de realización de la invención;
la Figura 2 muestra un gráfico a modo de ejemplo de la tensión frente al tiempo para datos experimentales generados por un sensor para medir la concentración de glucosa de acuerdo con una forma de realización de la invención;
la Figura 3 muestra un gráfico a modo de ejemplo de la tensión frente a la función logarítmica de tiempo utilizando una porción de los datos experimentales de la Figura 2 de acuerdo con una forma de realización de la invención; y
la Figura 4 es un diagrama de flujo lógico a modo de ejemplo para la predicción de la respuesta final del sensor de acuerdo con una forma de realización de la invención.

Descripción

La presente invención se refiere a tecnologías para aumentar el rendimiento de las muestras, tales como una muestra de fluido corporal, en un analizador automatizado clínico mediante la predicción del tiempo de respuesta final de un sensor para el análisis de un analito en la muestra. De acuerdo con diversas formas de realización descritas en esta memoria, la presente invención describe técnicas para la extrapolación de una respuesta final de un sensor mediante la determinación de una ecuación de ajuste de curva derivada de las señales de datos generadas por el sensor en respuesta a la exposición a una muestra. La ecuación de ajuste de curva es un polinomio logarítmico de segundo grado que tiene una forma general de $s(t) = a(\log(t))^2 + b(\log(t)) + c$, donde a , b , y c son los coeficientes del polinomio que se determinan en base a los puntos de datos convertidos y $s(t)$ es la salida del sensor calculada en un momento t particular. De esta manera, un sistema de análisis de muestras puede que ya no tenga que esperar toda la duración del tiempo de respuesta final del sensor para analizar una muestra y proporcionar una determinación de la concentración del analito medida por el sensor en la muestra. Además de ello, al reducir el tiempo de respuesta del sensor y, por lo tanto, el tiempo de exposición de la muestra, también se reduce el tiempo de recuperación del sensor, que es el tiempo que el sensor tarda en recuperarse, lo que permite un mayor rendimiento.

La presente invención se entenderá más completamente a través de la siguiente descripción, que debe leerse en conjunción con los dibujos adjuntos. En esta descripción, los números iguales refieren a elementos similares dentro de diversas formas de realización de la presente invención.

Con referencia ahora a las figuras, la Figura 1 ilustra un diagrama de bloques de un sistema 102 de medición de la concentración de analito. En particular, un sistema 102 de medición de la concentración de analito puede incluir un procesador 104, una memoria 106 y una aplicación 110 de medición de la concentración de analito almacenada en la memoria 106. La aplicación 110 de medición de la concentración de analito puede estar configurada generalmente para comunicar con uno o más sensores 140A-N, generalmente denominados en lo sucesivo como sensores 140. En diversas formas de realización, los sensores 140 pueden ser sensores electroquímicos que pueden generar

señales voltimétricas o amperométricas en respuesta a la exposición a los analitos. De acuerdo con la invención, un primer sensor 140A es sensible a un primer analito dentro de una muestra, un segundo sensor 140B es sensible a un segundo analito dentro de la muestra y un n-ésimo sensor 140N puede ser sensible a un n-ésimo analito dentro de la muestra, etcétera. Más detalles acerca de los sensores 140 se proporcionan más adelante.

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

La aplicación 110 de medición de la concentración de analito puede generalmente estar configurada para recibir señales de datos generadas por un sensor al ser expuesto a un analito dentro de una muestra, registrar los puntos de datos extraídos de las señales de datos, evaluar los puntos de datos en una función logarítmica de la escala de tiempo, determinar una curva que coincida con los puntos de datos evaluados, determinar una ecuación de ajuste de curva que puede ser utilizada para extrapolar una respuesta final del sensor y estimar con precisión la concentración del analito basándose en la respuesta final extrapolada del sensor.

El módulo 112 de comunicación del sensor puede estar configurado para recibir señales de datos de los sensores 140. En algunas formas de realización, en las que los sensores pueden ser sensores electroquímicos, las señales de datos pueden representar una salida amperométrica que puede ser medida en amperios, o una salida voltimétrica que puede ser medida en voltios. En diversas formas de realización, estas señales de datos pueden variar con el tiempo y típicamente pueden generar un valor de salida que eventualmente se estabiliza con el tiempo. El valor de salida estabilizado puede ser típicamente la respuesta final del sensor. Debe apreciarse que se puede utilizar como un sensor 140 cualquier tipo de sensor que pueda generar una señal de salida de datos en respuesta a la exposición a un analito.

El módulo 114 de registro de puntos de datos está configurado para capturar y registrar puntos de datos de las señales de datos generadas. Los puntos de datos se pueden almacenar en la memoria del sistema 102 de medición de la concentración de analito, o en cualquier otro medio de almacenamiento accesible por la aplicación 110 de medición de la concentración de analito. En diversas formas de realización, el módulo 114 de registro de puntos de datos puede registrar una medición de la señal de datos después de cada n-ésimo período de tiempo fijado. El período de tiempo fijado puede estar predefinido por la aplicación 110 de medición de la concentración de analito. Se debe apreciar que el período de tiempo fijado puede estar definido por las limitaciones tecnológicas de los sistemas existentes y no pretende limitarse a cualquier intervalo particular. Sin embargo, en algunas formas de realización, el período de tiempo fijado puede variar de una milésima de segundo a unos pocos segundos. Alternativamente, el módulo 114 de registro de puntos de datos puede registrar una medición de la señal de datos después de periodos aleatorios o variables de tiempo.

El módulo 116 de selección de puntos de datos está configurado para seleccionar puntos de datos pertinentes de los puntos de datos registrados. El módulo 116 de selección de puntos de datos puede seleccionar puntos de datos que, cuando se representan en una función logarítmica de la escala de tiempo, pueden permitir a la aplicación de medición de la concentración de analito determinar una curva que se ajuste estrechamente a los puntos de datos seleccionados y también dé lugar a la predicción de una respuesta final del sensor que esté dentro de límites aceptables. En diversas formas de realización, los puntos de datos que pueden proporcionar los resultados más exactos pueden ser seleccionados de un intervalo de tiempo que se determina empíricamente y puede variar dependiendo de las características del sensor y del analito.

El módulo 116 de selección de puntos de datos puede seleccionar una serie de puntos de datos correspondientes a un intervalo de tiempo de una región cinética a partir de los puntos de datos registrados. El intervalo de tiempo de la región cinética se refiere a cualquier intervalo de tiempo en el que los puntos de datos están dentro de la región cinética de una respuesta del sensor. Típicamente, la región cinética se produce una primera vez cuando el sensor está expuesto al analito, una segunda vez cuando las señales de datos generadas por el sensor no son sustancialmente similares a la respuesta final del sensor, es decir, antes de que la respuesta del sensor alcance el equilibrio. En otras palabras, una vez que las señales de datos generadas por el sensor se convierten de manera sustancialmente similar a la respuesta final del sensor, las señales de datos están siendo generadas en una región de equilibrio. El módulo 116 de selección de puntos de datos puede seleccionar una serie de puntos de datos correspondientes a una porción de un intervalo de tiempo de una región cinética. En una forma de realización, el intervalo de tiempo puede comenzar unos quince segundos después de que el sensor sea expuesto al analito. Además, el intervalo de tiempo puede terminar unos treinta segundos después de que el sensor sea expuesto al analito. Detalles adicionales sobre qué puntos de datos seleccionar se proporcionan más adelante con respecto a la FIGURA 4.

El módulo 118 de ajuste de curva está configurado para convertir los puntos de datos seleccionados en una función logarítmica de la escala de tiempo, de tal manera que los puntos de datos convertidos pueden ser evaluados en una función logarítmica de la escala de tiempo. El módulo de ajuste de curva puede entonces determinar una curva que coincide estrechamente con los puntos de datos evaluados. El módulo 118 de ajuste de curva puede trazar los puntos de datos seleccionados en una función logarítmica de la escala de tiempo y determinar una curva que coincida estrechamente o se ajuste a los puntos de datos representados. Tras determinar la curva, el módulo de ajuste de curva puede determinar una ecuación de ajuste de curva que corresponde a la curva. La ecuación de la ecuación de ajuste de curva es una ecuación logarítmica de segundo grado que tiene una forma general de $s(t) = a(\log(t))^2 + b(\log(t)) + c$, donde a , b y c son los coeficientes del polinomio que se determinan en base a los puntos de datos convertidos y $s(t)$ es la salida del sensor calculada en un momento t particular. Los valores precisos de a , b , y c , que se determinan empíricamente para cada una de las configuraciones del sensor utilizada, dependen en parte de la concentración del analito, del tamaño de la muestra, de la temperatura, de la geometría de la configuración del aparato del sensor y de otros parámetros.

El módulo 120 de extrapolación puede estar configurado para extrapolar una respuesta final del sensor mediante la resolución de la ecuación de ajuste de curva para un tiempo dentro de la región de equilibrio de la curva. La aplicación 102 de medición de la concentración de analito puede utilizar métodos empíricos para determinar un tiempo que está dentro de la región de equilibrio de la curva y luego almacenar el tiempo de la región de equilibrio determinado como un tiempo predefinido con el que resolver la ecuación de ajuste de curva.

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

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

y

$$R^2 = 1 - (\text{suma}(y_i - f_i)^2) / (\text{suma}((y_i - \text{media}(y_i))^2))$$

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

Se debe apreciar que por medio de la presente descripción, el tiempo de exposición de la muestra se reduce a medida que se reduce el tiempo de respuesta del sensor. Como resultado del tiempo de exposición de la muestra reducido, los sensores y, en particular, los sensores enzimáticos, incluyendo pero no limitados a los sensores para medir glucosa y lactato, pueden tener tiempos de recuperación del sensor acortados. Debido a que los sensores pueden recuperar más rápidamente, puede lograrse un mayor rendimiento.

EJEMPLIFICACIÓN

El módulo 124 de informe de la concentración de analito determina la concentración del analito dentro de la muestra utilizando la respuesta final calculada e informa sobre la concentración del analito con una marca si el módulo 122 de validación determina que el CV y el R^2 no están dentro de los límites aceptables. Por el contrario, si el CV y el R^2 están dentro de los límites aceptables, entonces el módulo 124 de informe de la concentración de analito puede informar la concentración del analito sin una marca. Los analitos que se pueden medir de acuerdo con el método de la invención incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, hematocrito, la concentración de iones de calcio, potasio, cloruro, sodio, glucosa, lactato, creatinina, creatina, urea, la presión parcial de O_2 y/o CO_2 , o cualquier otro analito para el que exista un sensor. En diversas formas de realización, la señal puede ser un bit de datos que se puede representar visualmente como una marca, un símbolo o auditivamente, como un pitido, un tono o en cualquier otra manifestación que pueda indicar a un usuario que bien el CV o el R^2 no están dentro de límites aceptables.

Con referencia ahora a la Figura 2, se muestra un gráfico a modo de ejemplo de la tensión frente al tiempo para los datos experimentales generados por un sensor para medir la concentración de glucosa. En particular, el gráfico muestra una serie de puntos de datos 202A-N que son capturados a partir de una señal de datos generada por el sensor 140. Los puntos de datos indican un valor de salida, tal como una tensión, corriente o carga. En diversas formas de realización, los puntos de datos de la señal generada pueden registrarse a lo largo del tiempo y representarse en función del tiempo. El gráfico que se muestra en la Figura 2 se genera mediante el trazado de los puntos de datos registrados 202A-N frente al tiempo. En la presente forma de realización, los puntos de datos se registran cada segundo. Sin embargo, en diversas formas de realización, los puntos de datos pueden ser registrados en intervalos de tiempo que son menos o más de un segundo.

Se debe apreciar que mediante el registro de los puntos de datos en intervalos de tiempo de menos de un segundo, se generan más datos, lo que puede permitir una representación más precisa, pero también puede utilizar recursos de computación adicionales, lo cual puede ser indeseable, dependiendo de los recursos del sistema. Alternativamente, los puntos de datos que se registran a intervalos de tiempo sustancialmente superiores a un segundo pueden proporcionar una representación menos precisa. En cualquier caso, la duración de los intervalos de

tiempo entre los puntos de datos es una opción de implementación que puede determinarse en base a diversos factores, tales como el tiempo de respuesta final del sensor, las limitaciones con respecto a los recursos informáticos, la naturaleza del sensor y del analito y similares.

Haciendo referencia ahora a la Figura 3, se muestra un gráfico a modo de ejemplo de la tensión frente a una función logarítmica de tiempo utilizando una parte de los datos de glucosa experimentales de la Figura 2. Como se describió anteriormente, una vez que se registran los puntos de datos correspondientes a las señales de datos recibidas desde el sensor, el módulo 114 de selección de puntos de datos puede seleccionar puntos de datos pertinentes de los puntos de datos registrados. Los puntos de datos seleccionados pueden entonces ser convertidos a una escala logarítmica, tal como la base 10 o el logaritmo neperiano. Tras convertir los puntos de datos a la escala logarítmica, los puntos de datos 302A-N convertidos se trazan como valores de la tensión frente a la función logarítmica de tiempo.

Como se muestra en la Figura 3, una vez que los puntos de datos convertidos se trazan en la tensión frente a la función logarítmica de la escala de tiempo, se puede mostrar el gráfico 300. Esto permite que el módulo 118 de ajuste de curva determine una curva 306 que coincida estrechamente con los puntos de datos 302A-N convertidos. Entonces, el módulo 118 de ajuste de curva puede determinar una ecuación de ajuste de curva en base a la curva 306 que es más simple que las ecuaciones de ajuste de curva existentes utilizadas en las tecnologías de sensores. Las ecuaciones de ajuste de curva existentes requieren encontrar raíces de ecuaciones no lineales, mientras que las técnicas descritas en esta memoria no requieren encontrar tales raíces. Encontrar raíces de ecuaciones no lineales es computacionalmente costoso y cuando se trata de sistemas que tienen altos rendimientos, la gravedad del problema se hace aún más evidente. Como resultado de ello, mediante la utilización de ecuaciones de ajuste de curva que no requieren encontrar raíces de ecuaciones no lineales, el sistema 102 de medición de la concentración de analito requiere menos recursos computacionales que los sistemas existentes. Esto se traduce en diversas ventajas frente a los sistemas existentes, incluyendo pero no limitado a rendimientos incrementados, costes de fabricación reducidos y una huella física y de energía más pequeña. Además, debe apreciarse que el paso de visualización puede no ser necesario, ya que la ecuación de ajuste de curva puede ser determinada sin tener que representar los puntos de datos ni dibujar una curva que se ajuste a los puntos de datos.

De acuerdo con diversas formas de realización, la ecuación de ajuste de curva es una ecuación logarítmica de segundo grado que tiene una forma general de

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

donde a, b, y c son los coeficientes del polinomio que se determinan en base a los puntos de datos convertidos y s(t) es la salida del sensor calculada en un momento t particular. Los valores precisos de a, b, y c que se determinan experimentalmente para cada una de las configuraciones de sensor utilizada, dependen en parte de la concentración del analito, del tamaño de la muestra, de la temperatura, de la geometría de la configuración del transductor del sensor y de otros parámetros. Una vez que los valores de a, b, y c se han determinado para una configuración del sensor, la ecuación de ajuste de curva puede ser utilizada para estimar rápidamente la concentración del analito en la muestra. De acuerdo con la invención, no hay necesidad de esperar a que el sensor proporcione su lectura final para determinar la concentración de analito.

Se debe apreciar que la selección de los puntos de datos a ser convertidos juega un papel importante en la determinación de la precisión de la ecuación de ajuste de curva. Aunque la sabiduría convencional sugiere que cuanto mayor sea el número de puntos de datos utilizados para determinar el ajuste de la curva, tanto mejor.

La presente invención da a conocer que esta sabiduría no es necesariamente cierta. Más bien, el intervalo del que se seleccionan los puntos de datos puede incluso desempeñar un papel más importante. En diversas formas de realización, los puntos de datos seleccionados para ser convertidos en la función logarítmica de la escala de tiempo eran puntos de datos generados entre 15-30 segundos después de que el analito se expuso por primera vez al sensor. En otras formas de realización, los puntos de datos utilizados eran entre 15-35 segundos después de que el analito se expusiera por primera vez al sensor sin mejoras significativas en la precisión. Del mismo modo, se utilizaron puntos de datos entre 10-25 segundos después de que el analito se expusiera por primera vez al sensor, pero produjeron algunos resultados que no eran suficientemente precisos. Se debe apreciar que, los puntos de datos seleccionados pueden variar según el tipo de sensor y de analito, el tiempo de respuesta final, entre otros factores. En diversas formas de realización, el intervalo de tiempo para la selección de los puntos de datos se puede determinar a través de métodos empíricos.

Como se describió anteriormente, el valor de la respuesta final del sensor puede ser calculado resolviendo la ecuación para un tiempo que está dentro de la región de equilibrio de la curva de respuesta del sensor. Una vez se calcula el valor final relativo al analito utilizando la ecuación de ajuste de curva, el valor de respuesta final es convertido en un valor correspondiente a la concentración del analito, utilizando, por ejemplo, un método que comprende un valor de calibración (p. ej., una parte, un punto de calibración, un valor de una diferencia, etc.).

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

A partir de la operación 402, la rutina 400 prosigue a la operación 404, donde el sensor 140 genera una o más señales de datos en respuesta a la exposición al analito. En diversas formas de realización, las señales de datos pueden estar en forma de una tensión, corriente, carga o cualquier otro tipo de salida medible. Estas señales de datos son generadas continuamente por el sensor 140 mientras es expuesto al analito.

A partir de la operación 404, la rutina 400 prosigue a la operación 406, donde el módulo 114 de registro de puntos de datos puede registrar los puntos de datos de las señales de datos. La granularidad con la que se registran estos puntos de datos puede ser determinada por el tipo de sensor, la cantidad de analito, el tamaño de la muestra, la temperatura, entre otros factores. En una forma de realización, las señales de datos se registran cada segundo. Sin embargo, se debe apreciar que la frecuencia con la que se registran estos puntos de datos puede ser mayor o menor que un punto de datos por segundo. Los puntos de datos pueden estar almacenados dentro de la memoria del sistema 102 de medición de la concentración de analito, o pueden estar almacenados remotamente en una ubicación que es accesible por la aplicación 110 de medición de la concentración de analito.

A partir de la operación 406, la rutina 400 prosigue a la operación 408, donde el módulo 116 de selección de puntos de datos selecciona una parte de los puntos de datos registrados por el módulo 114 de registro de punto de datos. En diversas formas de realización, el módulo 116 de selección de puntos de datos puede seleccionar puntos de datos que, cuando se representan, pueden ayudar a determinar una curva que tiene una ecuación que, cuando se extrapola a un tiempo en el futuro, genera un resultado que se aproxima al resultado real del sensor 140. En diversas formas de realización, el módulo 116 de selección de puntos de datos puede seleccionar cualquier número de puntos de datos. Hay un equilibrio compensatorio que el módulo 116 de selección de puntos de datos tiene que tener en cuenta al seleccionar los puntos de datos. La selección de demasiados puntos de datos también puede aumentar el número de valores atípicos, que puede afectar negativamente a la precisión de la curva que está siendo ajustada, así como la selección de puntos de datos que están demasiado lejos en el tiempo puede retrasar el tiempo en el que el sistema 102 de medición de la concentración de analito puede determinar la concentración de analito. En particular, la selección de los primeros pocos puntos de datos que se registran puede provocar que el sistema de medición de la concentración de analito produzca resultados imprecisos. Esto es debido a que los sensores 140, cuando se exponen inicialmente al analito, pueden generar señales de ruido, entre otras afectaciones indeseables. En consecuencia, basado en métodos empíricos, los puntos de datos seleccionados de la región cinética, pero después de la respuesta inicial del sensor 140, pueden generar los resultados más precisos, mientras que equilibran la necesidad de determinar la concentración de analito en el menor tiempo, sin comprometer significativamente la precisión.

A partir de la operación 408, la rutina 400 prosigue a la operación 410, donde el módulo 118 de ajuste de curva convierte los puntos de datos seleccionados que tienen un valor de salida correspondiente a un tiempo particular en una unidad de función logarítmica de tiempo. En diversas formas de realización, la base de la escala logarítmica puede ser de la base 10 o el logaritmo neperiano ($\ln e$). Al hacer esto, una curva generada por los puntos de datos representados convertidos, puede ser más precisa y utiliza menos puntos de datos que ecuaciones de ajuste de curvas existentes.

A partir de la operación 410, la rutina 400 prosigue a la operación 412, donde el módulo 118 de ajuste de curva puede representar los puntos de datos convertidos en un gráfico. En diversas formas de realización, el eje Y es un valor de salida recopilado de la señal de datos generada por el sensor 140, y el eje X es una función logarítmica de tiempo. A partir de la operación 412, la rutina 400 prosigue a la operación 414, donde el módulo 118 de ajuste de curva puede determinar una ecuación de ajuste de curva para el gráfico representado. En diversas formas de realización, el módulo 118 de ajuste de curva puede determinar una ecuación de ajuste de curva que es un polinomio logarítmico de segundo grado que tiene la forma $s(t) = a(\log(t))^2 + b(\log(t)) + c$, donde a , b y c son los coeficientes del polinomio que se determinan en base a los puntos de datos convertidos y $s(t)$ es la salida del sensor calculada en un momento t particular. Los valores precisos de a , b , y c , que se determinan experimentalmente para cada una de las configuraciones de sensor utilizada, dependen en parte de la concentración del analito, del tamaño de la muestra, de la temperatura, de la geometría de la configuración y de otros parámetros. Se debe apreciar que el módulo de ajuste de curva puede no representar necesariamente los puntos de datos para determinar una curva que se ajusta a los puntos de datos. En algunas formas de realización, el módulo 118 de ajuste de curva puede ser capaz de determinar una curva que se ajusta a los puntos de datos, sin tener que representar los puntos de datos. Se puede utilizar un software comercialmente disponible de ajuste de curvas para determinar una curva y una ecuación correspondiente que se ajusta a los puntos de datos seleccionados.

A partir de la operación 414, la rutina 400 prosigue a la operación 416, donde el módulo 120 de extrapolación extrapola la respuesta final calculada del sensor 140 mediante la resolución de la ecuación de ajuste de curva para un tiempo que cae dentro de la región de equilibrio. Desde la operación 416, la rutina 400 prosigue a la operación 418, donde el módulo 122 de validación valida la respuesta final para precisión. De acuerdo con algunas formas de

realización, el proceso de validación incluye determinar el coeficiente de variación (CV) y el coeficiente de determinación (R^2) utilizando las fórmulas de CV y R^2 que se presentan anteriormente.

5 A partir de la operación 418, la rutina 400 prosigue a la operación 420, donde el módulo de validación determina si el CV y el R^2 están dentro de los límites aceptables predefinidos por el sistema 102 de medición de la concentración de analito. En diversas formas de realización, estos límites pueden permitir que el CV y el R^2 caigan dentro de un intervalo aceptable, lo cual puede ser conocido por aquellas personas que tienen una experiencia ordinaria en la técnica. En una forma de realización, los límites pueden permitir que el R^2 caiga entre 0,98 y 1. El coeficiente de determinación (R^2) indica lo bien que se ajustan los datos y la función de ajuste de la curva. Cuando más cerca del
10 valor de R^2 , mejor se ajusta.

Si en la operación 420, el módulo 122 de validación determina que o bien el CV, el R^2 , o tanto el CV como el R^2 no están dentro del límite aceptable, la rutina 400 prosigue a la operación 422, donde el módulo 124 de informe de la concentración de analito determina la concentración del analito utilizando la respuesta final extrapolada e informa de la
15 la concentración del analito con una marca que indica que el resultado no cae dentro de los límites aceptables.

Sin embargo, si en la operación 420 el módulo 122 de validación determina que tanto el CV como el R^2 están dentro del límite aceptable, la rutina 400 prosigue a la operación 424, donde el módulo 124 de informe de la concentración de analito determina la concentración del analito utilizando la respuesta final extrapolada e informa de la
20 concentración del analito sin una marca. Desde la operación 422 y 424 la rutina 400 termina en la operación 426.

De acuerdo con diversas formas de realización, puede ser deseable proporcionar un sistema para la calibración de los sensores 140. Un sistema de auto-calibración para la medición de la concentración de analito se puede utilizar para corregir imprecisiones en la fabricación del sensor, reduciendo así el tiempo y el costo de la producción.
25 Además, el sistema de auto-calibración puede ser utilizado para compensar pequeñas magnitudes de ruido generadas por el sensor o de otros componentes del sistema 102 de medición de la concentración de analito.

De acuerdo con diversas formas de realización, la descripción presentada en esta memoria puede ser utilizada para reducir el tiempo para determinar un tiempo de respuesta importante de sensores electroquímicos. En alguna formas
30 de realización, se pueden utilizar sensores electroquímicos en un entorno de control de difusión de la respuesta, tales como para calcular niveles de la concentración de pO_2 , pCO_2 , glucosa y lactato. Además, la metodología también puede ser utilizada para la detección final de electrodos selectivos de iones tales como Na, K, Cl y Ca. Sin embargo, tales sensores presentan típicamente respuestas rápidas y, por lo tanto, una predicción de respuesta final del sensor puede no ser necesaria.
35

REIVINDICACIONES

1. Un sistema para aumentar el rendimiento de las muestras, que comprende:

- 5 más de un sensor (140), en donde cada uno de los sensores es sensible a diferentes analitos y cada uno de los sensores está configurado para generar señales de datos en respuesta a ser expuestos a ese analito dentro de una muestra; y un procesador (104) configurado, para cada uno de los sensores, para:
- 10 registrar puntos de datos asociados con las señales de datos para cada uno de dichos sensores, seleccionar una serie de puntos de datos correspondientes a una parte de un intervalo de tiempo de la región cinética a partir de los puntos de datos registrados para cada uno de dichos sensores, convertir los puntos de datos seleccionados a partir de los correspondientes a una parte de un intervalo de tiempo de la región cinética para que correspondan a una escala de tiempo logarítmica, evaluar los puntos de datos convertidos para cada uno de dichos sensores,
- 15 determinar una curva para cada uno de dichos sensores que se ajuste a los puntos de datos seleccionados evaluados, para cada uno de dichos sensores, determinar una ecuación de ajuste de curva que corresponda a la curva, en donde la ecuación de ajuste de curva es de la forma $s(t) = a * (\log(t))^2 + b * \log(t) + c$, en donde t representa el tiempo, $s(t)$ representa los puntos de datos en el momento t , y a , b , y c son parámetros de ajuste para un polinomio de segundo orden y se determinan en base a la respuesta inicial del sensor;
- 20 extrapolar una respuesta final de cada uno de dichos sensores (140) utilizando la ecuación de ajuste de curva, y calcular, utilizando la respuesta final extrapolada, un valor para cada uno de dichos sensores correspondiente al analito, aumentando con ello dicho rendimiento de las muestras.
- 25

2. Un método para aumentar el rendimiento de muestras, el método que comprende:

- 30 proporcionar más de un sensor (140), en donde cada uno de los sensores es sensible a diferentes analitos y está configurado para generar señales de datos en respuesta a ser expuesto a ese analito dentro de una muestra; y configurar un procesador (104), para cada uno de los sensores, para:
- 35 registrar puntos de datos asociados con las señales de datos para cada uno de dichos sensores, seleccionar una serie de puntos de datos correspondientes a un intervalo de tiempo de la región cinética a partir de los puntos de datos registrados para cada uno de dichos sensores, convertir los puntos de datos seleccionados correspondientes a un intervalo de tiempo de la región cinética, para corresponder a una escala de tiempo logarítmica, evaluar los puntos de datos convertidos para cada uno de dichos sensores,
- 40 determinar una curva para cada uno de dichos sensores que se ajuste a los puntos de datos seleccionados evaluados,
- para cada uno de dichos sensores, determinar una ecuación de ajuste de curva correspondiente a la curva, en donde la ecuación de ajuste de curva es de la forma $s(t) = a * (\log(t))^2 + b * \log(t) + c$, en donde t representa el tiempo, $s(t)$ representa los puntos de datos en el momento t , y a , b y c son parámetros de ajuste para un polinomio de segundo orden y se determinan en base a la respuesta inicial del sensor:
- 45
- extrapolar una respuesta final de cada uno de dichos sensores (140) utilizando una ecuación de ajuste de curva y calcular, utilizando las respuestas finales extrapoladas, un valor para cada uno de dichos sensores que corresponde al analito, aumentando así dicho rendimiento de las muestras.
- 50

3. Un medio de almacenamiento legible por ordenador que tiene instrucciones ejecutables por ordenador almacenadas en el mismo que, cuando se ejecuta por un ordenador, hacen que el ordenador:

- 55 reciba señales de datos de más de un sensor (140), en donde cada uno de los sensores es sensible a diferentes analitos (140) y las señales de datos son generadas en respuesta exponer dicho sensor a un analito dentro de una muestra;
- seleccione una serie de puntos de datos asociados con las señales de datos correspondientes a un intervalo de tiempo de la región cinética;
- 60 convierta la serie de puntos de datos a una escala de tiempo logarítmica;
- para cada uno de dichos sensores, determine una curva definida por una ecuación cuadrática de segundo orden que ajusta la serie de puntos de datos recibidos del sensor (140), en donde la ecuación de ajuste de curva es de la forma $s(t) = a * (\log(t))^2 + b * \log(t) + c$, donde t representa el tiempo y a , b , y c son parámetros de ajuste para un polinomio de segundo orden y se determinan en base a la respuesta inicial del sensor;
- 65 extrapole una respuesta final de cada uno de dichos sensores (140) utilizando la curva; y

calcule, utilizando las respuestas finales extrapoladas, un valor para cada uno de dichos sensores correspondiente al analito.

4. Un sistema, un método o un medio de almacenamiento legible por ordenador de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde los puntos de datos se registran a intervalos iguales.

5. Un sistema, un método o un medio de almacenamiento legible por ordenador de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el intervalo de tiempo de la región cinética se extiende desde una primera vez, cuando cada uno de dichos sensores (140) se expone por primera vez al analito, a una segunda vez, cuando las señales de datos generadas por cada uno de dichos sensores (140) son sustancialmente similares a una respuesta final real de cada uno de dichos sensores (140).

6. Un sistema, un método o un medio de almacenamiento legible por ordenador de acuerdo con la reivindicación 5, en donde el intervalo de tiempo de la región cinética comienza aproximadamente quince segundos después de que cada uno de dichos sensores (140) se expone al analito.

7. Un sistema, un método o un medio de almacenamiento legible por ordenador de acuerdo con la reivindicación 5 o 6, en donde el intervalo de tiempo de la región cinética comienza aproximadamente treinta segundos después de que cada uno de dichos sensores (140) se expone al analito.

8. Un sistema, un método o un medio de almacenamiento legible por ordenador de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde cada uno de dichos sensores (140) está configurado para tener una respuesta controlada de difusión.

9. Un sistema, un método o un medio de almacenamiento legible por ordenador de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la extrapolación de una respuesta final de cada uno de dichos sensores (140) utilizando la ecuación de ajuste de curva, comprende resolver la ecuación de ajuste de curva para un tiempo cuando entonces las señales de datos generadas por cada uno de dichos sensores (140) son sustancialmente similares a una respuesta final real de cada uno de dichos sensores (140).

10. Un sistema, un método o un medio de almacenamiento legible por ordenador de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que además comprende:

determinar una concentración del analito utilizando las respuestas finales calculadas; y presentando la concentración determinada de los analitos.

11. Un sistema o un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el procesador (104) está además configurado para validar el valor calculado correspondiente al analito o un medio de almacenamiento legible por ordenador de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores que además comprende instrucciones ejecutables en el mismo, que cuando se ejecutan por un ordenador hacen que éste valide el valor calculado correspondiente al analito.

12. Un sistema, un método o un medio de almacenamiento legible por ordenador de acuerdo con la reivindicación 11, en donde el procesador (104) está además configurado para validar el valor calculado correspondiente al analito:

determinando un coeficiente de variación;
determinando un coeficiente de determinación; y
determinando si el coeficiente de variación y el coeficiente de determinación determinados están dentro de límites aceptables, o un medio de almacenamiento legible por ordenador de acuerdo con la reivindicación 11 que comprende además instrucciones ejecutables en el mismo,

que cuando se ejecutan por el ordenador hacen que éste valide el valor calculado correspondiente a la concentración del analito:

determinando un coeficiente de variación;
determinando un coeficiente de determinación; y
determinando si el coeficiente de variación y el coeficiente de determinación determinados están dentro de límites aceptables.

13. Un sistema, un método o un medio de almacenamiento legible por ordenador de acuerdo con la reivindicación 12, en donde el procesador (104) está además configurado para:

determinar una concentración de los analitos utilizando la respuesta final calculada; y
tras determinar que el coeficiente de variación y el coeficiente de determinación determinados están dentro de límites aceptables, presentar la concentración determinada del analito sin una marca; y

tras determinar que al menos uno del coeficiente de variación y del coeficiente de determinación no ésta dentro de límites aceptables, presentar la concentración determinada del analito con una marca.

- 5 14. Un sistema, un método o un medio de almacenamiento legible por ordenador de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde los sensores son sensibles a niveles de hematocrito, la concentración de iones calcio, potasio, cloruro, sodio, glucosa, lactato, creatinina, creatina, urea, la presión parcial de O₂ y/o la presión parcial de CO₂.

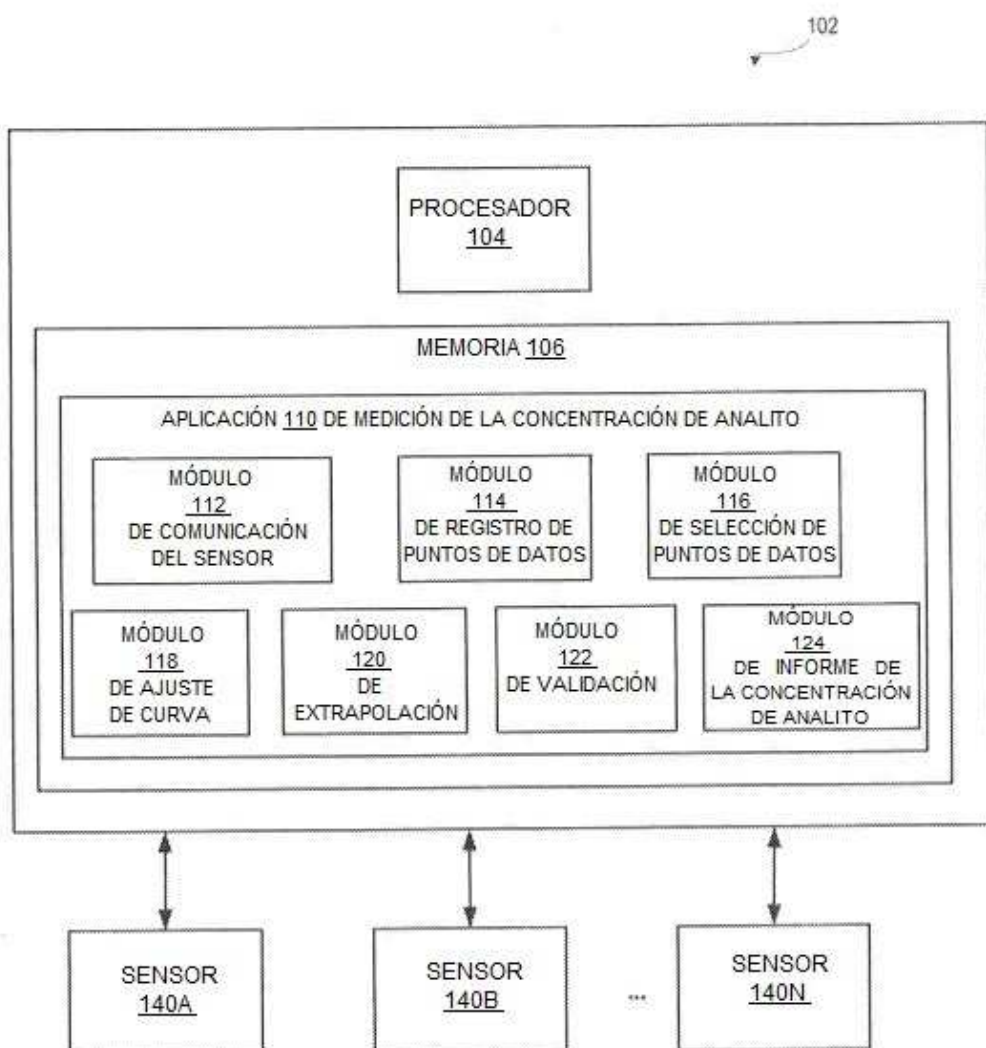


Figura 1

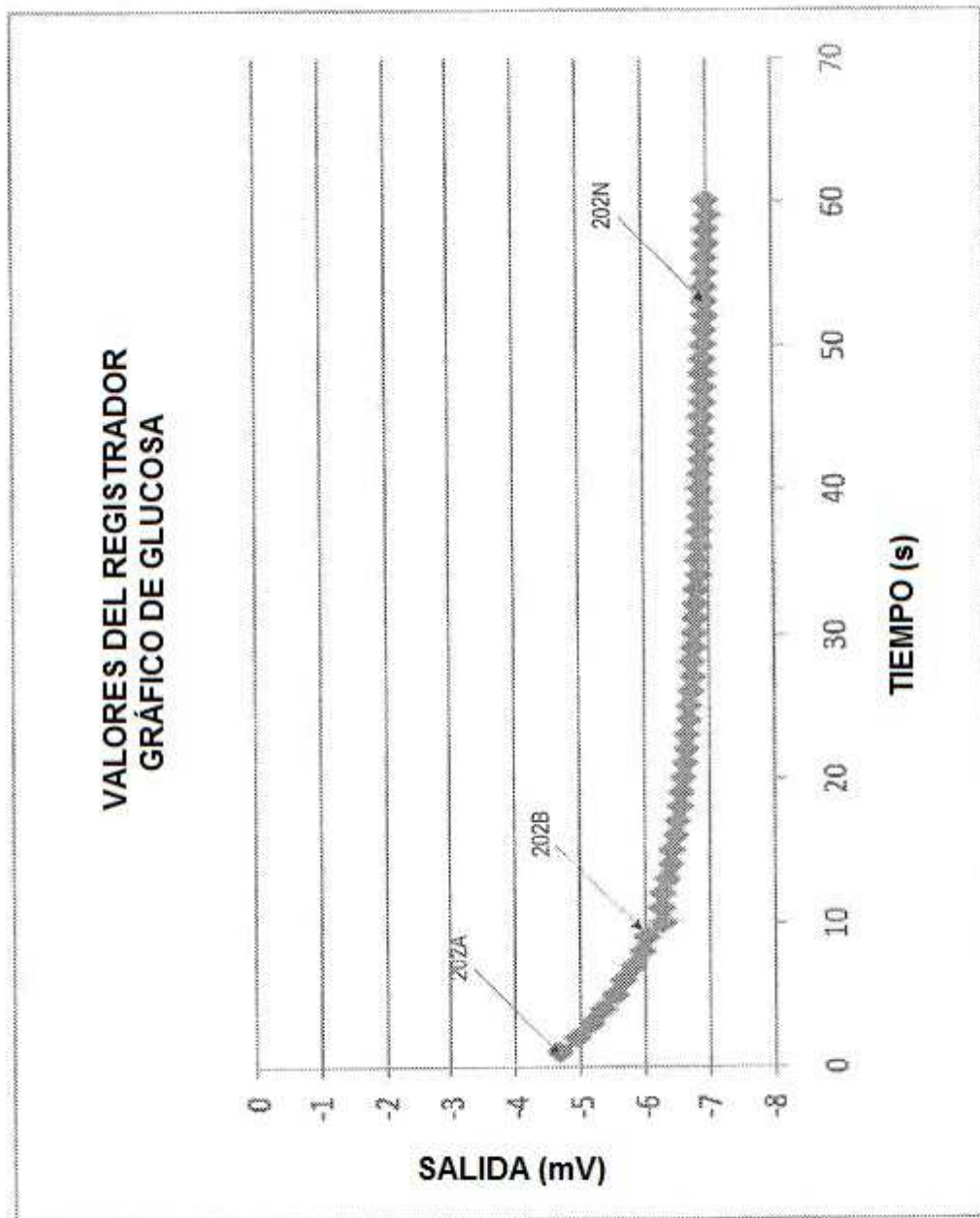


Figura 2

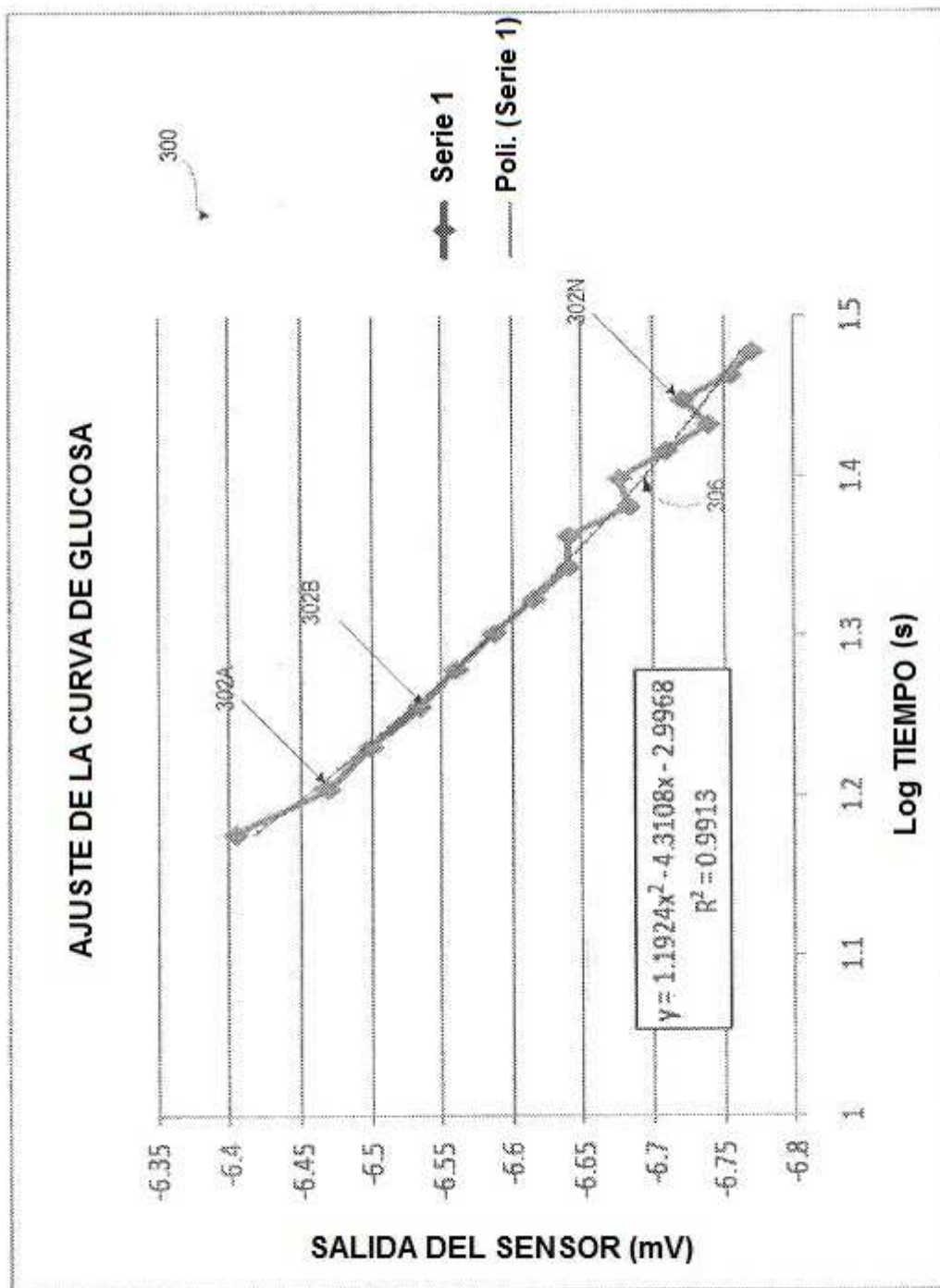


Figura 3

