

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 697 000**

51 Int. Cl.:

G01N 33/487 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.12.2008 PCT/US2008/085768**

87 Fecha y número de publicación internacional: **03.09.2009 WO09108239**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.12.2008 E 08872877 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.08.2018 EP 2223104**

54 Título: **Compensación basada en pendiente**

30 Prioridad:
10.12.2007 US 12716

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
21.01.2019

73 Titular/es:
**ASCENSIA DIABETES CARE HOLDINGS AG
(100.0%)
Peter-Merian Strasse 90
4052 Basel, CH**

72 Inventor/es:
WU, HUAN-PING

74 Agente/Representante:
LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 697 000 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

Compensación basada en pendiente

5 Referencia a solicitudes relacionadas

Esta solicitud reivindica el beneficio de la solicitud provisional estadounidense n.º 61/012.716 titulada "Slope-Based Compensation", presentada el 10 de diciembre de 2007.

10 Antecedentes

Los sistemas de biosensor proporcionan un análisis de un fluido biológico, tal como sangre entera, suero, plasma, orina, saliva, fluido intersticial o fluido intracelular. Normalmente, los sistemas incluyen un dispositivo de medición que analiza una muestra que reside en una tira sensora. La muestra está generalmente en forma líquida y además de ser un fluido biológico, puede ser el derivado de un fluido biológico, tal como un extracto, una dilución, un filtrado o un precipitado reconstituido. El análisis realizado por el sistema de biosensor determina la presencia y/o concentración de uno o más analitos, tales como alcohol, glucosa, ácido úrico, lactato, colesterol, bilirrubina, ácidos grasos libres, triglicéridos, proteínas, cetonas, fenilalanina o enzimas, en el fluido biológico. El análisis puede ser útil en el diagnóstico y tratamiento de las anomalías fisiológicas. Por ejemplo, una persona diabética puede utilizar un sistema de biosensor para determinar el nivel de glucosa en sangre entera para realizar ajustes en la dieta y/o medicación.

Los sistemas de biosensor pueden estar diseñados para analizar uno o más analitos y pueden utilizar diferentes volúmenes de fluidos biológicos. Algunos sistemas pueden analizar una sola gota de sangre entera, por ejemplo de entre 0,25 y 15 microlitros (μl) en volumen. Los sistemas de biosensor pueden implementarse mediante dispositivos de medición de sobremesa, portátiles y similares. Los dispositivos de medición portátiles pueden ser manuales y permitir la identificación y/o la cuantificación de uno o más analitos en una muestra. Ejemplos de sistemas de medición portátiles incluyen los medidores Ascensia® Breeze® y Elite® de Bayer HealthCare en Tarrytown, Nueva York, mientras que ejemplos de sistemas de medición de sobremesa incluyen la estación de trabajo electroquímica disponible por CH Instruments en Austin, Texas.

Los sistemas de biosensor pueden usar procedimientos ópticos y/o electroquímicos para analizar el fluido biológico. En algunos sistemas ópticos, la concentración de analito se determina midiendo luz que ha interactuado con o se ha absorbido por una especie que puede identificarse mediante luz, tal como el analito o una reacción o producto formados a partir de un indicador químico que reacciona con el analito. En otros sistemas ópticos, un indicador químico fluoresce o emite luz en respuesta al analito cuando se ilumina mediante un haz de excitación. La luz puede convertirse en una señal de salida eléctrica, tal como corriente o potencial, que puede procesarse de manera similar a la señal de salida de un procedimiento electroquímico. En cualquier sistema óptico, el sistema mide y correlaciona la luz con la concentración de analito de la muestra.

En sistemas ópticos de absorción de luz, el indicador químico produce un producto de reacción que absorbe luz. Puede usarse un indicador químico, tal como tetrazolio, junto con una enzima, tal como diaforasa. El tetrazolio forma habitualmente formazán (un cromógeno) en respuesta a la reacción redox del analito. Un haz de entrada incidente procedente de una fuente de luz es dirigido hacia la muestra. La fuente de luz puede ser un láser, un diodo emisor de luz o similares. El haz incidente puede tener una longitud de onda seleccionada para su absorción por el producto de reacción. A medida que el haz incidente pasa a través de la muestra, el producto de reacción absorbe una parte del haz incidente, atenuando o reduciendo así la intensidad del haz incidente. El haz incidente puede reflejarse desde o transmitirse a través de la muestra a un detector. El detector recoge y mide el haz incidente atenuado (señal de salida). La cantidad de luz atenuada por el producto de reacción es una indicación de la concentración de analito en la muestra.

En sistemas ópticos generados por luz, el detector químico fluoresce o emite luz en respuesta a la reacción redox del analito. Un detector recoge y mide la luz generada (señal de salida). La cantidad de luz producida por el indicador químico es una indicación de la concentración de analito en la muestra.

En sistemas de biosensor electroquímicos, la concentración de analito se determina a partir de una señal eléctrica generada por una reacción de oxidación/reducción o redox del analito o una especie sensible al analito cuando se aplica una señal de entrada a la muestra. La señal de entrada puede ser un potencial o una corriente y puede ser constante, variable o una combinación de los mismos, tal como cuando se aplica una señal de CA con un desfase de señal de CC. La señal de entrada puede aplicarse como pulso individual o en múltiples pulsos, secuencias o ciclos. Una enzima o especie similar puede añadirse a la muestra para potenciar la transferencia de electrones desde una primera especie a una segunda especie durante la reacción redox. La enzima o especie similar puede reaccionar con un único analito, proporcionando así especificidad a una parte de la señal de salida generada. Puede usarse un mediador para mantener el estado de oxidación de la enzima.

Los sistemas de biosensor electroquímicos incluyen habitualmente un dispositivo de medición que tiene contactos

eléctricos que se conectan con los conductores eléctricos de la tira sensora. Los conductores pueden estar hechos de materiales conductores, tales como metales sólidos, pastas de metal, carbono conductor, pastas de carbono conductor, polímeros conductores y similares. Los conductores eléctricos se conectan normalmente a electrodos de trabajo, contraelectrodos, electrodos de referencia y/u otros electrodos que se adentran en un depósito de muestra.

5 Uno o más conductores eléctricos también pueden adentrarse en el depósito de muestra para proporcionar una funcionalidad no proporcionada por los electrodos.

El dispositivo de medición aplica una señal de entrada a través de los contactos eléctricos a los conductores eléctricos de la tira sensora. Los conductores eléctricos transportan la señal de entrada a través de los electrodos a la muestra presente en el depósito de muestra. La reacción redox del analito genera una señal de salida eléctrica en respuesta a la señal de entrada. La señal de salida eléctrica de la tira puede ser una corriente (generada mediante amperometría o voltametría), un potencial (generado mediante potenciometría/galvanometría) o una carga acumulada (generada mediante coulombimetría). El dispositivo de medición puede tener la capacidad de procesamiento para medir y correlacionar la señal de salida con la presencia y/o la concentración de uno o más analitos en el fluido biológico.

10

15

En coulombimetría, se aplica un potencial a la muestra para oxidar o reducir exhaustivamente el analito. Un sistema de biosensor que usa coulombimetría se describe en la patente estadounidense n.º 6.120.676. En amperometría, se aplica una señal eléctrica de potencial constante (voltaje) a los conductores eléctricos de la tira sensora, mientras que la señal de salida medida es una corriente. Sistemas de biosensor que usan amperometría se describen en las patentes estadounidenses n.ºs 5.620.579, 5.653.863, 6.153.069 y 6.413.411. En voltametría, se aplica un potencial variable a una muestra de fluido biológico. En amperometría controlada y voltametría controlada, se usan entradas pulsadas tal como se describe en los documentos WO 2007/013915 y WO 2007/040913, respectivamente.

20

En muchos sistemas de biosensor, la tira sensora puede estar adaptada para su uso fuera, dentro o parcialmente dentro de un organismo vivo. Cuando se usa fuera de un organismo vivo, una muestra del fluido biológico puede introducirse en un depósito de muestra en la tira sensora. La tira sensora puede colocarse en el dispositivo de medición antes de, después de o durante la introducción de la muestra para su análisis. Cuando está dentro o parcialmente dentro de un organismo vivo, la tira sensora puede estar sumergida de manera continua en la muestra o la muestra puede introducirse de manera intermitente en la tira. La tira sensora puede incluir un depósito que aísla parcialmente un volumen de la muestra o puede estar abierta a la muestra. Cuando está abierta, la tira puede adoptar la forma de una fibra u otra estructura que se pone en contacto con el fluido biológico. De manera similar, la muestra puede fluir de manera continua a través de la tira, tal como para una monitorización continua, o interrumpirse, tal como para una monitorización intermitente, para su análisis.

25

30

35

El rendimiento de medición de un sistema de biosensor se define en lo que respecta a la exactitud y/o precisión. Los aumentos de la exactitud y/o precisión proporcionan una mejora en el rendimiento de medición, una reducción del sesgo, del sistema. La exactitud puede expresarse en lo que respecta al sesgo de lectura de analito del sistema sensor en comparación con una lectura de analito de referencia, donde mayores valores de sesgo representan una menor exactitud. La precisión puede expresarse en lo que respecta al margen de error o varianza del sesgo entre múltiples lecturas de analito en relación con un promedio. El sesgo es la diferencia entre uno o más valores determinados a partir del sistema de biosensor y uno o más valores de referencia aceptados para la concentración de analito en el fluido biológico. Por lo tanto, uno o más errores en el análisis medido dan como resultado el sesgo de la concentración de analito determinada de un sistema de biosensor. El sesgo puede expresarse en términos de "sesgo absoluto" o "sesgo porcentual". El sesgo absoluto puede expresarse en las unidades de la medición, tal como mg/dl, mientras que el sesgo porcentual puede expresarse como un porcentaje del valor de sesgo absoluto con respecto al valor de referencia. Pueden obtenerse valores de referencia aceptados con un instrumento de referencia, tal como el instrumento YSI 2300 STAT PLUS™ disponible por YSI Inc., Yellow Springs, Ohio.

40

45

Los sistemas de biosensor pueden proporcionar una señal de salida durante el análisis del fluido biológico que incluye uno o múltiples errores. Estos errores pueden reflejarse en una señal de salida anómala, tal como cuando una o más partes o toda la señal de salida no responden o responden de manera inapropiada a la concentración de analito de la muestra. Estos errores pueden originarse en una o más contribuciones, tales como las características físicas de la muestra, los aspectos medioambientales de la muestra, las condiciones de funcionamiento del sistema, sustancias interferentes y similares. Las características físicas de la muestra incluyen concentración de hematocrito (glóbulos rojos) y similares. Los aspectos medioambientales de la muestra incluyen temperatura y similares. Las condiciones de funcionamiento del sistema incluyen condiciones de llenado insuficiente cuando el tamaño de la muestra no es suficientemente grande, llenado lento de la muestra, contacto eléctrico intermitente entre la muestra y uno o más electrodos en la tira sensora, degradación de los reactivos que interaccionan con el analito y similares. Las sustancias interferentes incluyen ácido ascórbico, ácido úrico, paracetamol y similares. Puede haber otras contribuciones o una combinación de contribuciones que provocan errores.

50

55

60

Muchos sistemas de biosensor incluyen uno o más procedimientos para corregir errores asociados a un análisis. Los valores de concentración obtenidos de un análisis con un error pueden ser inexactos. Por lo tanto, la capacidad de corregir estos análisis inexactos puede aumentar la exactitud de los valores de concentración obtenidos. Un sistema de corrección de errores puede compensar uno o más errores, tales como la temperatura de la muestra o el

65

contenido de hematocrito de la muestra, que son diferentes de una temperatura de referencia o de un valor de hematocrito de referencia. Por ejemplo, los sistemas de biosensor convencionales pueden configurarse para notificar concentraciones de glucosa que se supone que tienen un contenido en hematocrito (v/v) del 40% para una muestra de sangre entera, independientemente del contenido de hematocrito real de la muestra. En estos sistemas, cualquier medición de glucosa realizada en una muestra de sangre que contenga menos o más de un 40% de hematocrito incluirá errores y, por tanto, tendrá un sesgo atribuible al efecto de hematocrito.

Algunos sistemas de biosensor tienen un sistema de corrección de errores que compensa diferentes concentraciones de hematocrito en la muestra. Se han propuesto diversos procedimientos y técnicas para reducir el sesgo del efecto de hematocrito en las mediciones de glucosa. Algunos procedimientos usan la relación de corrientes de un pulso de potencial directo y otro inverso para compensar el efecto de hematocrito. Se han propuesto otros procedimientos para reducir el sesgo del efecto de hematocrito, incluido el uso de partículas de sílice para filtrar los glóbulos rojos de la superficie de electrodo o el uso de un gran espaciado entre electrodos en combinación con capas de malla para distribuir la sangre a lo largo de toda la tira sensora.

Algunos sistemas de biosensor tienen un sistema de corrección de errores que compensa la temperatura. Tales sistemas de compensación de error suelen alterar una concentración de analito determinada para una temperatura de referencia particular en respuesta a la temperatura de los instrumentos o de la muestra. Una pluralidad de sistemas de biosensor compensa la temperatura corrigiendo la señal de salida antes de calcular la concentración de analito en una ecuación de correlación. Otros sistemas de biosensor compensan la temperatura corrigiendo la concentración de analito calculada por la ecuación de correlación. En general, los procedimientos convencionales de compensación de temperatura tienen en cuenta el efecto de la temperatura en un parámetro específico, no el efecto general del error en el sesgo del análisis. Sistemas de biosensor con detección de errores y/o sistemas de compensación de la temperatura de la muestra se describen en las patentes estadounidenses n.ºs 4.431.004, 4.750.496, 5.366.609, 5.395.504, 5.508.171, 6.391.645 y 6.576.117.

Algunos sistemas de biosensor tienen un sistema de corrección de errores que compensa interferentes y otras contribuciones. Tales sistemas de corrección de errores suelen utilizar un electrodo que carece de uno o más de los reactivos de electrodo de trabajo para permitir la sustracción de una señal interferente de fondo de la señal de electrodo de trabajo.

Aunque los sistemas convencionales de compensación de error tienen varias ventajas e inconvenientes por igual, ninguno es perfecto. Los sistemas convencionales generalmente están orientados a detectar y responder ante un tipo de error particular, ya sea temperatura o hematocrito, por ejemplo. Tales sistemas no suelen tener la capacidad de compensar múltiples fuentes de error. En general, estos sistemas también carecen de la capacidad de alterar la compensación del error en función de la señal de salida de una muestra específica. Por consiguiente, los sistemas de biosensor convencionales pueden proporcionar resultados de análisis con valores de concentración de analito determinados fuera de un límite de rendimiento deseado.

En consecuencia, existe una creciente necesidad de sistemas de biosensor mejorados, especialmente de aquellos que puedan proporcionar una determinación cada vez más exacta y/o precisa de la concentración de analito en la muestra. Los sistemas, dispositivos y procedimientos de la presente invención resuelven al menos una de las desventajas asociadas a los sistemas de biosensor convencionales.

Resumen

La presente invención proporciona un sistema de biosensor que ajusta una relación para determinar concentraciones de analito en una muestra biológica a partir de señales de salida con una o más funciones de índice sensibles a uno o más errores que podrían sesgar las concentraciones de analito determinadas. El sesgo puede representarse mediante desviaciones de pendiente, valores ΔS , y desviaciones de pendiente normalizadas obtenidas a partir de uno o más parámetros de error. Los valores ΔS representan desviaciones de pendiente determinadas con una o más funciones de índice a partir de los parámetros de error. Las funciones de índice se extraen de las señales de salida.

En un procedimiento para determinar una concentración de analito en una muestra, se genera un valor de señal de salida sensible a la concentración del analito en la muestra. Al menos se determina un valor ΔS de al menos un parámetro de error, y el al menos un valor de señal de salida se compensa con al menos una correlación de referencia y al menos un valor ΔS para determinar la concentración de analito en la muestra. El al menos un valor ΔS puede determinarse a partir de una función de índice $f(\text{Índice})$. La $f(\text{Índice})$ relaciona al menos un parámetro de error con ΔS . La reacción puede ser una reacción redox electroquímica.

En un procedimiento para determinar funciones de índice a partir de parámetros de error, se determina al menos un parámetro de error sensible al sesgo porcentual en una determinada concentración de analito en una muestra. El al menos un parámetro de error está relacionado con al menos un valor ΔS con al menos una función de índice, donde el al menos un valor ΔS representa la diferencia en pendiente entre la pendiente de una correlación de referencia y una pendiente hipotética de una línea para el valor de señal de salida que proporcionaría una concentración de

analito en la muestra sin sesgo.

Un sistema de biosensor para determinar una concentración de analito en una muestra incluye un dispositivo de medición y una tira sensora. El dispositivo de medición tiene un procesador conectado a una interfaz de sensor y a un medio de almacenamiento. La tira sensora tiene una interfaz de muestra adyacente a un depósito formado por la tira. El procesador determina un valor de señal de salida sensible a la concentración del analito en la muestra a partir de la interfaz de sensor. El procesador determina al menos un valor ΔS a partir de un parámetro de error y compensa el valor de señal de salida con el al menos un valor ΔS y al menos una correlación de referencia presente en el medio de almacenamiento.

Un sistema de biosensor ajusta una correlación entre concentraciones de analito y señales de salida con al menos un valor ΔS en respuesta a parámetros de error. El procesador determina una concentración de analito a partir de la correlación ajustada por pendiente en respuesta a una señal de salida de la interfaz de muestra.

En otro procedimiento para determinar una concentración de analito en una muestra, una o más señales de salida se generan a partir de una muestra. Se determinan una o más funciones de índice, donde las funciones de índice son sensibles a al menos un parámetro de error. La concentración de analito en la muestra se determina a partir de las señales de salida en respuesta a las funciones de índice.

En otro procedimiento para determinar una concentración de analito en una muestra, una o más secuencias de potenciales se aplican a la muestra. Una o más señales de salida se registran a partir de la muestra. Se determinan una o más funciones de índice. La concentración de analito en la muestra se determina a partir de las señales de salida en respuesta a las funciones de índice.

Otros sistemas, procedimientos, características y ventajas de la invención serán, o resultarán, evidentes a los expertos en la técnica tras examinar las siguientes figuras y la descripción detallada. Se pretende que todos estos sistemas, procedimientos, características y ventajas adicionales estén incluidos en esta descripción, estén dentro del alcance de la invención y estén protegidos por las reivindicaciones que siguen.

Breve descripción de los dibujos

La invención puede entenderse mejor con referencia a los siguientes dibujos y la siguiente descripción. Los componentes de las figuras no están necesariamente a escala, poniéndose énfasis, en cambio, en ilustrar los principios de la invención.

La FIG. 1 muestra la correlación entre un sesgo porcentual y una función de índice en base a un parámetro de relación.

La FIG. 2 muestra la correlación entre un sesgo porcentual y una combinación de funciones de índice.

La FIG. 3 representa un procedimiento para determinar una concentración de analito en una muestra.

La FIG. 4 es un gráfico que ilustra las señales de salida en relación con las señales de entrada para un sistema electroquímico utilizando amperometría controlada.

La FIG. 5 muestra la relación entre S_{cal} , S_{hyp} , ΔS , A_{corr} , A_{cal} y ΔA .

La FIG. 6 muestra una función de índice $f(\text{Índice})$ lineal que relaciona ΔS_{cal} con parámetros de error.

La FIG. 7A representa gráficamente valores de señal de salida registrados a múltiples temperaturas frente a valores ΔS_{cal} .

La FIG. 7B muestra una mejora en los valores de sesgo porcentual a partir de la compensación basada en pendiente.

La FIG. 7C muestra ecuaciones lineales y polinómicas de 2º orden como $f(\text{Índice})_{Temp}$ que relacionan la temperatura con ΔS_{cal} .

La FIG. 7D representa la sensibilidad a la temperatura de ΔS_{cal} frente a la temperatura para otro tipo de sensor.

La FIG. 8A muestra una secuencia de pulsos controlados donde la señal de entrada incluye múltiples excitaciones y relajaciones.

La FIG. 8B muestra las corrientes de señal de salida a partir de las señales de entrada.

La FIG. 8C muestra otra secuencia de pulsos controlados donde la señal de entrada incluye múltiples excitaciones y

relajaciones usando amperometría controlada.

La FIG. 8D muestra la correlación entre ΔS_{total} y un 40% de ΔS frente a un índice común R6/5 con respecto a las etiquetas de corriente de la FIG. 8C.

5

La FIG. 8E representa gráficamente el sesgo/sesgo porcentual antes y después de la compensación.

Las FIG. 9A a 9D representan las correlaciones entre ΔS_{cal} y los parámetros de error de R2/R3, R4/3, Índice-I e Índice-II, respectivamente, para un sistema de biosensor.

10

Las FIG. 10A a 10C representan las correlaciones entre ΔS_{cal} y los parámetros de error de R4/3, R5/4 y R6/5, respectivamente, para un sistema de biosensor que usa diferentes reactivos para reaccionar con el analito en la muestra.

15

La FIG. 11A muestra la correlación entre ΔS_{cal} y el parámetro error R4/3.

La FIG. 11B muestra la extensión de la distribución y el porcentaje de valores de concentración compensados y no compensados que están dentro de un límite de sesgo de $\pm 10\%$.

20

La FIG. 11C muestra la mejora en los valores de promedio y de desviación típica para valores de concentración de glucosa no compensados y compensados en parámetro de error R4/3.

La FIG. 12A muestra la correlación entre ΔS_{1cal} y el parámetro error Índice-I.

25

La FIG. 12B muestra la correlación entre ΔS_{2cal} y el parámetro error R4.

La FIG. 13A muestra la correlación de ΔS_{cal} con una función de índice sensible a la relación R5/4.

La FIG. 13B muestra la correlación de $(\Delta S/S_{cal})_{cal}$ con una función de índice sensible a la relación R5/4.

30

La FIG. 14 muestra la correlación de $(S_{NML})_{cal}$ con una función de índice sensible a la relación R5/4.

La FIG. 15 muestra una representación esquemática de un sistema de biosensor que determina una concentración de analito en una muestra de un fluido biológico.

35

La FIG. 16 representa otro procedimiento para determinar una concentración de analito en una muestra de un fluido biológico.

Descripción detallada

40

Un sistema de biosensor ajusta una correlación para determinar concentraciones de analito en una muestra biológica a partir de señales de salida con funciones de índice extraídas de señales intermedias de las señales de salida. El analito puede generar las señales de salida en respuesta a una especie que puede identificarse mediante luz o una reacción redox. Las señales intermedias pueden ser una o más partes de las señales de salida o similares. Las funciones de índice compensan la correlación para determinar concentraciones de analito a partir de las señales de salida para uno o más errores en los análisis que podrían dar como resultado un sesgo de las concentraciones de analito determinadas.

45

Las funciones de índice corresponden a un sesgo porcentual en la correlación entre las concentraciones de analito y las señales de salida debido a uno o más errores en el análisis. El sesgo porcentual en la correlación puede representarse mediante uno o más valores ΔS obtenidos a partir de uno o más parámetros de error. Los valores ΔS representan desviaciones de pendiente de la correlación entre las concentraciones de analito y las señales de salida determinadas a partir de uno o más parámetros de error. Las funciones de índice correspondientes a la pendiente o cambio de pendiente pueden normalizarse para reducir el efecto estadístico de los cambios en las señales de salida, mejorar la diferenciación en las variaciones de las señales de salida, estandarizar las mediciones de las señales de salida, una combinación de los mismos, o similares. Pueden usarse otras funciones de índice. La correlación ajustada puede utilizarse para determinar concentraciones de analito en muestras biológicas a partir de las señales de salida y puede haber mejorado la exactitud y/o precisión en comparación con los biosensores convencionales. Aunque el sistema de compensación proporciona beneficios sustanciales al analizar muestras biológicas complejas, el sistema de compensación puede utilizarse para mejorar la exactitud y/o precisión de otros tipos de análisis.

55

60

Las FIG. 1 y 2 muestran correlaciones entre el sesgo porcentual y los índices o funciones de índice extraídos a partir de señales de salida de un análisis de concentración de analito. En este ejemplo, el analito genera señales de salida en respuesta a la secuencia de pulsos de un análisis electroquímico de amperometría controlada. Pueden usarse otros análisis electroquímicos y ópticos.

65

La FIG. 1 muestra la correlación entre un sesgo porcentual y una función de índice en base a un parámetro de relación (R5/4). El parámetro de relación, R5/4, representa la relación entre las corrientes generadas por el analito en respuesta al 4º y 5º pulsos de una secuencia de pulsos de amperometría controlada de la FIG. 8C. Pueden usarse otros parámetros de relación y funciones de índice. Por lo tanto, el sesgo porcentual de una concentración de analito medida en un fluido biológico, tal como la glucosa en la sangre entera, puede determinarse a partir de o correlacionarse con las señales de salida del análisis, tal como las corrientes intermedias generadas por el analito en respuesta a una secuencia de amperometría controlada.

La FIG. 2 muestra la correlación entre un sesgo porcentual y una combinación de funciones de índice. La correlación entre el sesgo porcentual y la función de índice en la FIG. 1 puede mejorarse mediante la combinación lineal de múltiples parámetros, como se muestra en la FIG. 2. El análisis de regresión en la FIG. 2 tiene una R² de 0,8377, que es superior a la R² de 0,6987 en la FIG. 1, lo que indica una mejor correlación usando múltiples parámetros (FIG. 2) en comparación con un único parámetro (FIG. 1). En la FIG. 2, hay dos límites de ±7% y ±10% en el eje de sesgo porcentual, que se proyectan sobre el eje de índice. Si los valores de índice calculados a partir de las corrientes intermedias están dentro de estos límites, la compensación de las correlaciones entre la concentración de analito medida y las señales de salida puede no ser necesaria. Los límites pueden determinarse experimentalmente, seleccionarse en función del uno o más parámetros utilizados o elegirse utilizando otros criterios. Por lo tanto, pueden utilizarse funciones de índice para compensar la totalidad o parte de la correlación entre la concentración de analito medida y las señales de salida.

La relación entre un sesgo porcentual y una función de índice puede representarse de la siguiente manera:

$$\text{Sesgo porcentual} = f(\text{índice}) \quad (\text{Ecuación 1}),$$

donde el sesgo porcentual es igual a $(DA/A_{ref}) * 100\%$ y $f(\text{índice})$ es igual a $a_1 * \text{índice} + a_0$. DA es la diferencia entre la concentración de analito medida o calculada, A_{cal} , y una concentración de analito de referencia, A_{ref} (una concentración de analito conocida en una muestra biológica). Por lo tanto, la sustitución de los términos de la Ecuación 1 da como resultado la siguiente relación entre el sesgo porcentual y una función de índice:

$$(DA/A_{ref}) * 100\% = a_1 * \text{índice} + a_0 \quad (\text{Ecuación 2}).$$

Reorganizando los términos de la Ecuación 2 se obtiene la siguiente relación:

$$DA = A_{ref} * (a_1 * \text{índice} + a_0) / 100 \quad (\text{Ecuación 3}).$$

Una compensación puede expresarse como sigue:

$$A_{corr} = A_0 + DA \quad (\text{Ecuación 4}).$$

donde A_{corr} es una compensación de analito corregida o compensada y A_0 es un valor de analito inicial del análisis. Aunque DA puede obtenerse a través de la Ecuación 3, A_{ref} en la Ecuación 3 puede no estar disponible durante el análisis de una muestra biológica. Sin embargo, el valor de analito inicial, A_0 , puede utilizarse a partir del análisis en lugar de A_{ref} . Por tanto, la Ecuación 3 puede aproximarse mediante la siguiente relación:

$$DA \cong A_0 * (a_1 * \text{índice} + a_0) / 100 \quad (\text{Ecuación 5}).$$

Finalmente, sustituyendo la Ecuación 5 en la Ecuación 4 se obtiene la siguiente relación:

$$A_{corr} = A_0 + A_0 * (a_1 * \text{índice} + a_0) / 100 = A_0 * [1 + (a_1 * \text{índice} + a_0) / 100] \quad (\text{Ecuación 6}).$$

A partir de la Ecuación 6, la diferencia entre la concentración de analito medida y una concentración de analito de referencia, DA, está basada en un valor de analito inicial, A_0 , que puede estar sesgado debido a uno o más errores en el análisis. Por lo tanto, no hay ningún punto o valor de referencia sobre los que basar la compensación de la concentración de analito medida.

El sesgo porcentual en la correlación de concentraciones de analito con señales de salida también puede representarse mediante una o más desviaciones de pendiente, ΔS , obtenidas a partir de uno o más parámetros de error. Las partes con errores de las señales de salida se reflejan en la desviación entre la pendiente hipotética de las señales de salida y la pendiente de una correlación de referencia. Mediante la determinación de uno o más valores ΔS que reflejan esta desviación en pendiente a partir de uno o más parámetros de error, puede aumentarse la exactitud y/o la precisión de un análisis. Uno o más valores ΔS para un análisis pueden determinarse a partir de uno o más parámetros de error. La relación entre valores ΔS y el valor de uno o más parámetros de error puede describirse mediante una función de índice. Las funciones de índice, además de las ecuaciones de correlación de referencia, pueden predeterminarse y almacenarse en el sistema de biosensor. Los valores de parámetros de error

pueden determinarse antes, durante o después del análisis. Procedimientos de corrección basados en pendiente pueden proporcionar a un sistema de biosensor la capacidad de mantener más de un 95% de los análisis dentro de un límite de sesgo de $\pm 20\%$, más preferiblemente dentro de un límite de sesgo de $\pm 10\%$.

5 La FIG. 3 representa un procedimiento para determinar una concentración de analito en una muestra de un fluido biológico. En la etapa **302**, el sistema de biosensor genera una señal de salida en respuesta a una especie que puede identificarse mediante luz o a una reacción de oxidación/reducción (redox) de un analito en una muestra de un fluido biológico. En la etapa **304**, el sistema de biosensor mide la señal de salida. En la etapa **306** se determinan uno o más valores ΔS sensibles a uno o más errores en el análisis. En la etapa **308**, la concentración de analito se
10 determina a partir de una ecuación de compensación de pendiente que incluye al menos un valor ΔS y la señal de salida. En la etapa **310**, la concentración de analito puede visualizarse, almacenarse para una referencia futura y/o utilizarse para cálculos adicionales.

15 En la etapa **302** de la FIG. 3, el sistema de biosensor genera una señal de salida en respuesta a una especie que puede identificarse mediante luz o a una reacción de oxidación/reducción (redox) de un analito en una muestra de un fluido biológico. La señal de salida puede generarse mediante la utilización de un sistema de sensor óptico, un sistema de sensor electroquímico, o similares.

20 La FIG. 4 es un gráfico que ilustra las señales de salida en relación con las señales de entrada para un sistema electroquímico utilizando amperometría controlada. El sistema de biosensor aplica un primer pulso que tiene un potencial de 400mV aproximadamente durante un 1s aproximadamente a electrodos de trabajo y contraelectrodos. El primer pulso va seguido de una relajación de 0,5s, que puede ser un circuito esencialmente abierto o similar. La señal o corriente de salida dentro del primer pulso se mide y puede almacenarse en un dispositivo de memoria. El sistema puede aplicar un segundo pulso a los electrodos de trabajo y contraelectrodos a unos 200mV
25 aproximadamente durante 1s aproximadamente. La señal o corriente de salida dentro del segundo pulso se mide y también puede almacenarse en un dispositivo de memoria. El sistema de biosensor continúa aplicando pulsos de la señal de entrada a los electrodos de trabajo y contraelectrodos durante el período de tiempo deseado. El sistema puede medir y almacenar la señal o corriente de salida de cada pulso. Pueden usarse otras señales de entrada y salida y otros sistemas electroquímicos.

30 Las señales de entrada pueden ser señales eléctricas, tales como corrientes o potenciales, que son pulsadas o activadas y desactivadas en una secuencia fijada. Por lo tanto, la señal de entrada es una secuencia de pulsos de excitación separados por relajaciones. Durante un pulso, la señal eléctrica está presente. En amperometría controlada, el potencial se mantiene relativamente constante durante un pulso, mientras que en voltametría controlada, el potencial varía durante un pulso. Durante una relajación, la señal de entrada está desactivada. La desactivación incluye periodos de tiempo en que una señal eléctrica no está presente y preferiblemente no incluye periodos de tiempo en que una señal eléctrica está presente pero esencialmente no tiene amplitud. La señal eléctrica puede activarse y desactivarse mediante el cierre y la apertura de un circuito eléctrico, respectivamente. El circuito eléctrico puede abrirse y cerrarse de manera mecánica, eléctrica o similar.

40 Las señales de entrada pueden tener uno o más intervalos de pulso. Un intervalo de pulso es la suma de un pulso y una relajación. Cada pulso tiene una amplitud y una anchura. La amplitud indica la intensidad del potencial, la corriente, o similar, de la señal eléctrica. La amplitud puede variar o ser sustancialmente constante, como durante la amperometría, durante el pulso. La anchura de pulso es la duración de tiempo del pulso. Las anchuras de pulso de una señal de entrada pueden variar o ser esencialmente idénticas. Cada relajación tiene una anchura de relajación, que es la duración de tiempo de la relajación. Las anchuras de relajación en una señal de entrada pueden variar o ser sustancialmente idénticas.

50 Las señales de salida son corrientes o potenciales generados a partir de la muestra que son sensibles a la señal de entrada. En sistemas electroquímicos amperométricos, la muestra puede generar la señal de salida a partir de la reacción redox del analito en respuesta a la señal de entrada. Las señales de salida pueden incluir aquellas que disminuyen inicialmente, aquellas que aumentan y después disminuyen, aquellas que alcanzan un estado estable y aquellas que son transitorias. Por ejemplo, la señal de salida del primer pulso de la FIG. 4 aumenta desde el primer al último valor de corriente, mientras que los valores de corriente desde el segundo hasta el quinto impulso
55 disminuyen o se reducen desde el primer al último valor de corriente. Pueden generarse otros tipos de señales de salida.

60 En la etapa **304** de la FIG. 3, el sistema de biosensor mide la señal de salida generada por el analito en respuesta a la señal de entrada aplicada a la muestra, tal como a partir de una reacción redox del analito. El sistema puede medir la señal de salida de manera intermitente o continua. Por ejemplo, el sistema de biosensor mide la señal de salida de manera intermitente durante cada pulso en la FIG. 4, dando como resultado ocho valores de corriente durante cada pulso. El sistema puede mostrar la señal de salida en un dispositivo de visualización y/o puede almacenar la señal de salida o partes de la señal de salida en un dispositivo de memoria.

65 En la etapa **306** de la FIG. 3 se determinan uno o más valores ΔS que son sensibles a uno o más errores. Los valores ΔS pueden determinarse para la temperatura, el hematocrito y otras contribuciones.

En la etapa **308** de la FIG. 3, la concentración de analito de la muestra se determina a partir de una ecuación de compensación de pendiente que incluye al menos un valor ΔS y la señal de salida. La ecuación de compensación de pendiente utiliza valores de señal de salida para proporcionar una concentración de analito. La ecuación de compensación de pendiente compensa el error ajustando una correlación de referencia entre las señales de salida y las concentraciones de analito para proporcionar una concentración de analito compensada o corregida. La ecuación de compensación de pendiente puede representarse de la siguiente manera:

$$A_{corr} = \frac{i - Int}{S_{cal} + \Delta S} \quad \text{(Ecuación 7)}$$

donde A_{corr} es la concentración de analito corregida, i es el valor de la señal de salida de un sistema de biosensor, Int es la ordenada en origen de una ecuación de correlación de referencia, S_{cal} es la pendiente de la ecuación de correlación de referencia y ΔS representa la desviación en pendiente entre S_{cal} y una pendiente hipotética de una línea (S_{hyp}) para el valor de señal de salida que proporciona una concentración de analito de la muestra sin error. Los valores Int y S_{cal} para la ecuación de correlación de referencia pueden implementarse como una tabla de asignación de números de programa (PNA) tabla, otra tabla de consulta, o similar, en el sistema de biosensor. Otras ecuaciones de compensación de pendiente incluyen al menos un valor ΔS y la señal de salida puede ser utilizada.

En la Ecuación 7, una función de índice, $f(\text{índice})$, puede sustituir a ΔS . Aunque la función de índice, $f(\text{índice})$, tiene una forma general de $b_1 * \text{Índice} + b_0$, pueden usarse otras funciones de índice. Por tanto, la ecuación 7 puede reescribirse como sigue:

$$A_{corr} = \frac{i - Int}{S_{cal} + \Delta S} = \frac{i - Int}{S_{cal} + f(\text{Índice})} = \frac{i - Int}{S_{cal} + b_1 * \text{Índice} + b_0} \quad \text{(Ecuación 8)}$$

Una comparación de la Ecuación 8 con las Ecuaciones 5 y 6 muestra la mejora con respecto al uso de la desviación de pendiente para representar el sesgo porcentual. La compensación de la concentración de analito en las Ecuaciones 5 y 6 está basada en una concentración de analito A_0 predeterminada. Por el contrario, la compensación de la concentración de analito en la Ecuación 8 es sensible a ajustar la pendiente de correlación a través de los términos del denominador. Además, no hay ningún valor de referencia o punto de referencia incorporado con la compensación de la concentración de analito a partir de las Ecuaciones 5 y 6. A_{ref} se aproxima mediante A_0 . En la Ecuación 8, la pendiente S_{cal} se incorpora con la compensación de la concentración de analito y puede almacenarse en un dispositivo que implementa el sistema de compensación. No hay aproximación de S_{cal} durante el cálculo de la concentración de analito. Por lo tanto, la compensación de la concentración de analito en la Ecuación 8 puede ser más precisa que la compensación de la concentración de analito en las Ecuaciones 5 y 6.

La Ecuación 7 es una representación de la concentración de analito corregida determinada utilizando la desviación de pendiente ΔS , donde ΔS es esencialmente la desviación de pendiente total relacionada con esencialmente el error total asociado al análisis de analito. La desviación de pendiente total puede ser causada por una o más fuentes de error. La Ecuación 7 puede utilizarse con cualquier señal que tenga una respuesta sustancialmente lineal a la concentración de analito. Por lo tanto, la señal de salida tiene preferiblemente una relación lineal con la concentración de analito en la muestra y puede originarse a partir de una reacción redox, una especie que puede identificarse mediante luz, u otro proceso. La ecuación de correlación de referencia describe una función que relaciona las señales de salida de un sistema de biosensor con valores de concentración de analito determinados a partir de un instrumento de referencia. Por ejemplo, la señal de salida de un sistema de biosensor para una muestra específica puede estar relacionada con los valores de concentración de analito determinados a partir de un instrumento de referencia YSI para la misma muestra. La Ecuación 7 puede utilizarse con otras señales, tales como señales que son casi o parcialmente lineales.

ΔS es sensible a uno o más errores en la señal de salida i y representa las partes con errores de la señal de salida no sensibles a la concentración de analito de la muestra. Por lo tanto, $S_{hyp} = S_{cal} + \Delta S$. Uno o más valores de Int y S_{cal} pueden almacenarse en el sistema de biosensor para la comparación con la señal de salida i para determinar A_{corr} para la muestra. Uno o más valores ΔS se determinan durante el análisis de una o más funciones de índice o similares.

La FIG. 5 muestra la relación entre S_{cal} , S_{hyp} , ΔS , A_{corr} , A_{cal} y ΔA . La línea A representa una correlación de referencia que tiene una pendiente S_{cal} y que relaciona una señal de salida en forma de valores de corriente de un sistema de biosensor con valores de concentración de analito obtenidos a partir de un instrumento YSI u otros instrumentos de referencia para las muestras. Cuando se utiliza durante el análisis de una muestra mediante un sistema de biosensor, la correlación de referencia de una línea A puede incluir uno o más errores que pueden proporcionar un valor de concentración de analito inexacto y/o impreciso. La línea B representa una correlación de error compensado que tiene una pendiente S_{hyp} y que relaciona valores de corriente obtenidos del sistema con los valores de concentración de analito de muestra obtenidos con el instrumento de referencia. La correlación de error compensado

se ha ajustado o modificado para reducir o eliminar sustancialmente el uno o más errores. ΔS es la diferencia de pendiente entre estas líneas de correlación. ΔA es la diferencia entre los valores de concentración de analito no compensados o no correlacionados (A_{cal}) y los valores de concentración de analito determinados con errores compensados o corregidos (A_{corr}).

5 Sin compensación o corrección, un valor de señal de salida específico ofrecerá una concentración de analito de muestra de la línea de correlación de referencia S_{cal} diferente a la de la línea de error compensado S_{hyp} . El valor A_{corr} obtenido de la línea de error compensado S_{hyp} proporciona un valor más preciso de la concentración de analito en la muestra. Por tanto, la Ecuación 1 convierte un valor de corriente, S_{cal} , e Int en el valor de concentración de analito
10 compensado A_{corr} usando ΔS . De esta forma, el sesgo porcentual puede vincularse a través de ΔS en la Ecuación 7. Los valores de sesgo porcentual pueden llevarse hacia el centro de una distribución de sesgo a través de la vinculación de ΔS al sesgo porcentual. Puesto que ΔS es sensible al sesgo, cambiar ΔS afecta a la cantidad de sesgo restante en la concentración de analito compensada de la muestra.

15 En la etapa 310 de la FIG. 3, el valor de concentración de analito puede visualizarse, almacenarse para una referencia futura y/o utilizarse para cálculos adicionales.

El grado de sensibilidad de ΔS a uno o más errores puede representarse mediante una función de índice. Para determinar una o más funciones de índice, la desviación en la pendiente de la ecuación de correlación en respuesta
20 al uno o más errores (ΔS_{cal}) puede determinarse a partir de datos experimentales, como durante la calibración de fábrica, como sigue:

$$\Delta S_{cal} = \frac{i - Int}{A_{ref}} - S_{cal} \quad \text{(Ecuación 9)}$$

25 donde i es el valor de la señal de salida de un sistema de biosensor, Int es la ordenada en origen de una ecuación de correlación de referencia, A_{ref} es la concentración de analito de referencia de la muestra, por ejemplo obtenida a partir de un instrumento de referencia, y S_{cal} es la pendiente de una ecuación de correlación de referencia, tal como $i = S_{cal} \cdot A_{ref} + Int$. Uno o más valores ΔS_{cal} pueden determinarse a partir de diferentes señales de salida de sistema en cada concentración de analito de referencia. De esta manera, para múltiples concentraciones de analito conocidas,
30 un valor de señal de salida puede obtenerse a partir del sistema de biosensor y un valor ΔS_{cal} correspondiente determinado. Una función de índice inicial puede determinarse teniendo en cuenta los valores ΔS_{cal} de la Ecuación 9 y correlacionándolos con un parámetro de error.

Las funciones de índice compensan la concentración de analito medida para uno o más errores en los análisis de
35 concentración de analito. Pueden usarse una o más funciones de índice. Una función de índice que se correlaciona con la desviación de pendiente total ΔS proporcionaría una compensación de error total final de la concentración de analito ya que esta función de índice podría utilizarse para compensar el error total en el análisis sin tener que conocer la causa exacta de la desviación de pendiente ΔS y, por tanto, el sesgo de la concentración de analito medida. Una función de índice puede ser sensible a un parámetro de error, tal como la temperatura, que puede
40 medirse por otros medios. Una función de índice puede ser un número calculado que se correlaciona con un parámetro de error, tal como hematocrito, y representa la influencia de este parámetro de error en la desviación de pendiente ΔS . Por lo tanto, los parámetros de error pueden ser cualquier valor sensible a uno o más errores en la señal de salida y pueden medirse, calcularse o determinarse a través de otros medios. Funciones de índice pueden determinarse empíricamente como una ecuación de regresión del gráfico entre ΔS_{cal} y un parámetro de error.

45 Otros procedimientos pueden estar correlacionados con parámetros de error, tal como el de nivel de hematocrito porcentual de muestras de sangre entera. Por ejemplo, la patente estadounidense n.º 7.338.639 describe el uso de mediciones de ángulo de fase de CA para determinar el nivel de hematocrito y errores de temperatura asociados a muestras de sangre entera. El documento EP 1.742.045 A1 describe la determinación del hematocrito mediante un
50 electrodo independiente y la correlación del nivel de hematocrito con corrientes de salida. Por tanto, las señales de salida de estos procedimientos pueden utilizarse para componer las funciones de índice. Sin embargo, estos procedimientos pueden ser más complejos de implementar que usando la correlación con la desviación de pendiente ΔS descrita. La correlación con la desviación de pendiente puede implementarse usando las señales de CC intermedias de amperometría controlada, lo que no requiere más de dos electrodos para generar las señales de
55 salida para determinar la compensación de hematocrito. Además, las señales de CC intermedias de amperometría controlada no requieren circuitos de CA complejos para excitar y generar las señales de salida para determinar la compensación de hematocrito. El uso de amperometría controlada se traduce en ahorro de equipamiento y, por lo tanto, en ahorro de costes del dispositivo electrónico utilizado para implementar el sistema de compensación de analito.

60 La FIG. 6 muestra una función de índice lineal $f(\text{Índice})$ que relaciona ΔS_{cal} con parámetros de error. Los parámetros de error son la causa de los errores en los análisis de concentración de analito. Los parámetros de error incluyen la temperatura, el nivel de hematocrito, y similares, como ya se ha mencionado. Las funciones de índice compensan la

concentración de analito medida para uno o más errores o parámetros de error en el análisis, como se ha descrito. Pueden calcularse funciones de índice utilizando una parte o la totalidad de las señales de salida, tales como corrientes, señales de ángulo de fase de CA, y similares. Por lo tanto, los parámetros de error y los valores ΔS_{cal} determinados en la Ecuación 9 pueden utilizarse para determinar una o más funciones de índice $f(\text{Índice})$. Como ΔS representa la diferencia entre S_{hyp} para la concentración de analito en una muestra determina a partir de la señal de salida y la S_{cal} obtenida a partir de una ecuación de correlación de referencia para una señal de salida específica, la función $f(\text{Índice})$ representa una relación entre ΔS y uno o más parámetros de error. Pueden determinarse funciones de índice para cualquier factor que describa una parte de la señal de salida atribuida a un error.

10 Una función de índice lineal puede determinarse como sigue:

$$f(\text{Índice}) = a * \text{Parámetro de Error} + b \quad (\text{Ecuación 10})$$

15 donde a y b son valores predeterminados para la pendiente y la ordenada en origen, respectivamente, de la función de índice y uno o más *Parámetros de Error* se determinan a partir del análisis de una muestra mediante el sistema de biosensor. En lo que respecta a una función de índice lineal, los valores de a y b pueden tomarse de cualquier línea que correlacione los valores ΔS_{cal} con los parámetros de error. La función de índice $f(\text{Índice})$ también puede describirse con una ecuación casi lineal o polinómica. Pueden usarse ecuaciones lineales y polinómicas de segundo orden para describir funciones de índice. Las funciones de índice pueden predeterminarse para múltiples parámetros de error y almacenarse en el sistema de biosensor. Por ejemplo, los valores a y b de una función de índice lineal pueden implementarse como una tabla de asignación de números de programa (PNA) tabla, otra tabla de consulta, o similares, en el sistema de biosensor. Pueden usarse otras funciones de índice.

25 La temperatura puede considerarse un parámetro de error para el análisis ya que un error en los valores de concentración puede surgir de la realización de un análisis a una temperatura distinta de aquélla a la que se determinó la correlación de referencia. Por ejemplo, la temperatura afecta a la oxidación y la difusión de glucosa en una muestra de sangre entera y a la difusión de moléculas ópticamente activas. La temperatura del análisis puede determinarse a partir de cualquier fuente, tal como un termopar, estimaciones calculadas y similares.

30 La FIG. 7A representa gráficamente valores ΔS_{cal} determinados a partir de valores de señal de salida registrados en función de la temperatura con la Ecuación 9 a 10, 15, 20, 25, 30 y 40° C. La línea resultante mostró una correlación de $R^2=0,8444$ y proporcionó una función de índice para la compensación de temperatura, $f(\text{Índice})_{Temp}$. En este caso, $f(\text{Índice})_{Temp}$ relaciona la temperatura con la desviación en pendiente entre la pendiente de correlación de referencia determinada a una temperatura de referencia y la pendiente hipotética de la línea que proporcionaría la concentración de analito afectada en temperatura a la temperatura en que se realizó el análisis. La función de índice para la temperatura $f(\text{Índice})_{Temp}$ puede almacenarse en el sistema de biosensor con la ecuación de correlación de referencia.

40 La FIG. 7B muestra la mejora en los valores de sesgo porcentual con respecto al procedimiento de la FIG. 3, utilizando la función de índice $f(\text{Índice})_{Temp}$ derivada de la FIG. 7A y un procedimiento convencional que usa la modificación simultánea de los valores de pendiente y de ordenada en origen. El procedimiento de la FIG. 3 redujo el sesgo de temperatura en relación con el procedimiento convencional, como se muestra en la reducción de correlación de pendiente desde 0,1543 a -0,005, donde valores de pendiente numéricos más altos significan una mayor relación entre temperatura y sesgo porcentual. Además de funciones de índice lineal, tal como en la FIG. 7A, pueden utilizarse ecuaciones polinómicas para describir la relación entre parámetros de error y valores ΔS_{cal} . La FIG. 7C muestra ecuaciones lineales y polinómicas de 2º orden como $f(\text{Índice})_{Temp}$ que relacionan ΔS_{cal} con la temperatura. En este ejemplo, la correlación R^2 mostró una ligera mejora de la ecuación polinómica; sin embargo, las funciones de índice que relacionan otros parámetros de error con ΔS_{cal} pueden mostrar mayores diferencias entre ecuaciones lineales y polinómicas. La FIG. 7D representa la sensibilidad a la temperatura de ΔS_{cal} frente a la temperatura para otro tipo de sensor. Los datos generados a partir de muestras de sangre entera con un hematocrito del 40% se ajustan a un polinomio de segundo orden. Por tanto, la temperatura es un parámetro de error que provocó la desviación de pendiente ΔS .

55 Además de una sola función $f(\text{Índice})$, ΔS puede representarse mediante una combinación de funciones $f(\text{Índice})$, donde ΔS se representa conceptualmente como sigue:

$$\Delta S = f(\text{Índice})_1 + f(\text{Índice})_2 + f(\text{Índice})_3 + \dots \quad (\text{Ecuación 11})$$

60 donde cada $f(\text{Índice})_n$ describe una parte diferente de la desviación de pendiente ΔS que surge por diferentes errores presentes en la señal de salida. Dependiendo del análisis, puede ser preferible describir ΔS con múltiples funciones de índice que describen diferentes parámetros de error. Preferiblemente, cuando se representa mediante $f(\text{Índice})_n$, los diferentes parámetros de error son independientes entre sí. Relaciones independientes entre las diferentes fuentes de error, expresadas en funciones $f(\text{Índice})$, pueden proporcionar una compensación independiente para cada fuente de error, proporcionando así una determinación más precisa de la concentración de analito de la muestra. Por ejemplo, cuando los errores derivados de la temperatura y el hematocrito no están apenas

relacionados cuando se expresan como funciones $f(\text{Índice})$, $f(\text{Índice})_1$ puede describir el error de temperatura y $f(\text{Índice})_2$ puede describir el error de hematocrito. Otras fuentes de error muy poco relacionadas con la temperatura o el hematocrito pueden representarse mediante $f(\text{Índice})_3$ y similares. Aunque se prefieren funciones de índice de fuentes de error muy poco relacionadas, pueden usarse otras funciones de índice.

5 La compensación o corrección del valor de concentración de analito puede iniciarse con el parámetro error que representa el mayor error en la señal de salida. Después de compensar el mayor efecto, cualquier error restante en ΔS puede compensarse o corregirse con parámetros de error adicionales independientes del parámetro sensible al mayor error, como se ha descrito anteriormente. Después de determinarse una función de índice inicial, tal como $f(\text{Índice})_{Temp}$, pueden determinarse funciones de índice subsiguientes a partir de parámetros de error adicionales y valores ΔS_{2cal} determinados a partir de la siguiente ecuación:

$$\Delta S_{2cal} = S_{cal} * \left(\frac{A_{corr(1)}}{A_{ref}} - 1 \right) \quad (\text{Ecuación 12})$$

15 donde ΔS_{2cal} es la desviación de pendiente que queda después de la primera compensación $f(\text{Índice})_1$ y representa la diferencia de pendiente entre S_{cal} y S_{hyp} para un segundo parámetro error después de la primera compensación, S_{cal} es la pendiente de la ecuación de correlación de referencia, $A_{corr(1)}$ es la concentración de analito corregida con $f(\text{Índice})_1$, tal como la temperatura, y A_{ref} es la concentración de analito de referencia de la muestra, tal como se determinó con un instrumento de referencia. Funciones de índice adicionales pueden determinarse tras determinar una segunda $A_{corr(2)}$ teniendo en cuenta la primera y la segunda funciones de índice. Estas y otras las funciones de índice pueden almacenarse en el sistema de biosensor como una tabla PNA, otra tabla de consulta o similares. Puesto que se determinan valores A_{corr} sucesivos utilizando funciones de índice adicionales, el sesgo en los valores de concentración determinados puede disminuir hasta que el nivel de sesgo se aproxime al nivel de ruido aleatorio del análisis. Pueden utilizarse otras ecuaciones para determinar valores ΔS_{2cal} a partir de una primera función de índice y de segundos parámetros de error.

El error en los valores de concentración que resultan del hematocrito y otros efectos puede describirse mediante múltiples parámetros sensibles al error, tales como valores de señal de salida distintos a los utilizados para determinar la concentración de analito del analito, relaciones de valores de señal de salida, combinaciones matemáticas de valores de señal de salida, y otros valores obtenidos a partir de la señal de salida y/o de otras fuentes. Estos parámetros de error pueden ser internos a los valores intermedios de la señal de salida u obtenerse a partir de los valores intermedios de la señal de salida. Para determinar $f(\text{Índice})_{Hct}$, por ejemplo, los valores ΔS_{2cal} determinados a partir de la Ecuación 12 en un valor de señal de salida específico pueden trazarse en el eje Y de la FIG. 6, y valores de parámetros de error correspondientes al valor de señal de salida específico y sensibles al sesgo de hematocrito pueden trazarse en el eje X. La correlación resultante sería $f(\text{Índice})_{Hct}$ en función del parámetro de error sensible al hematocrito.

40 Cuando múltiples funciones de índice se usan para describir ΔS , la concentración de analito corregida puede calcularse utilizando una ecuación representada como sigue:

$$A_{corr(2)} = \frac{i - Int}{S_{cal} + \Delta S_1 + \Delta S_2} \quad (\text{Ecuación 13})$$

45 donde $A_{corr(2)}$ es la concentración de analito corregida con dos valores ΔS , i es el valor de la señal de salida que incluye múltiples fuentes de error de diferentes contribuciones, Int es la ordenada en origen de una ecuación de correlación de referencia, S_{cal} es la pendiente de la ecuación de correlación de referencia, y ΔS_1 y ΔS_2 representan la desviación en pendiente atribuible a dos contribuciones de error. Pueden usarse otras ecuaciones para determinar una concentración de analito corregida a partir de múltiples funciones de índice.

50 Aunque muchas técnicas pueden utilizarse para determinar parámetros de error sensibles a una contribución de sesgo, se prefieren valores de señales de salida para describir algunos tipos de contribuciones de sesgo, tales como un error de hematocrito. La FIG. 8A muestra una secuencia de pulsos controlados donde la señal de entrada incluye múltiples excitaciones y relajaciones, y las excitaciones E2-E7 están etiquetadas. La FIG. 8B muestra las corrientes de señal de salida a partir de las señales de entrada etiquetas como disminuciones de corriente D2-D7. El primer número del subíndice de los valores i indica el número de excitación, mientras que el segundo número del subíndice indica el valor de señal de salida de la disminución que está describiéndose. Por ejemplo, $i_{2,3}$ denota el tercer valor de corriente registrado para D2.

Múltiples valores de señal de salida pueden combinarse para determinar parámetros de error de diversa complejidad. La siguiente Tabla I muestra varios parámetros de error y los correspondientes valores de señal de

salida de la FIG. 8B.

5

Tabla I

Parámetro de error	Valores de señal de salida
R2	$i_{2,3}/i_{2,1}$
R3	$i_{3,3}/i_{3,1}$
R4	$i_{4,3}/i_{4,1}$
R5	$i_{5,3}/i_{5,1}$
R2/R3	$(i_{2,3}/i_{2,1})/(i_{3,3}/i_{3,1})$
R4/3	$i_{4,3}/i_{3,3}$
R5/4	$i_{4,3}/i_{4,3}$
R6/5	$i_{6,3}/i_{5,3}$
Índice-I	R4/3 - (R2/R3)
Índice-II	$(R4/3)^p - (R2/R3)^q$ donde p y q son positivos y pueden ser iguales o no.

10 Un ejemplo de usar una etapa para compensar más de un parámetro de error se proporciona con referencia a las FIG. 8C-8D. La FIG. 8C muestra otra secuencia de pulsos controlados donde la señal de entrada incluye múltiples excitaciones y relajaciones usando amperometría controlada. La secuencia de potenciales es algo diferente a la ilustrada en la FIG. 8A en que el primer pulso de la Fig. 8C está dividido en dos pulsos. La distribución temporal de los siguientes pulsos es la misma que en la Fig. 8A. Por tanto, el etiquetado de las corrientes y de los índices de relación simples difieren en un número. Por ejemplo, la relación R4/3 de la FIG. 8C es equivalente a la relación R3/2 de la FIG. 8A, así como la relación R5/4 de la FIG. 8C es equivalente a la relación R4/3 de la FIG. 8A, etc. Se realizó un estudio con muestras de sangre capilar probadas a temperatura ambiente y muestras venosas probadas a una menor temperatura media de 15,7°C tomadas de unos 50 donantes. En la Fig. 8D, la ΔS_{total} y un 40% de la ΔS (que representa un ajuste del desfase de temperatura a ΔS) se trazan contra el índice común R6/5 con respecto a las etiquetas de corriente de la Fig. 8C. Los cuadrados abiertos representan la ΔS_{total} . Los rombos abiertos representan la que hay después de ajustar el desfase de temperatura a ΔS_{total} . Los dos gráficos solo difieren en la ordenada en origen de regresión, y ambos tienen esencialmente la misma pendiente. Esta diferencia en la ordenada en origen de los gráficos de ΔS vs. R6/5 representa el efecto de la temperatura media en toda la población de datos. Si la ecuación de regresión de ΔS_{total} vs. R6/5 se sustituye en la Ecuación 7, las lecturas de glucosa se compensan tanto para la temperatura como para el hematocrito. La FIG. 8E muestra los gráficos de sesgo/sesgo porcentual antes y después de la compensación. Los rombos abiertos representan la población de datos originales, con un sesgo medio de -21 y una desviación típica (valor SD) de 6,75. Los triángulos abiertos representan la población después de la compensación de error total, con un sesgo medio de -0,08 y una desviación típica de 4,32. La reducción en el sesgo porcentual medio es la eliminación del efecto de la temperatura en la población de datos. La reducción en el valor SD representa reducir el margen de error del sesgo, aumentando así la precisión.

30 Las FIG. 9A a 9D muestran las correlaciones entre ΔS_{cal} y los parámetros de error de R2/R3, R4/3, Índice-I e Índice-II, respectivamente, para un sistema de biosensor. Se usaron alrededor de 100 muestras de 50 sujetos (2 muestras por sujeto) que contienen glucosa como analito en varias concentraciones. En lo que respecta al Índice-II, se eligió el valor entero de seis para p y q. Cada figura incluye la ecuación de regresión que representa la función de índice que podría utilizarse para determinar valores ΔS del parámetro de error asociado para su uso en la Ecuación 7. Cuanto mayor sea el valor de R^2 para la correlación, más sensible será el parámetro de error al sesgo. De los parámetros de error probados, Índice-II fue el más sensible al sesgo debido al mayor valor de R^2 . Por tanto, si se utilizase Índice-II como una función de índice para determinar ΔS para el análisis, podría utilizarse la ecuación $f(\text{Índice}) y=29,746x - 10,338$, donde x es el valor del parámetro de error Índice-II del análisis e y es el valor determinado para ΔS .

40 Las FIG. 10A a 10C muestran las correlaciones entre ΔS_{cal} y los parámetros de error de R4/3, R5/4 y R6/5, respectivamente, para un sistema de biosensor que usa reactivos diferentes a los de la FIG. 9. Se utilizaron concentraciones de glucosa determinadas a partir de unas 100 muestras de sangre entera aproximadamente. Se usaron valores de ΔS_{cal} que representan un error de sesgo total, tal como podría determinarse a partir de la Ecuación 9. Los valores de R^2 para R4/3, R5/4 y R6/5 fueron 0,1133, 0,4533 y 0,6982, respectivamente, demostrando que R6/5 fue más sensible al error. Puesto que los valores de R^2 aumentaron de 0,1133 a 0,4533, y finalmente a 0,6982, el porcentaje de los valores de concentración de analito determinados dentro un límite de sesgo de $\pm 10\%$ aumentó del 79,6% al 89,8%, y finalmente llegó al 95,4% cuando se usó el parámetro de error R6/5 para determinar ΔS_{cal} . Cada uno de los parámetros de error usados para determinar valores ΔS de la Ecuación 7

redujeron con éxito el margen de error de sesgo porcentual de las concentraciones de analito determinadas llevando el sesgo hacia el centro de la distribución. Por tanto, los valores ΔS determinados a partir de parámetros de error aumentaron el número de valores de concentración de analito que están dentro de un límite de sesgo de $\pm 10\%$ desde el 75,5% (no compensados) al 95,4% (compensados con R6/5), una mejora del 20% en precisión.

5 La FIG. 11A muestra la correlación entre ΔS_{cal} y los parámetros de error de R4/3 para un sistema de biosensor que usa reactivos diferentes a los mostrados en las FIG. 9 o 10. A diferencia de los sistemas de biosensor de las FIG. 9 o 10, en el sistema de la FIG. 11A, R4/3 proporcionó un valor R^2 de 0,5064. Por lo tanto, el sesgo asociado a diferentes variables de sistema de biosensor, tales como una composición de agentes reactivos, la estructura de electrodo, la construcción de la tira sensora, una especie que puede identificarse mediante luz, un procedimiento de detección óptica, y similares, puede describirse mediante diferentes parámetros de error. Tal y como se muestra en la FIG. 11B, de las concentraciones de analito determinadas con este sistema, el 91,7% estaba dentro del límite de sesgo de $\pm 10\%$ antes de la compensación, mientras que el 99,1% de las concentraciones de analito estaba dentro del límite de sesgo de $\pm 10\%$ después de la compensación con el parámetro de error R4/3. La FIG. 11C muestra la mejora en los valores de promedio y de desviación típica para valores de concentración de glucosa no compensados y compensados en parámetro de error R4/3. Tal como se muestra en el histograma, la desviación típica disminuyó de 5,826 a 4,057 para los valores de concentración compensados, una mejora del 30% aproximadamente.

20 Las FIG. 9, 10 y 11 usan un único parámetro de error para determinar un único valor ΔS para la compensación. La FIG. 12A muestra la correlación entre ΔS_{1cal} y el parámetro de error Índice-I ($R^2=0,4693$), mientras que la FIG. 12B muestra la correlación entre ΔS_{2cal} y el parámetro de error R4 ($R^2=0,3429$). ΔS_{1cal} se determinó con la Ecuación 9, mientras que ΔS_{2cal} se determinó mediante la Ecuación 4. De estas dos funciones de índice, ΔS_1 puede estar relacionada con el hematocrito, mientras que ΔS_2 puede estar relacionada con otras contribuciones de error. Cuando se utiliza en combinación a través de la Ecuación 5, la desviación típica del sesgo porcentual disminuyó de 5,45 a 4,89 después de la compensación con la función de índice ΔS_1 y a 3,99 después de la compensación con las funciones de índice ΔS_1 y ΔS_2 . La función de índice ΔS_1 proporcionó un descenso aproximado del 10% en la desviación típica, mientras que las funciones de índice ΔS_1 y ΔS_2 en combinación proporcionaron un descenso aproximado del 27%. Por lo tanto, la compensación basada en pendiente aumentó al 99,1% el número de concentraciones de analito determinadas que están dentro del límite de sesgo de $\pm 10\%$, como se muestra en la siguiente Tabla II.

Tabla II

	No corregido/a	Corregido/a con ΔS_1	Corregido/a con ΔS_1 y ΔS_2
Promedio de sesgo porcentual	0,213	-1,64	-1,45
Desviación típica de sesgo porcentual	5,45	4,89	3,99
A_{corr} porcentual dentro de límite de sesgo de $\pm 10\%$	93,5	97,2	99,1

35 Estos resultados establecen que un análisis descompensado realizado en múltiples muestras da como resultado que casi el 7% de los valores de concentración de analito determinados están fuera de un límite de sesgo de $\pm 10\%$, donde después de la compensación, menos del 1% de los valores compensados están fuera del límite. Usar parámetros de error para determinar valores ΔS que luego son utilizados para compensar un análisis puede proporcionar una mayor exactitud, donde al menos el 85% de los valores de concentración de analito determinados están preferiblemente dentro de un límite de sesgo de $\pm 10\%$, y más preferiblemente al menos el 90% de los valores de concentración de analito determinados están dentro de un límite de sesgo de $\pm 10\%$. En la actualidad, procedimientos de corrección de sesgo basados en pendiente especialmente preferidos pueden proporcionar valores de concentración de analito, donde al menos el 95% o, al menos, el 97% de los valores de concentración de analito determinados están dentro de un límite de sesgo de $\pm 10\%$.

45 La desviación de pendiente, ΔS , y/o funciones de índice relacionadas pueden normalizarse para representar el sesgo porcentual en la correlación de concentraciones de analito con señales de salida. En la normalización, la desviación de pendiente, la función de índice u otro parámetro se ajusta (se multiplica, divide, o similar) mediante una variable para reducir el efecto estadístico de los cambios en el parámetro, mejorar la diferenciación en las variaciones del parámetro, estandarizar las mediciones del parámetro, una combinación de los mismos, o similar.

50 La desviación de pendiente, ΔS , en la Ecuación 7 puede normalizarse mediante la pendiente de la ecuación de correlación de referencia, S_{cal} , dando como resultado una correlación de compensación entre $\Delta S/S_{cal}$ y la función de índice.

55 En la Ecuación 7, ΔS se divide por S_{cal} como sigue:

$$A_{corr} = \frac{i - Int}{S_{cal} + \Delta S} = \frac{i - Int}{S_{cal}(1 + \Delta S / S_{cal})} \quad \text{(Ecuación 14).}$$

5 $\Delta S / S_{cal}$ es una función de índice, $f(\text{índice})$, que puede representarse de la siguiente manera:

$$\Delta S / S_{cal} = f(\text{índice}) = c_1 * \text{índice} + c_0 \quad \text{(Ecuación 15).}$$

10 La función de índice, $f(\text{índice})$, de la ecuación 15 puede sustituirse en la ecuación 14 como sigue:

$$A_{corr} = \frac{i - Int}{S_{cal}(1 + f(\text{índice}))} = \frac{i - Int}{S_{cal}(1 + (c_1 * \text{índice} + c_0))} \quad \text{(Ecuación 16).}$$

15 La solución para la desviación de pendiente, ΔS , proporciona la siguiente relación:

$$\Delta S = S_{cal} * f(\text{índice}) = S_{cal} * (c_1 * \text{índice} + c_0) \quad \text{(Ecuación 17).}$$

20 La normalización de la desviación de pendiente, ΔS , mediante S_{cal} elimina esencialmente el posible efecto de diferentes calibraciones de S_{cal} . La FIG. 13A muestra la correlación de ΔS con una función de índice sensible a la relación R5/4. La FIG. 13B muestra la correlación de $\Delta S / S_{cal}$ con una función de índice sensible a la relación R5/4.

25 La desviación de pendiente, ΔS , en la Ecuación 7 también puede normalizarse mediante una multiplicación con una función de pendiente normalizada, S_{NML} , dando como resultado una correlación de compensación entre S_{NML} y la función de índice.

La función de pendiente normalizada S_{NML} puede representarse de la siguiente manera:

$$S_{NML} = S / S_{cal} = \frac{i - Int}{A_{ref}} * \frac{1}{S_{cal}} = f(\text{índice}) = d_1 * \text{índice} + d_0 \quad \text{(Ecuación 18).}$$

30 Sustituir la Ecuación 18 en la Ecuación 7 y reemplazar S_{NML} por una función de índice, $f(\text{índice})$, da como resultado la siguiente relación:

$$A_{corr} = \frac{i - Int}{S_{cal} * S_{NML}} = \frac{i - Int}{S_{cal} * f(\text{índice})} = \frac{i - Int}{S_{cal} * (d_1 * \text{índice} + d_0)} \quad \text{(Ecuación 19).}$$

35 La FIG. 14 muestra la correlación de S_{NML} con una función de índice sensible a la relación R5/4. Las correlaciones con las funciones de índice en las FIG. 13A, 13B y 14 son similares ya que las tres funciones de índice están relacionadas matemáticamente.

40 De manera similar a los resultados anteriores, la compensación normalizada basada en pendiente aumentó al 99,1% el número de concentraciones de analito determinadas que están dentro del límite de sesgo de $\pm 10\%$, como se muestra en la siguiente Tabla III.

Tabla III

	No corregido/a	Corregido/a con $\Delta S / S_{cal}$	Corregido/a con S_{NML}
Promedio de sesgo porcentual	0,213	-1,64	-1,64
Desviación típica de sesgo porcentual	5,45	4,89	4,89
A_{corr} porcentual dentro de límite de sesgo de $\pm 10\%$	93,5	97,2	97,2

45 La FIG. 15 muestra una representación esquemática de un sistema de biosensor **1500** que determina una concentración de analito en una muestra de un fluido biológico. El sistema de biosensor **1500** incluye un dispositivo de medición **1502** y una tira sensora **1504** que pueden implementarse en cualquier instrumento analítico, incluido un

dispositivo de sobremesa, un dispositivo de mano o portátil, o similar. El dispositivo de medición **1502** y la tira sensora **1504** pueden estar adaptados para implementar un sistema de sensor electroquímico, un sistema de sensor óptico, una combinación de los mismos, o similar. El sistema de biosensor **1500** ajusta una correlación para determinar concentraciones de analito a partir de señales de salida con al menos un valor ΔS . Las correlaciones ajustadas ΔS pueden mejorar la exactitud y la precisión del sistema de biosensor **1500** a la hora de determinar la concentración de analito de la muestra. El sistema de biosensor **1500** puede utilizarse para determinar concentraciones de analito, incluidas las de glucosa, ácido úrico, lactato, colesterol, bilirrubina y similares. Aunque se muestra una configuración particular, el sistema de biosensor **1500** puede tener otras configuraciones, incluidas aquéllas con componentes adicionales.

La tira sensora **1504** tiene una base **1506** que forma un depósito **1508** y un canal **1510** con una abertura **1512**. El depósito **1508** y el canal **1510** pueden estar cubiertos por una tapa con un orificio de ventilación. El depósito **1508** define un volumen parcialmente cerrado. El depósito **1508** puede contener una composición que ayuda a conservar una muestra de líquido, tal como polímeros hinchables en agua o matrices poliméricas porosas. Pueden depositarse reactivos en el depósito **1508** y/o el canal **1510**. Los reactivos pueden incluir una o más enzimas, aglutinantes, mediadores y especies similares. Los reactivos pueden incluir un indicador químico para un sistema óptico. La tira sensora **1504** también puede tener una interfaz de muestra **1514** dispuesta adyacente al depósito **1508**. La interfaz de muestra **1514** puede rodear parcial o completamente el depósito **1508**. La tira sensora **1504** puede tener otras configuraciones.

En un sistema de sensor óptico, la interfaz de muestra **1514** tiene un portal óptico o abertura para ver la muestra. El portal óptico puede estar cubierto por un material esencialmente transparente. La interfaz de muestra puede tener portales ópticos en lados opuestos del depósito **1508**.

En un sistema electroquímico, la interfaz de muestra **1514** tiene conductores conectados a un electrodo de trabajo y un contraelectrodo. Los electrodos pueden estar sustancialmente en el mismo plano o en más de un plano. Pueden usarse otras distancias de separación entre los electrodos y la tapa. Los electrodos pueden estar dispuestos sobre una superficie de la base **1506** que forma el depósito **1508**. Los electrodos pueden adentrarse o proyectarse en el depósito **1508**. Una capa dieléctrica puede cubrir parcialmente los conductores y/o los electrodos. La interfaz de muestra **1514** puede tener otros electrodos y conductores.

El dispositivo de medición **1502** incluye circuitos eléctricos **1516** conectados a una interfaz de sensor **1518** y un dispositivo de visualización **1520**. Los circuitos eléctricos **1516** incluyen un procesador **1522** conectado a un generador de señales **1524**, un sensor de temperatura opcional **1526** y un medio de almacenamiento **1528**.

El generador de señales **1524** proporciona una señal de entrada eléctrica a la interfaz de sensor **1518** en respuesta al procesador **1522**. En los sistemas ópticos, la señal de entrada eléctrica puede utilizarse para hacer funcionar o controlar el detector y la fuente de luz en la interfaz de sensor **1518**. En sistemas electroquímicos, la señal de entrada eléctrica puede transmitirse por la interfaz de sensor **1518** a la interfaz de muestra **1514** para aplicar la señal de entrada eléctrica a la muestra de fluido biológico. La señal de entrada eléctrica puede ser un potencial o una corriente y puede ser constante, variable o una combinación de los mismos, tal como cuando se aplica una señal de CA con un desfase de señal de CC. La señal de entrada eléctrica puede aplicarse como pulso individual o en múltiples pulsos, secuencias o ciclos. El generador de señales **1524** también puede registrar una señal de salida de la interfaz de sensor como un generador-registrador.

El sensor de temperatura opcional **1526** determina la temperatura de la muestra en el depósito de la tira sensora **1504**. La temperatura de la muestra puede medirse, calcularse a partir de la señal de salida o suponerse que es idéntica o similar a una medición de la temperatura ambiente o de la temperatura de un dispositivo que implementa el sistema de biosensor. La temperatura puede medirse usando un termistor, un termómetro u otro dispositivo de detección de temperatura. Pueden utilizarse otras técnicas para determinar la temperatura de muestra.

El medio de almacenamiento **1528** puede ser una memoria magnética, óptica o de semiconductor, otro dispositivo de almacenamiento o similar. El medio de almacenamiento **1528** puede ser un dispositivo de memoria fijo, un dispositivo de memoria extraíble, tal como una tarjeta de memoria, accederse de manera remota, o similar.

El procesador **1522** implementa el análisis de analito y el tratamiento de datos utilizando código de software legible por ordenador y datos almacenados en el medio de almacenamiento **1528**. El procesador **1522** puede iniciar el análisis de analito en respuesta a la presencia de la tira sensora **1504** en la interfaz de sensor **1518**, la aplicación de una muestra en la tira sensora **1504**, en respuesta a una entrada de usuario, o similar. El procesador **1522** controla el generador de señales **1524** para proporcionar la señal de entrada eléctrica a la interfaz de sensor **1518**. El procesador **1522** recibe la temperatura de la muestra desde el sensor de temperatura **1526**. El procesador **1522** recibe la señal de salida desde la interfaz de sensor **1518**. La señal de salida se genera en respuesta a la reacción del analito en la muestra. La señal de salida puede generarse mediante la utilización de un sistema óptico, un sistema electroquímico o similares. El procesador **1522** determina concentraciones de analito compensadas ΔS a partir de señales de salida utilizando una ecuación de correlación ajustada por pendiente como se ha descrito anteriormente. Los resultados del análisis de analito pueden proporcionarse al dispositivo de visualización **1520** y

pueden almacenarse en el medio de almacenamiento **1528**.

5 Las ecuaciones de correlación entre las concentraciones de analito y las señales de salida pueden representarse gráficamente, matemáticamente, una combinación de los mismos, o similar. Las ecuaciones de correlación pueden representarse mediante una tabla de números de programa (PNA), otra tabla de consulta, o similares, que esté almacenada en el medio de almacenamiento **1528**. Instrucciones con respecto a la implementación del análisis de analito pueden proporcionarse por el código de software legible por ordenador almacenado en el medio de almacenamiento **1528**. El código puede ser código de objetos o cualquier otro código que describa o controle la funcionalidad descrita en el presente documento. Los datos del análisis de analito pueden someterse a uno o más tratamientos de datos, incluida la determinación de tasas de degradación, constantes K, relaciones y similares en el procesador **1522**.

15 En sistemas electroquímicos, la interfaz de sensor **1518** tiene contactos que están conectados a o comunicados eléctricamente con los conductores de la interfaz de muestra **1514** de la tira sensora **1504**. La interfaz de sensor **1518** transmite la señal de entrada eléctrica desde el generador de señales **1524**, a través de los contactos, a los conectores de la interfaz de muestra **1514**. La interfaz de sensor **1518** también transmite la señal de salida desde la muestra, a través de los contactos, al procesador **1522** y/o al generador de señales **1524**.

20 En los sistemas ópticos de absorción de luz y generados por luz, la interfaz de sensor **1508** incluye un detector que recoge y mide la luz. El detector recibe luz desde el sensor de líquido a través del portal óptico de la interfaz de muestra **1514**. En un sistema óptico de absorción de luz, la interfaz de sensor **1508** también incluye una fuente de luz, tal como un láser, un diodo emisor de luz o similares. El haz incidente puede tener una longitud de onda seleccionada para su absorción por un producto de reacción. La interfaz de sensor **1508** dirige un haz incidente de la fuente de luz a través del portal óptico en la interfaz de muestra **1514**. El detector puede colocarse en un ángulo, tal como de 45°, con respecto al portal óptico para recibir la luz que se refleja desde la muestra. El detector puede colocarse junto a un portal óptico en el otro lado de la muestra desde la fuente de luz para recibir luz transmitida a través de la muestra. El detector puede colocarse en otra ubicación para recibir luz reflejada y/o transmitida.

30 El dispositivo de visualización **1520** puede ser analógico o digital. El dispositivo de visualización puede ser una pantalla LCD adaptada para mostrar una lectura numérica.

35 En uso, una muestra líquida para su análisis se transfiere al depósito **1508** introduciendo el líquido en la abertura **1512**. La muestra de líquido fluye a través del canal **1510**, llenando el depósito **1508** mientras se expulsa el aire contenido previamente. La muestra de líquido reacciona químicamente con los reactivos depositados en el canal **1510** y/o el depósito **1508**.

40 La tira sensora **1502** está dispuesta adyacente al dispositivo de medición **1502**. "Adyacente" incluye posiciones en las que la interfaz de muestra **1514** está en comunicación eléctrica y/u óptica con la interfaz de sensor **1508**. La comunicación eléctrica incluye la transferencia de señales de entrada y/o salida entre contactos de la interfaz de sensor **1518** y conductores de la interfaz de muestra **1514**. La comunicación óptica incluye la transferencia de luz entre un portal óptico de la interfaz de muestra **1502** y un detector de la interfaz de sensor **1508**. La comunicación óptica incluye además la transferencia de luz entre un portal óptico de la interfaz de muestra **1502** y una fuente de luz de la interfaz de sensor **1508**.

45 El procesador **1522** recibe la temperatura de la muestra desde el sensor de temperatura **1526**. El procesador **1522** controla el generador de señales **1524** para proporcionar una señal de entrada a la interfaz de sensor **1518**. En un sistema óptico, la interfaz de sensor **1518** hace funcionar el detector y la fuente de luz en respuesta a la señal de entrada. En un sistema electroquímico, la interfaz de sensor **1518** proporciona la señal de entrada a la muestra a través de la interfaz de muestra **1514**. El procesador **1522** recibe la señal de salida generada en respuesta a la reacción redox del analito en la muestra, como se ha descrito anteriormente.

50 El procesador **1522** determina la concentración de analito de la muestra. El dispositivo de medición ajusta la correlación entre concentraciones de analito y señales de salida con al menos un valor ΔS . La concentración de analito se determina a partir de la correlación ajustada por pendiente y la señal de salida.

55 La FIG. 16 representa otro procedimiento para determinar una concentración de analito en una muestra de un fluido biológico. En la etapa **1602**, un sistema de biosensor aplica una primera secuencia de potenciales a través de electrodos de trabajo y de contraelectrodos. La primera secuencia de potenciales puede ser un potencial de sondeo o una secuencia similar. La secuencia de potenciales de sondeo puede tener una característica de sondeo ampliada. 60 En la etapa **1604**, el biosensor se llena con una muestra biológica, tal como sangre entera o similar, como se ha descrito anteriormente. En la etapa **1606**, el biosensor determina si hay suficiente volumen de la muestra biológica presente en la celda sensora para su análisis. El biosensor puede determinar si corrientes u otras señales de salida generadas por la muestra biológica en respuesta a la primera secuencia de potenciales satisfacen uno o más umbrales en uno o más potenciales de sondeo. En la etapa **1608**, el sistema de biosensor aplica una segunda secuencia de potenciales. El sistema de biosensor puede aplicar la segunda secuencia de potenciales una vez que la celda sensora esté llena. La segunda secuencia de potenciales puede ser sensible a amperometría controlada u 65

otro proceso electroquímico. En la etapa **1610**, el sistema de biosensor registra las señales de salida de los electrodos. En la etapa **1612**, el sistema de biosensor determina una función de índice en respuesta a las señales de salida. La función de índice puede incluir uno o más valores de índice de indicador. La función de índice puede ser sensible a una correlación basada en un sesgo porcentual, una desviación de pendiente, una normalización de pendiente, una combinación de los mismos, o similares, como se ha descrito anteriormente. La función de índice puede representar una correlación entre un sesgo porcentual y una relación de las señales de salida, tal como R5/4. En la etapa **1616**, el sistema de biosensor determina si el error de sistema está fuera de uno o más límites de error en respuesta a la función de índice. En la etapa **1618**, el sistema de biosensor determina la concentración de analito en respuesta a las señales de salida y la función de índice. El sistema de biosensor ajusta la ecuación de correlación de analito entre las señales de salida y la concentración de analito en respuesta a la función de índice y, a continuación, determina la concentración de analito usando la ecuación de correlación o analito ajustada o compensada. El sistema de biosensor puede ajustar la ecuación de correlación de analito cuando la función de índice indica que el error de sistema está fuera de uno o más límites de error. La ecuación de correlación de analito puede ser la pendiente de la correlación entre las señales de salida y una concentración de analito de referencia.

Aunque se han descrito varias formas de realización de la invención, resultará evidente para los expertos en la técnica que otras formas de realización e implementaciones son posibles dentro del alcance de la invención. Por consiguiente, la invención no debe restringirse excepto a la luz de las reivindicaciones adjuntas y sus equivalentes.

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para determinar una concentración de analito en una muestra, que comprende:

- 5 a) generar al menos una señal de salida a partir de una muestra usando un sistema de biosensor (1500) que comprende un dispositivo de medición (1502) y una tira sensora (1504),
- b) establecer una ecuación de correlación de referencia que describe una función que relaciona las señales de salida del biosensor con valores de concentración de analito determinados a partir de un instrumento de referencia;
- 10 c) determinar un sesgo en la correlación entre las concentraciones de analito y las señales de salida en función de uno o más parámetros de error, donde:
los parámetros de error son parámetros que pueden medirse, calcularse o determinarse a través de otros medios y que provocan errores en el análisis de concentración de analito, donde los errores representan la diferencia entre la concentración de analito y un valor de concentración de analito correlacionado con la
- 15 ecuación de correlación de referencia;
donde el sesgo es la desviación de pendiente ΔS entre la pendiente de la correlación de referencia y una pendiente hipotética de una línea para el valor de señal de salida que proporcionará una concentración de analito en la muestra sin sesgo, o una desviación de pendiente normalizada;
- 20 d) determinar al menos una función de índice que relaciona el al menos un parámetro de error con el sesgo; y
- e) determinar la concentración de analito en la muestra a partir de la al menos una señal de salida, la correlación de referencia y la al menos una función de índice.

2. El procedimiento según la reivindicación 1, donde el al menos un parámetro de error incluye preferiblemente al menos uno de entre la temperatura y el nivel de hematocrito.

25 3. El procedimiento según la reivindicación 1, que comprende además:

después de la etapa d), la siguiente etapa d1) que ajusta una ecuación de correlación de analito en respuesta a la al menos una función de índice.

30 4. El procedimiento según la reivindicación 1, en el que el valor de la al menos una señal de salida es sensible a la concentración del analito en la muestra y el procedimiento comprende además:

después de la etapa d), la siguiente etapa d2) que determina la desviación de pendiente, el valor ΔS , a partir de la al menos una función de índice; y
en el que el determinar la concentración de analito en la muestra se realiza compensando el valor de la al menos una señal de salida con al menos una pendiente de una correlación de referencia y el al menos un valor ΔS .

40 5. El procedimiento según la reivindicación 4, donde múltiples parámetros de error son independientemente sensibles a diferentes contribuciones de error.

45 6. El procedimiento según la reivindicación 4 o 5, donde la al menos una pendiente de una correlación de referencia y el valor de la al menos una señal de salida se modifican con un segundo valor ΔS , cada valor ΔS determinado a partir de una función de índice diferente, y donde diferentes parámetros de error se transforman preferiblemente mediante las diferentes funciones de índice para proporcionar los al menos dos valores ΔS .

50 7. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 4 a 6, donde la compensación es con una ecuación que relaciona el sesgo porcentual con la corriente.

8. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 4 a 7, que comprende además normalizar el valor ΔS , donde la normalización del valor ΔS es preferiblemente en respuesta a una pendiente de una ecuación de correlación de referencia o en respuesta a una función de pendiente normalizada.

55 9. Un sistema de biosensor (1500) para determinar una concentración de analito en una muestra, que comprende:

una tira sensora (1504) que presenta una interfaz de muestra (1514); y
un dispositivo de medición (1502) que presenta un procesador (1522) conectado a una interfaz de sensor (1518), teniendo la interfaz de sensor (1518) comunicación eléctrica con la interfaz de muestra (1514), y
60 teniendo el procesador (1522) comunicación eléctrica con un medio de almacenamiento (1528), donde el procesador (1522) determina un valor de señal de salida que incluye una parte sensible a la concentración del analito en la muestra de la interfaz de sensor (1518) y una parte no sensible a la concentración de analito atribuible a al menos un error,
65 donde el procesador (1522) determina al menos un valor ΔS a partir de una función de índice, presentando la función de índice una entrada de al menos un parámetro de error, representando el valor ΔS desviaciones de pendiente de una correlación entre una concentración de analito y la señal de salida con respecto a la

pendiente de una correlación perfecta, y el parámetro de error es un valor sensible al al menos un error, y el procesador (1522) está adaptado para llevar a cabo las etapas del procedimiento según la reivindicación 1.

5 10. El sistema de biosensor según la reivindicación 9, donde la función de índice está almacenada en el medio de almacenamiento (1528).

11. El sistema de biosensor según la reivindicación 9 o 10, en el que el procesador (1522) normaliza el al menos un valor ΔS .

10

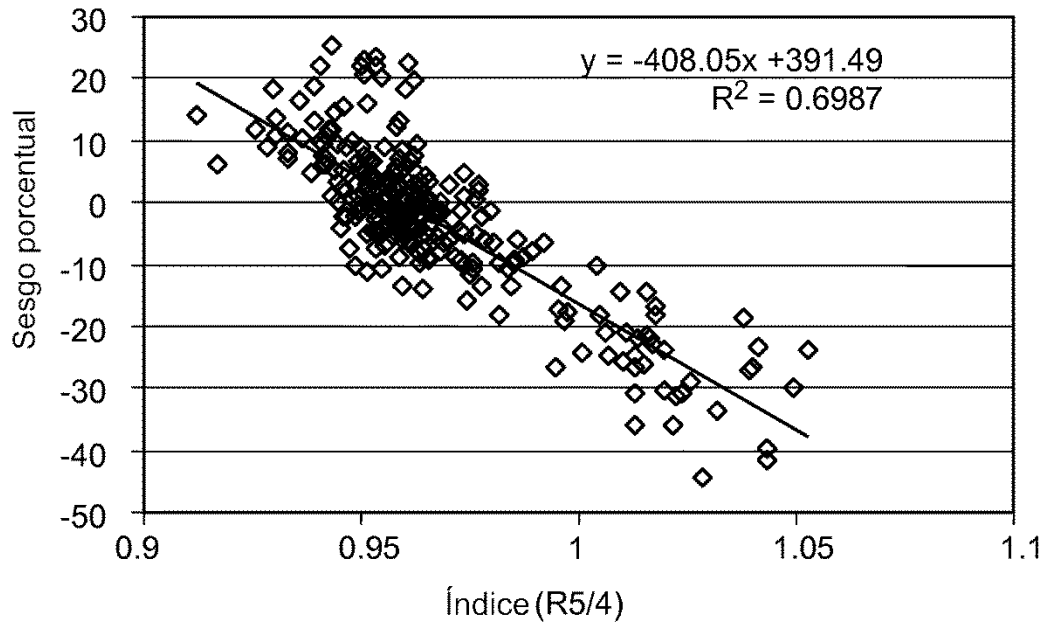


Fig.1

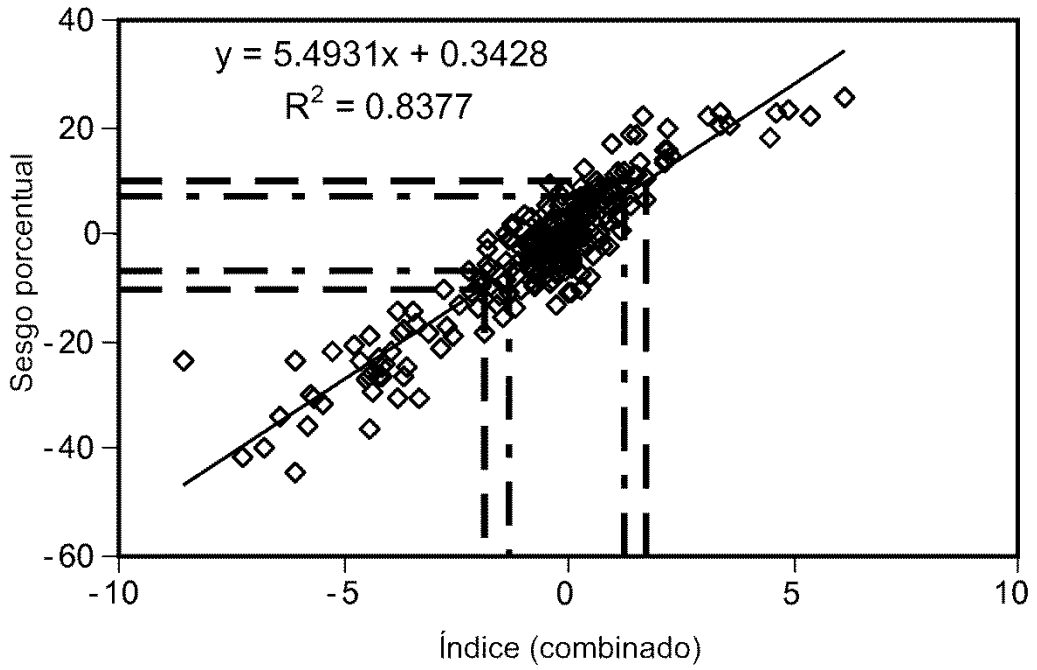


Fig.2

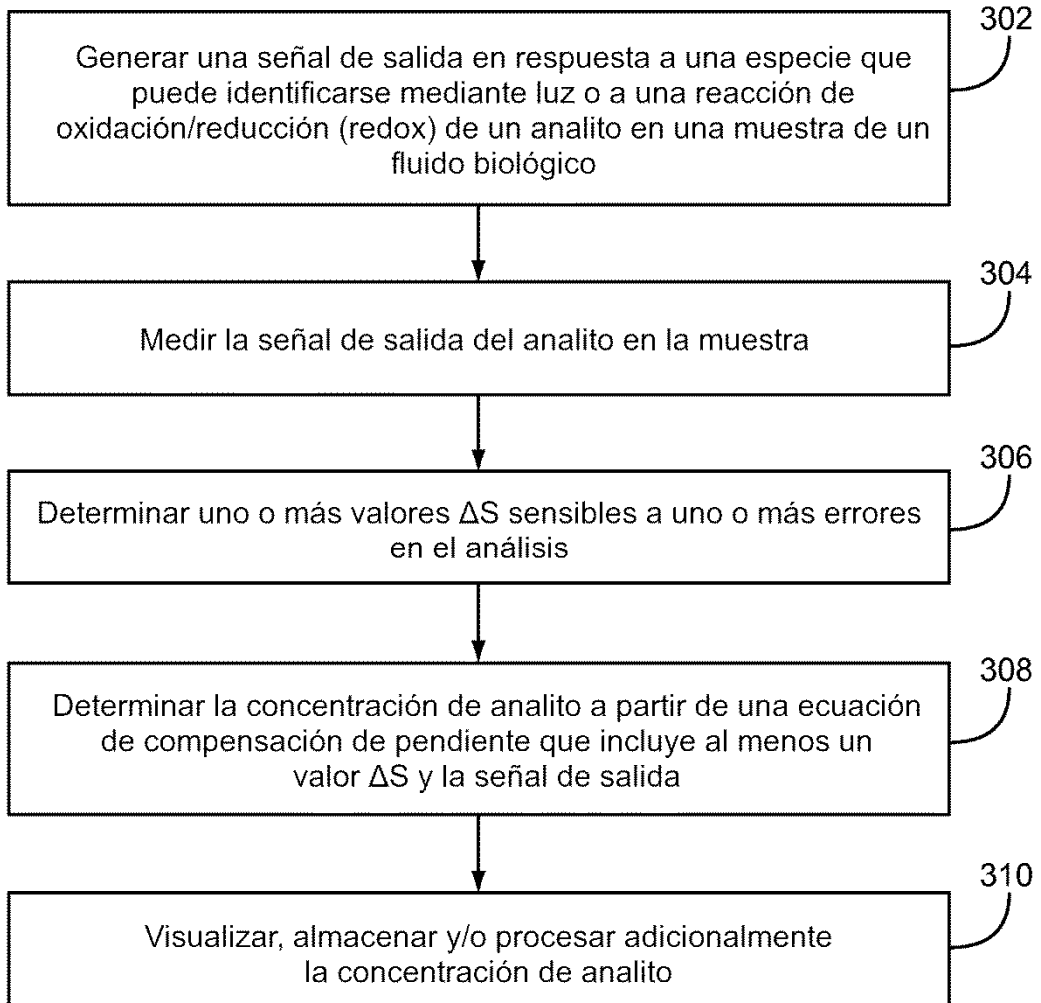


Fig.3

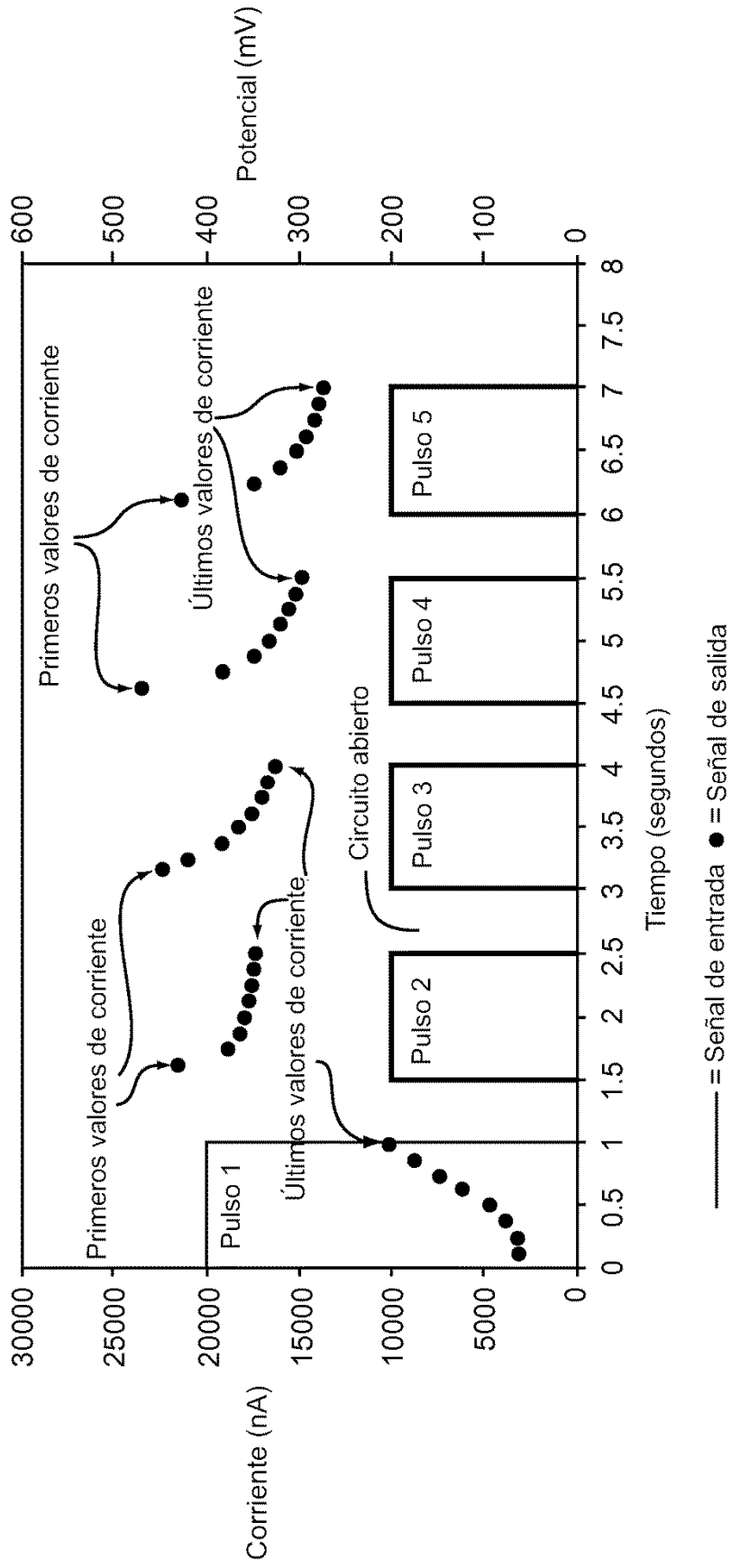
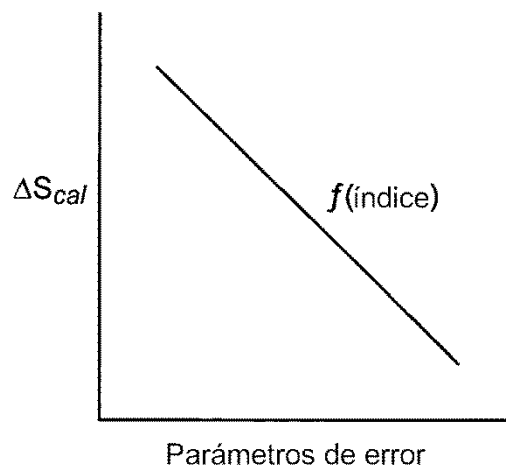
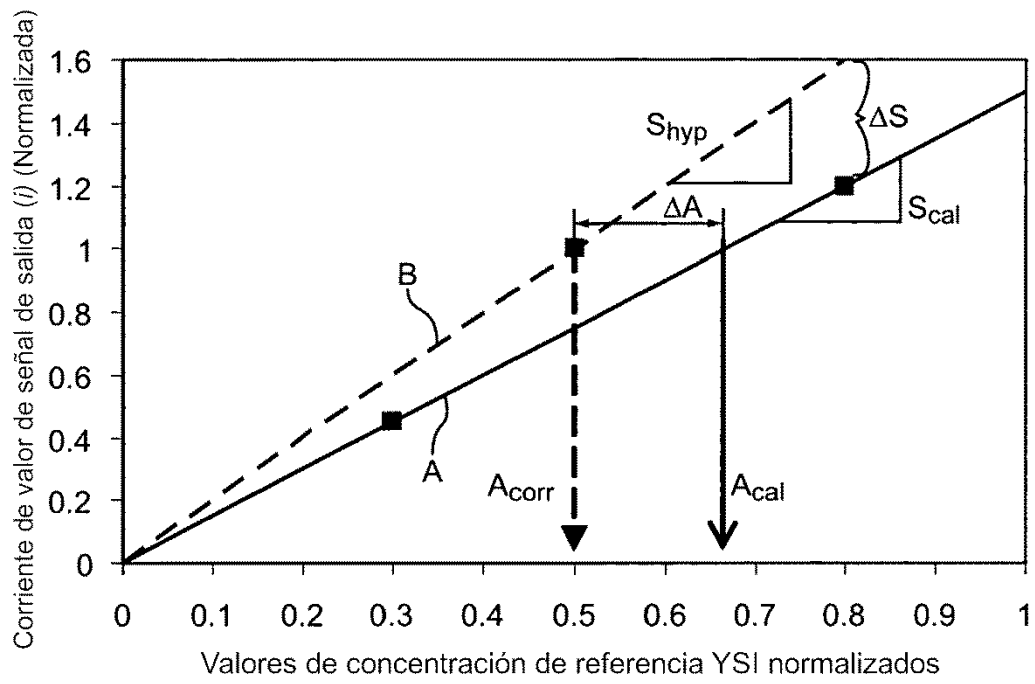


Fig.4



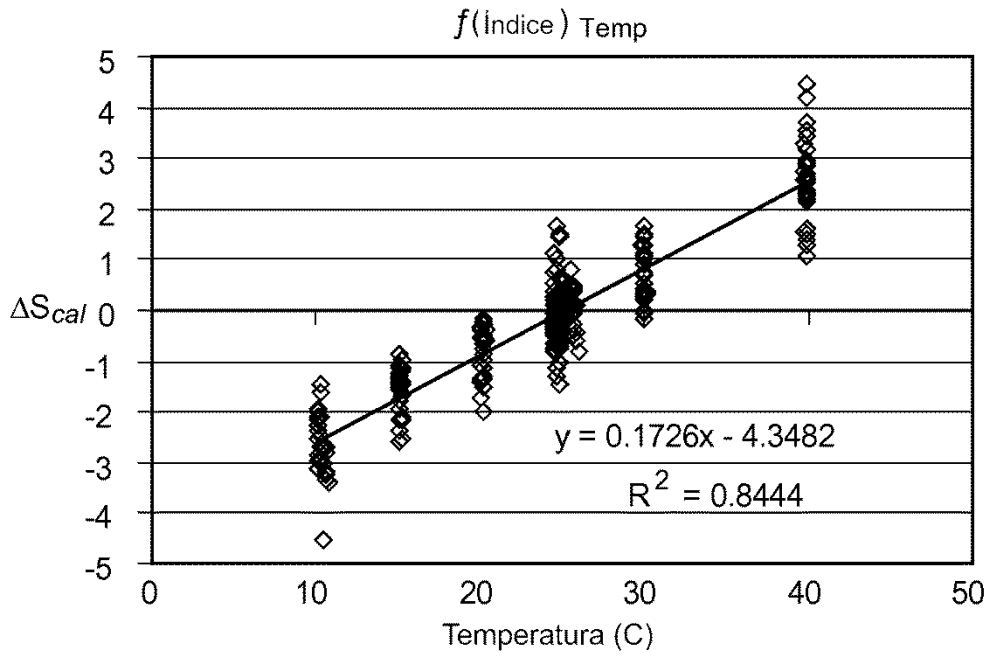


Fig.7A

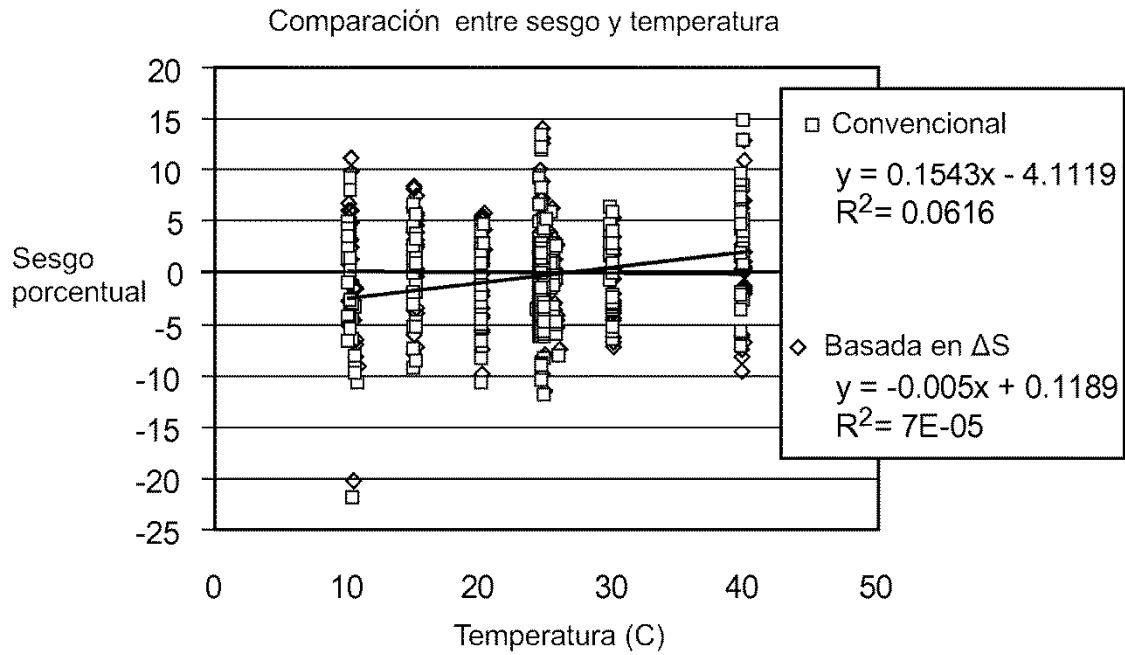


Fig.7B

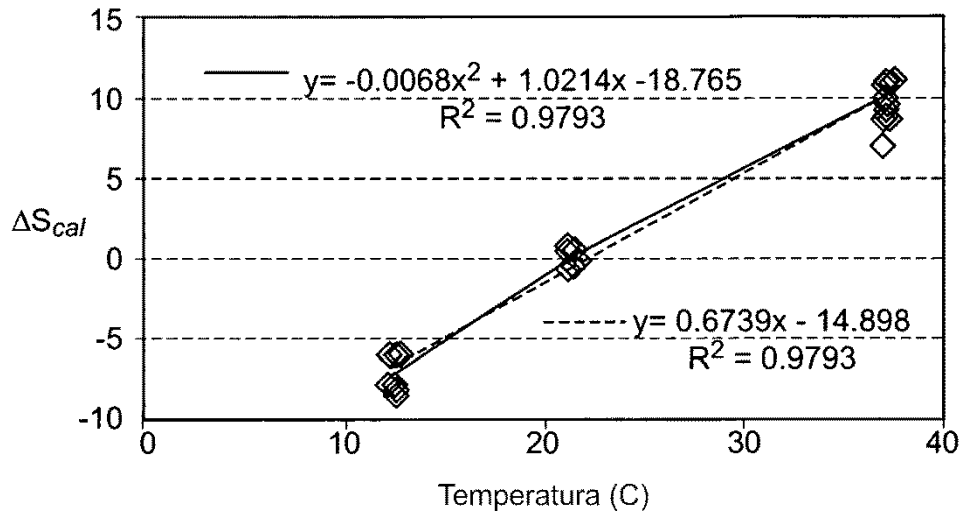


Fig.7C

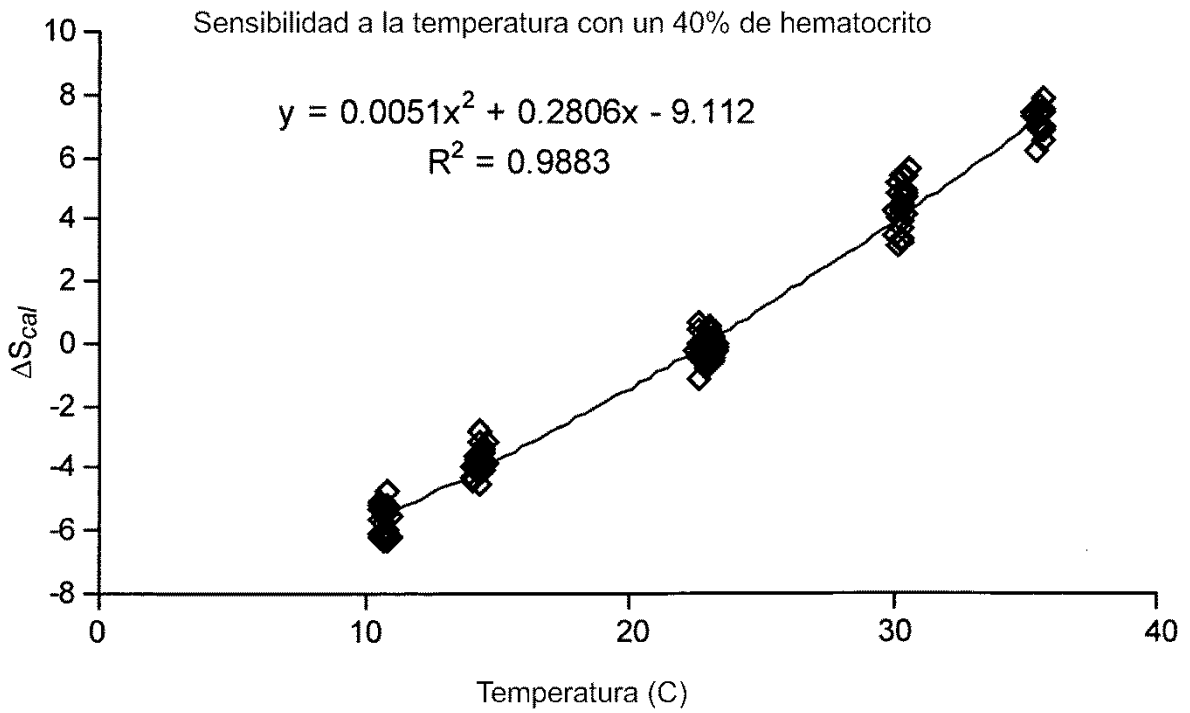


Fig.7D

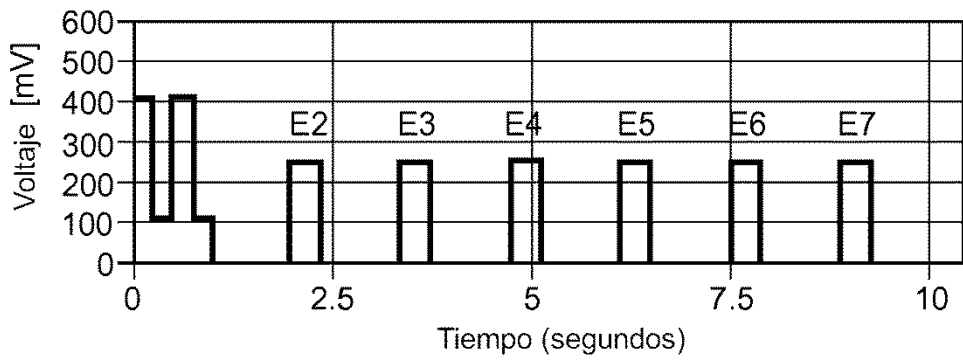


Fig. 8A

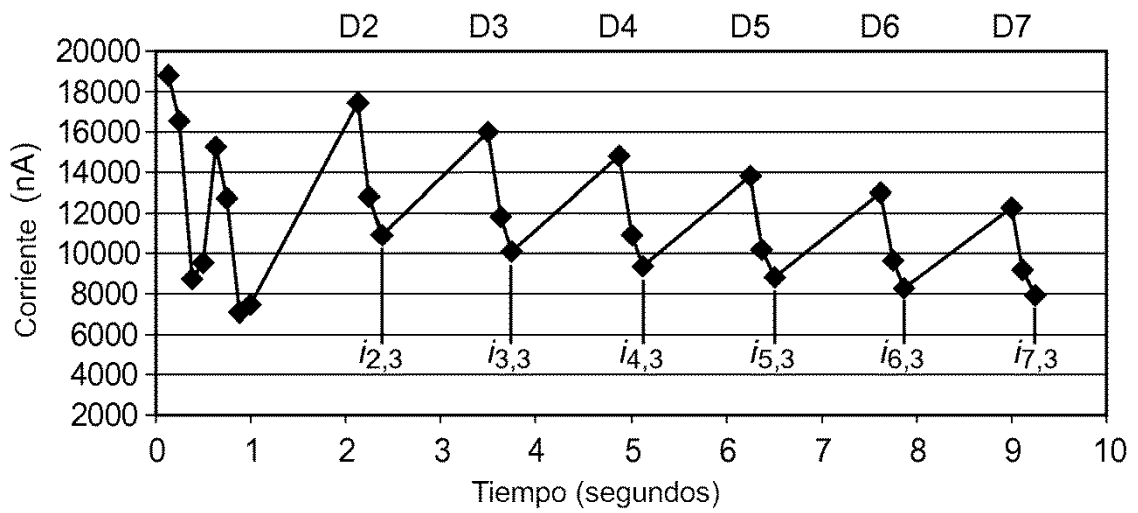


Fig. 8B

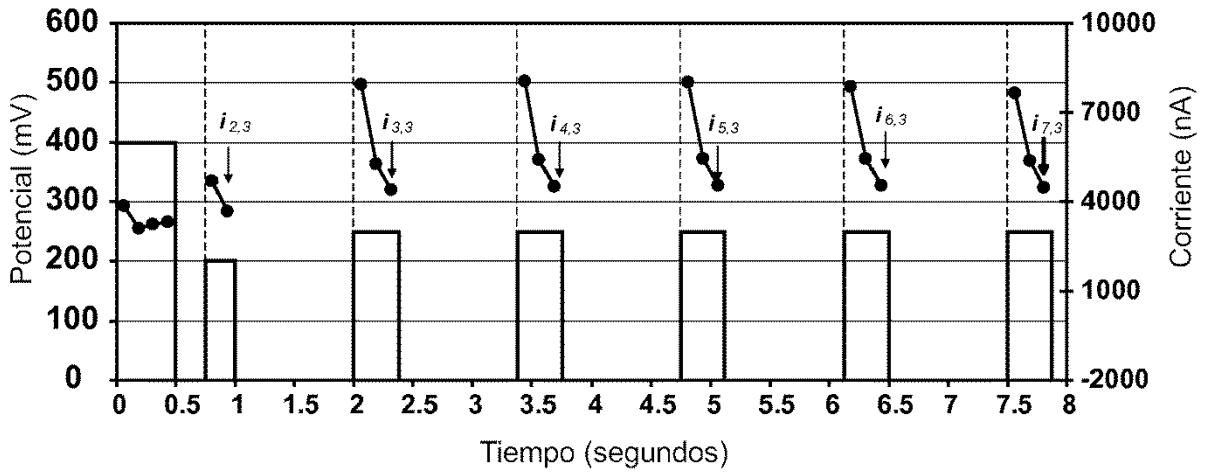


Fig.8C

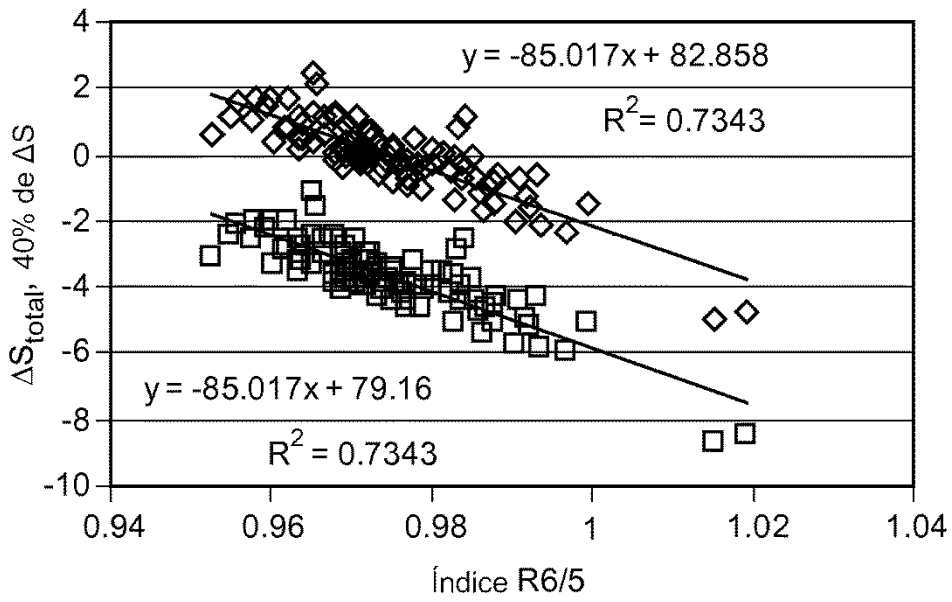


Fig.8D

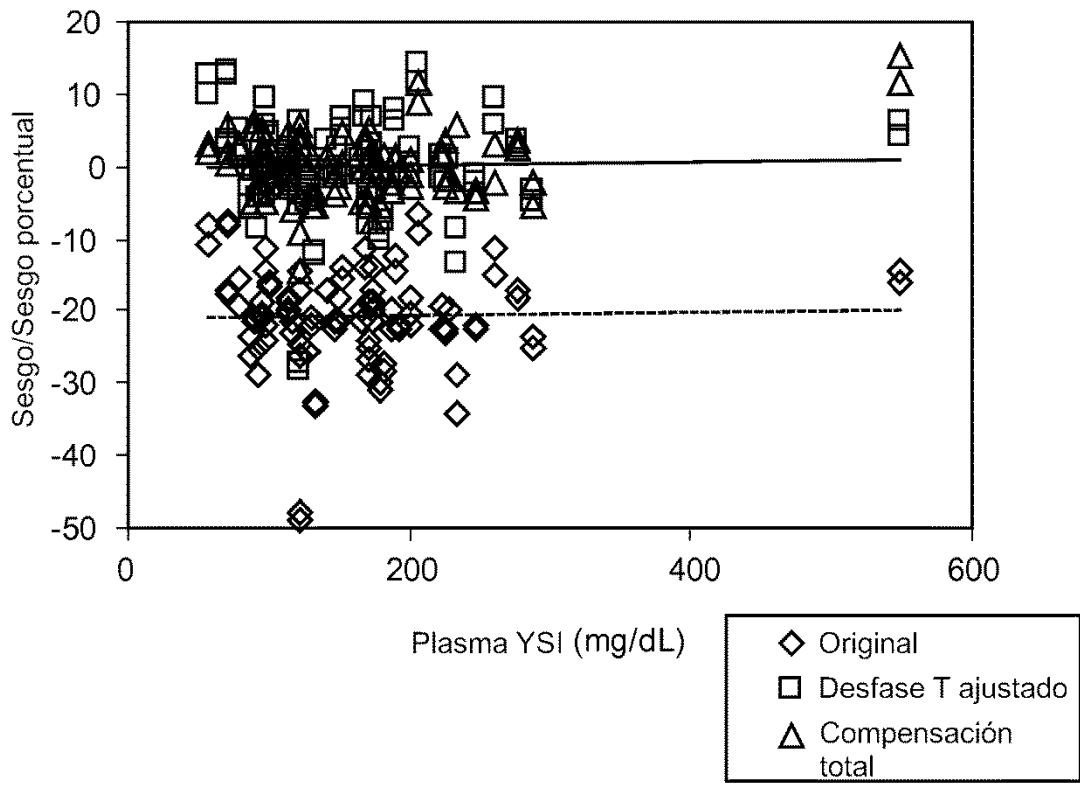


Fig. 8E

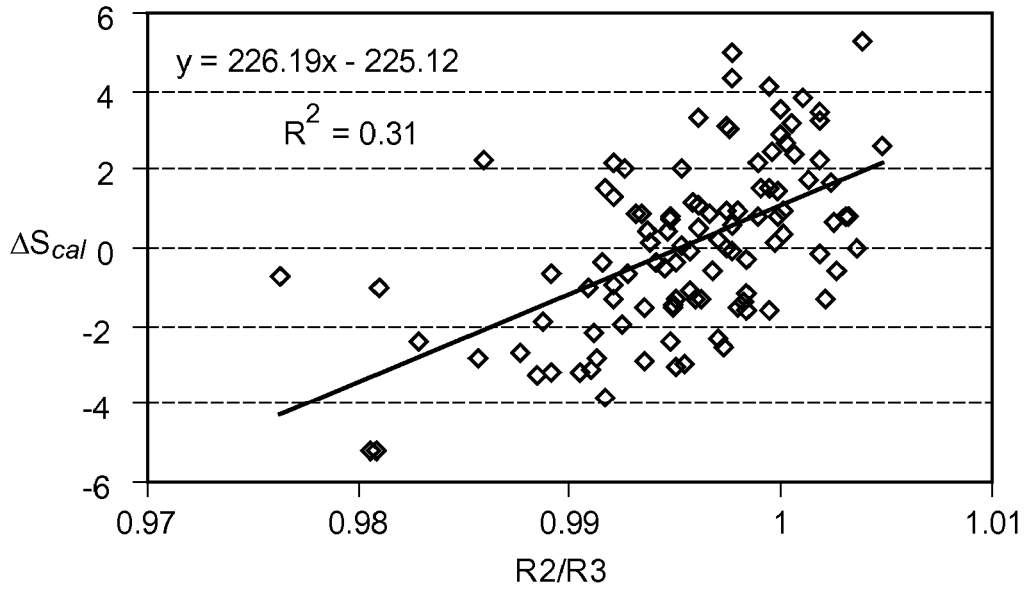


Fig.9A

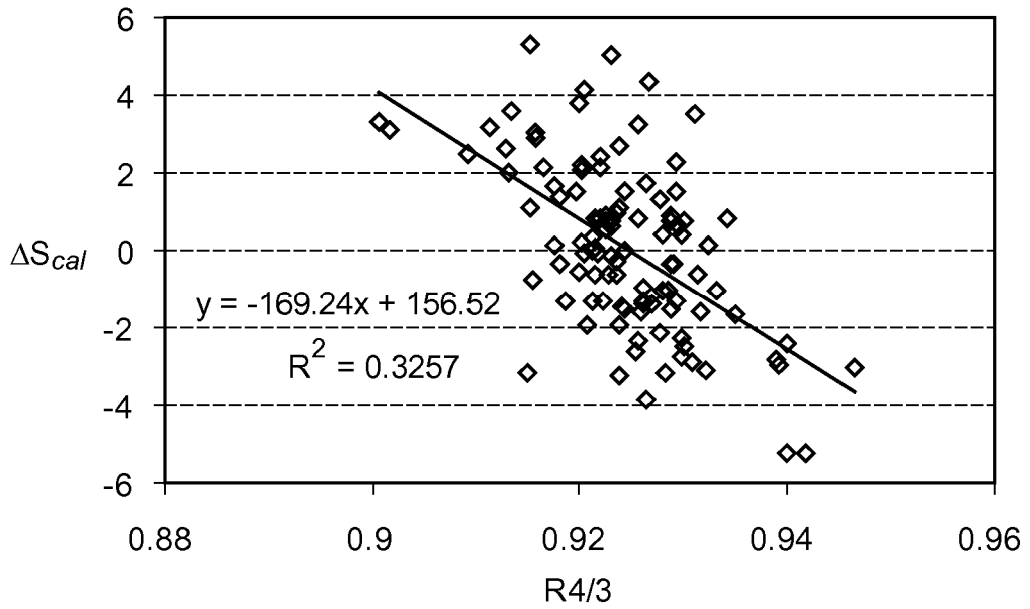


Fig.9B

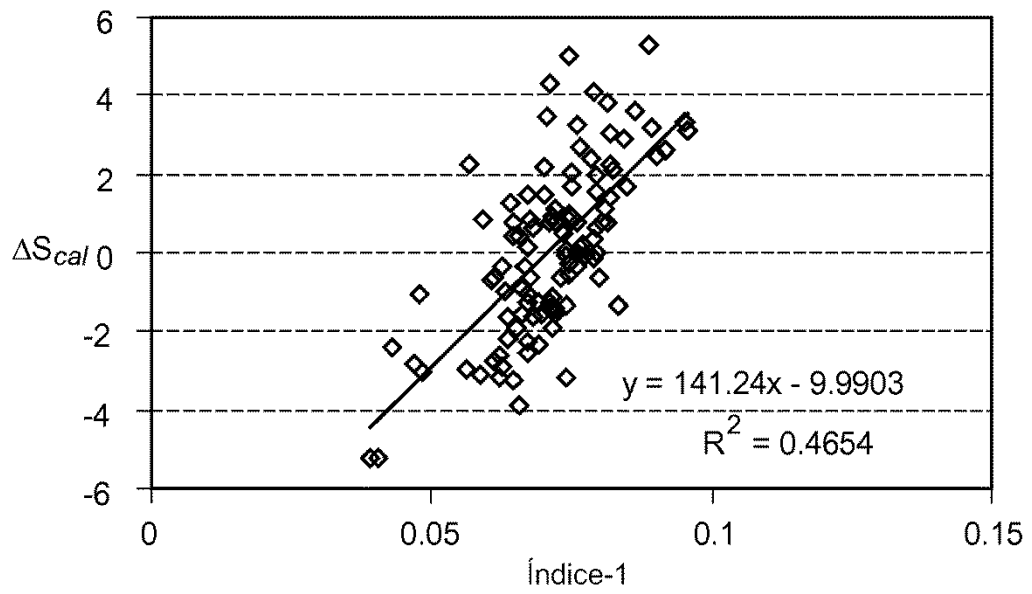


Fig.9C

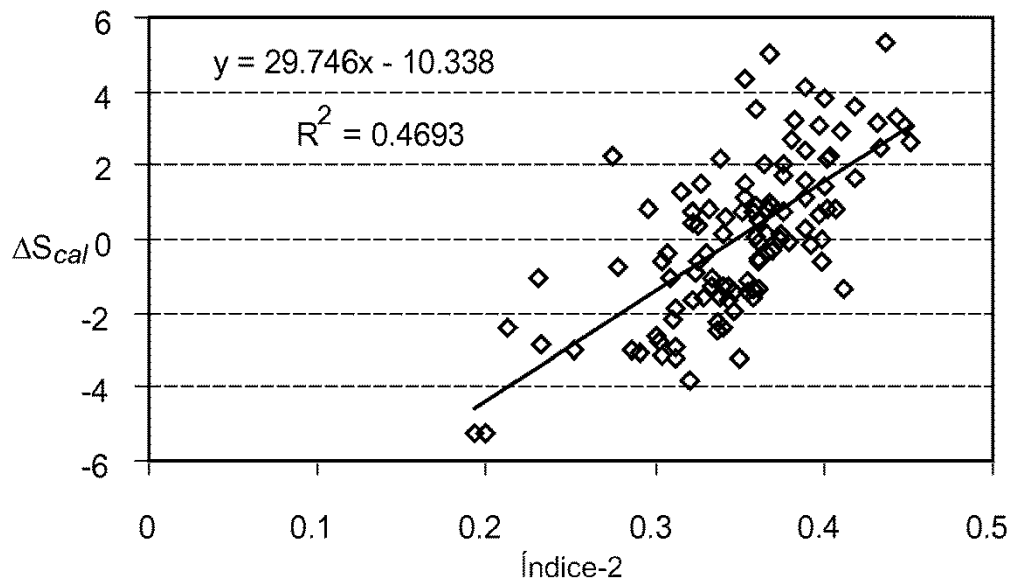


Fig.9D

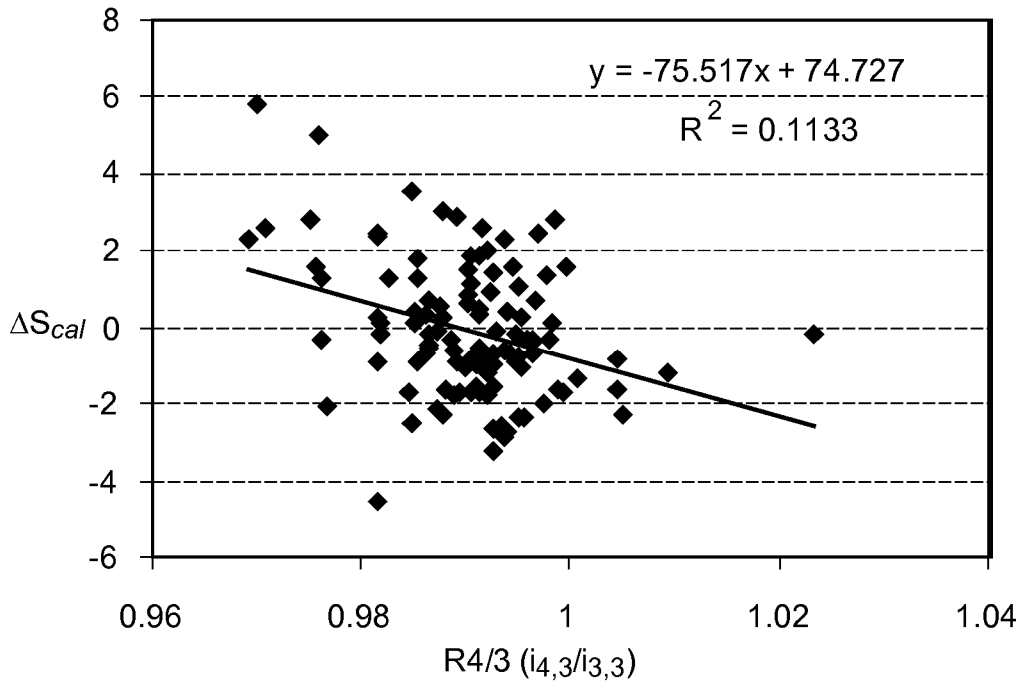


Fig.10A

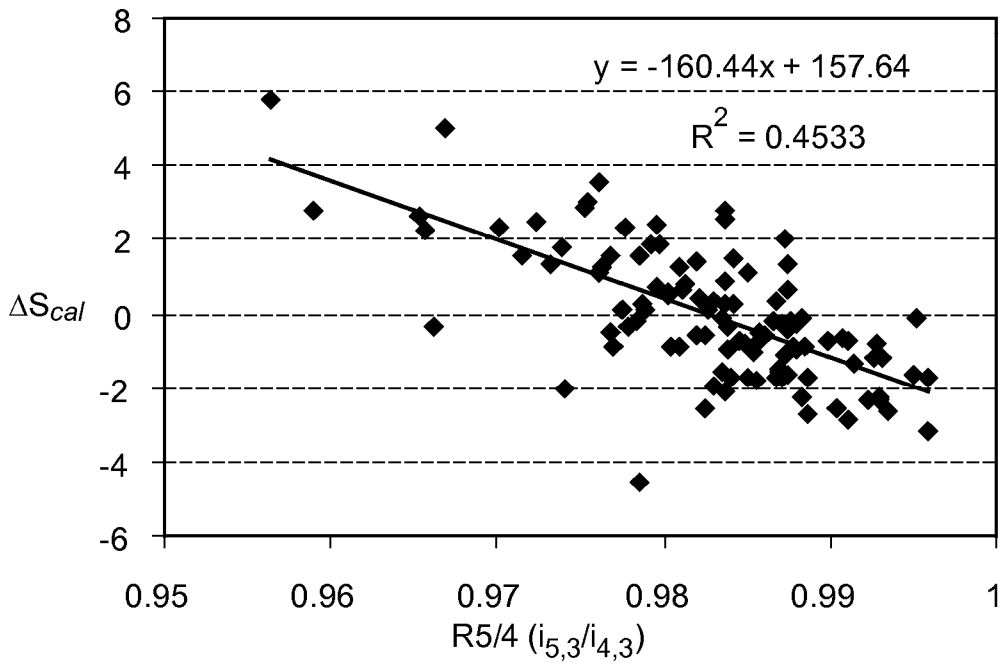


Fig.10B

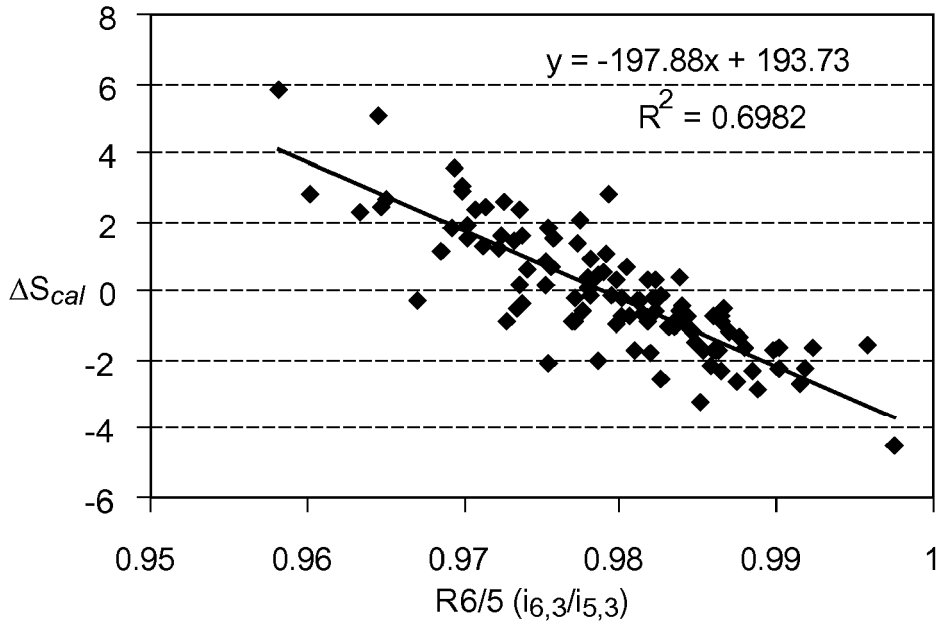


Fig.10C

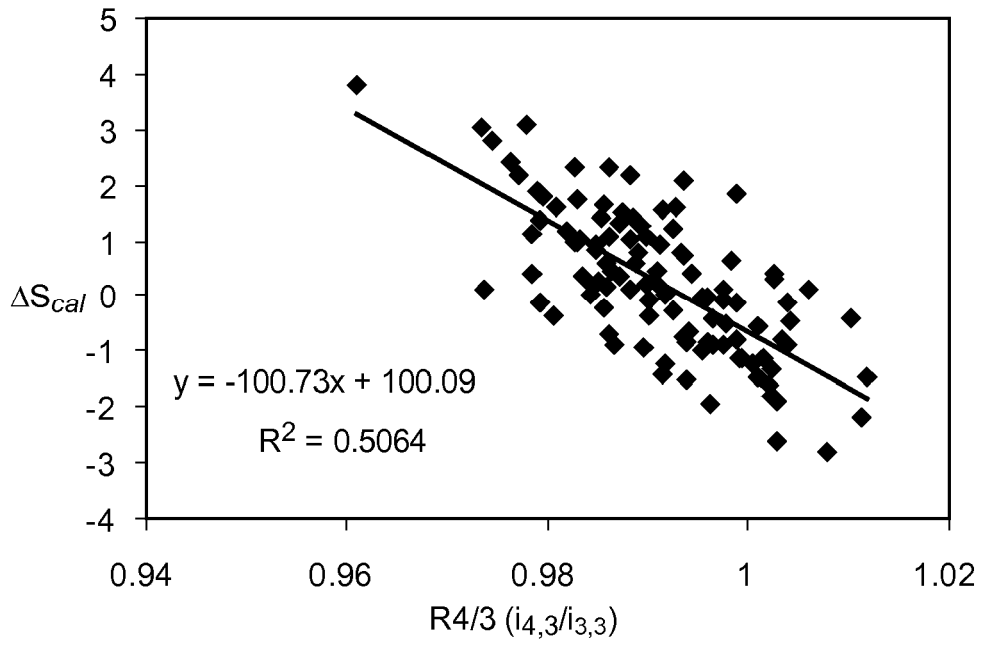


Fig.11A

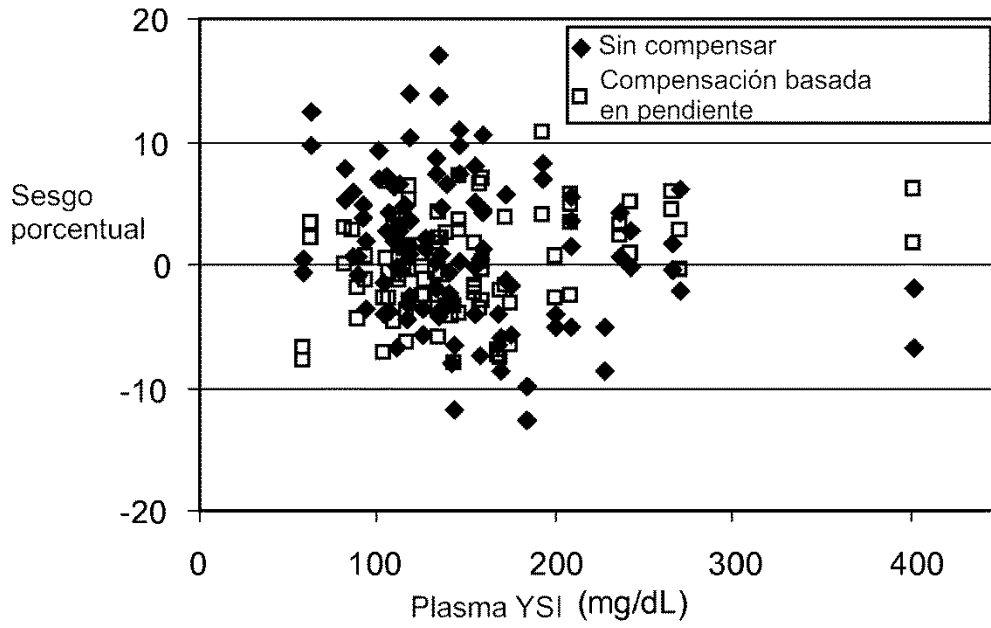


Fig.11B

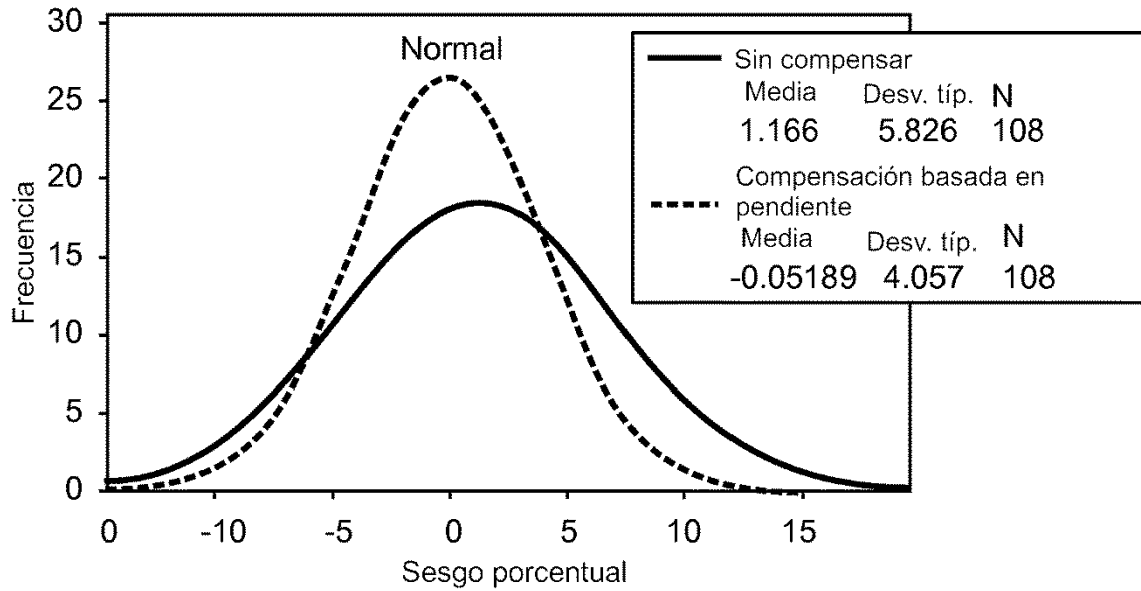


Fig.11C

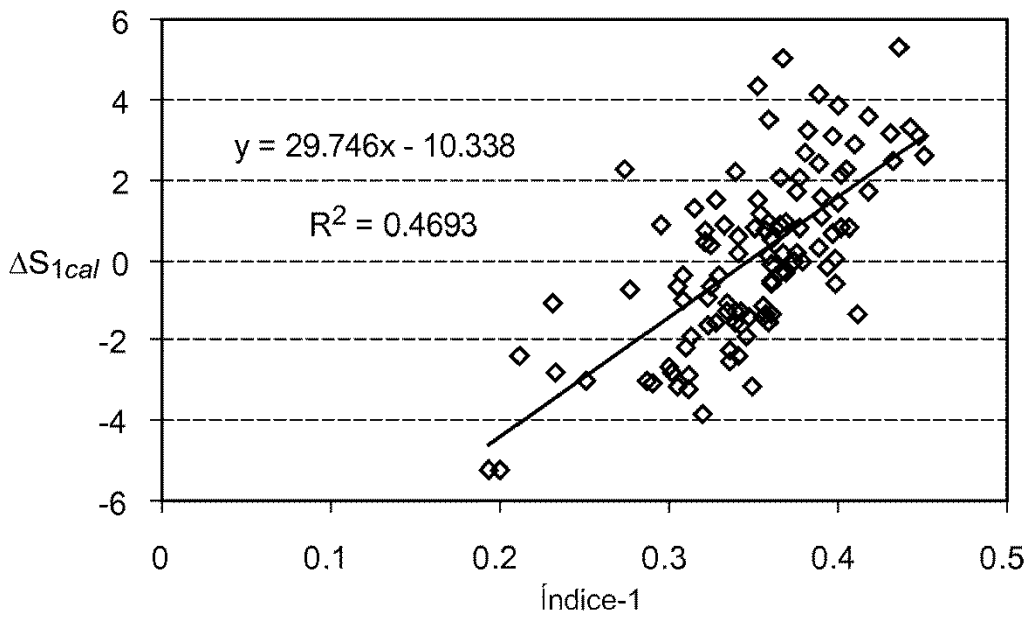


Fig.12A

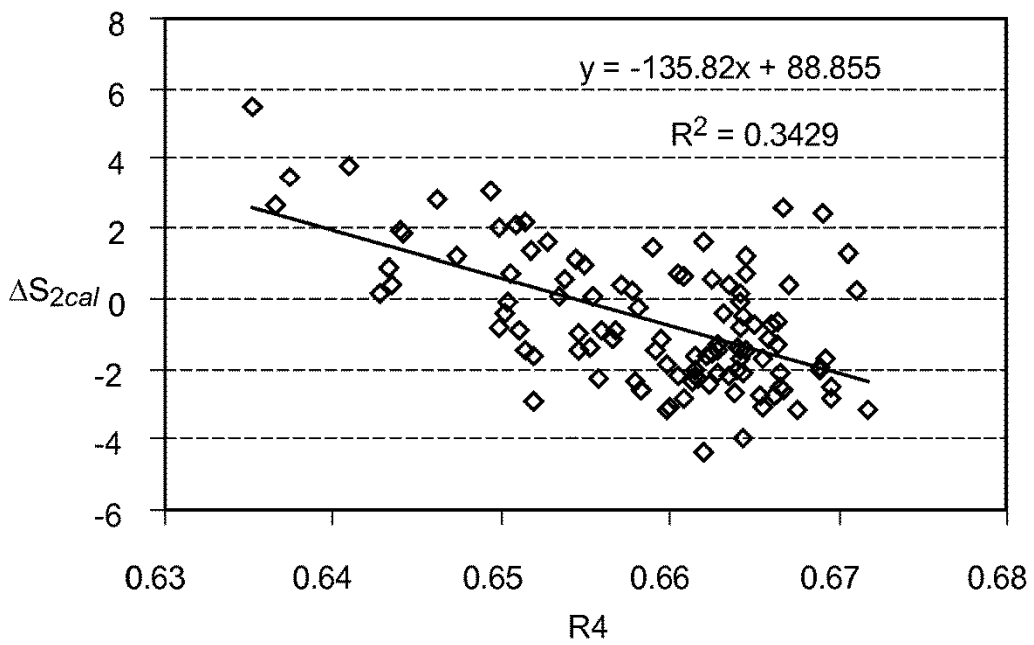


Fig.12B

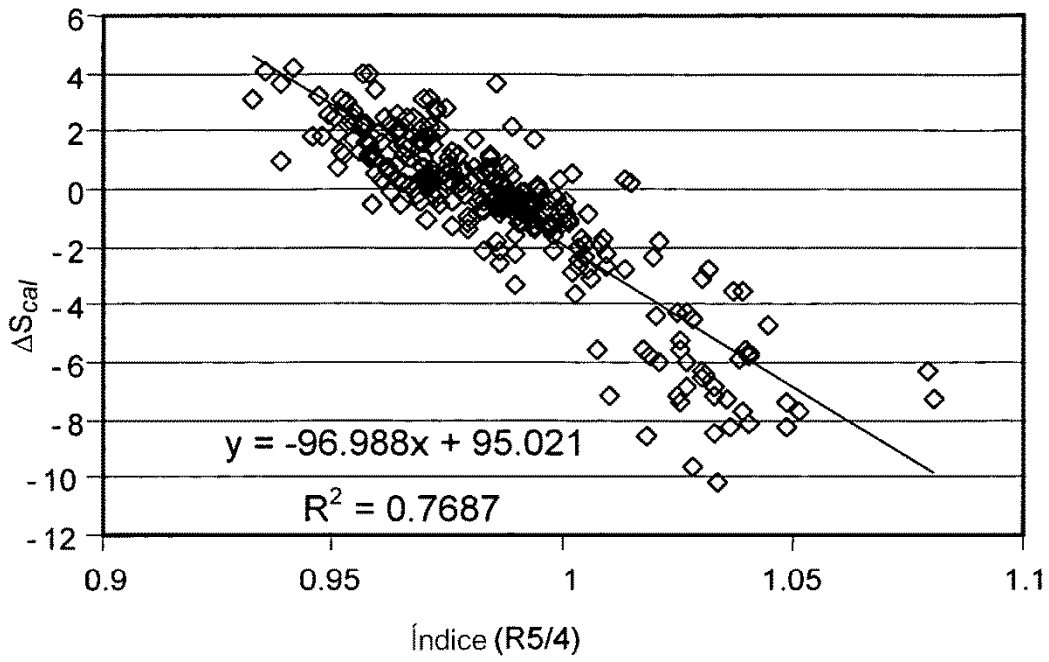


Fig.13A

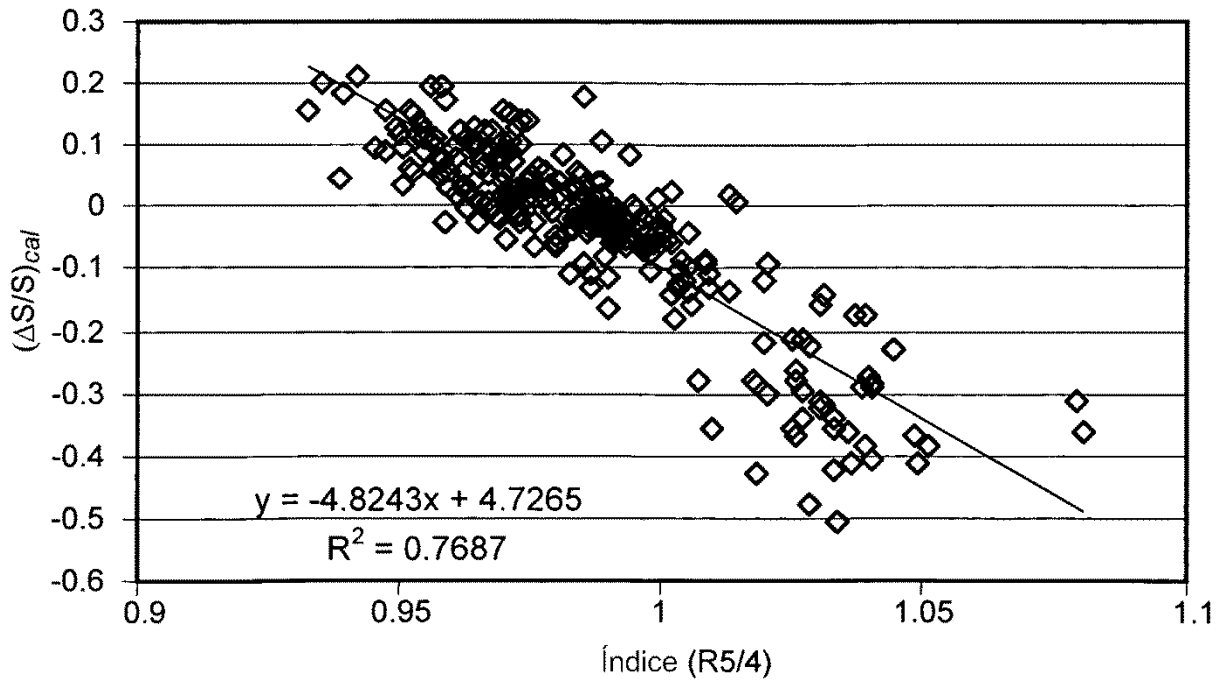


Fig.13B

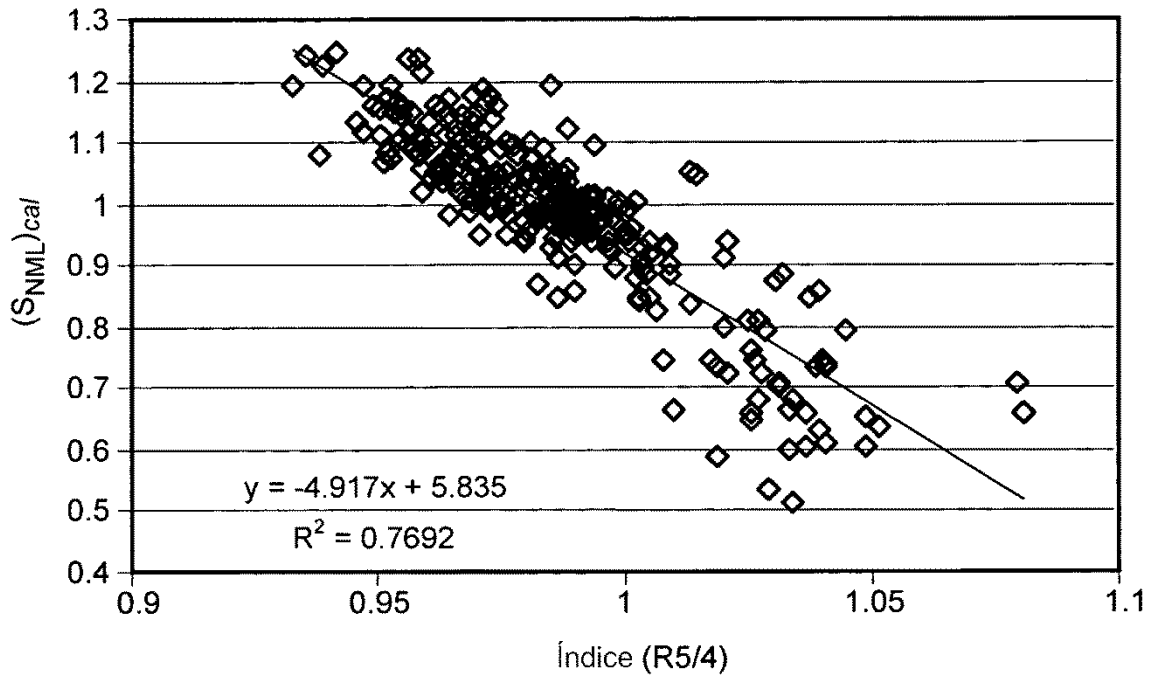


Fig.14

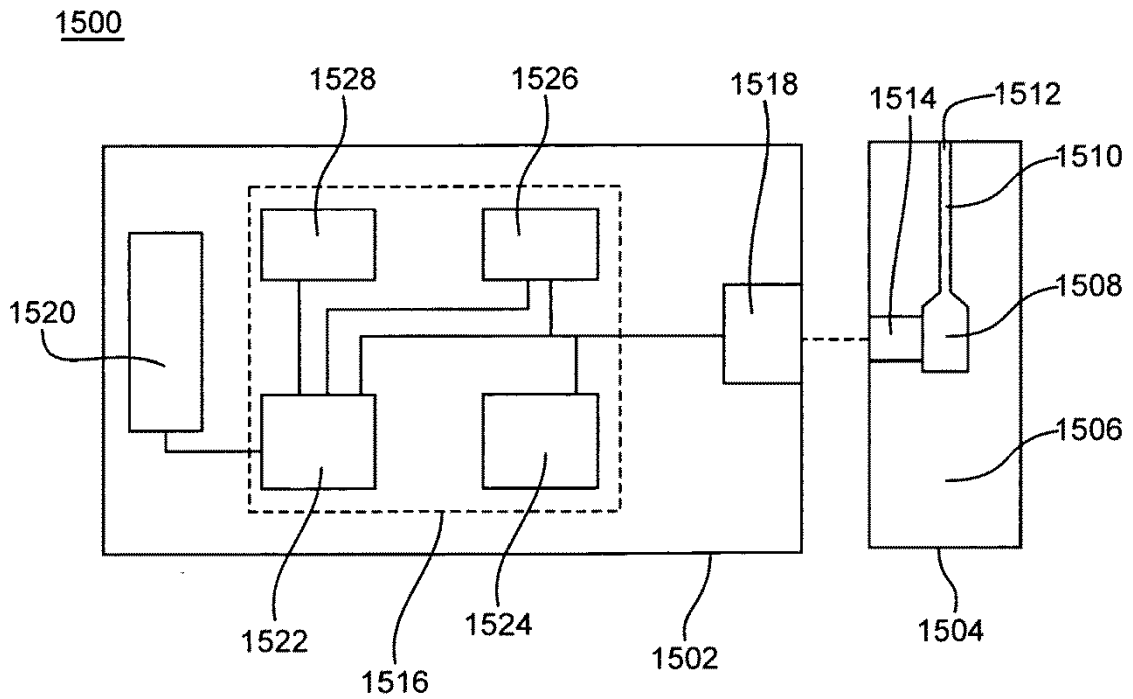


Fig.15

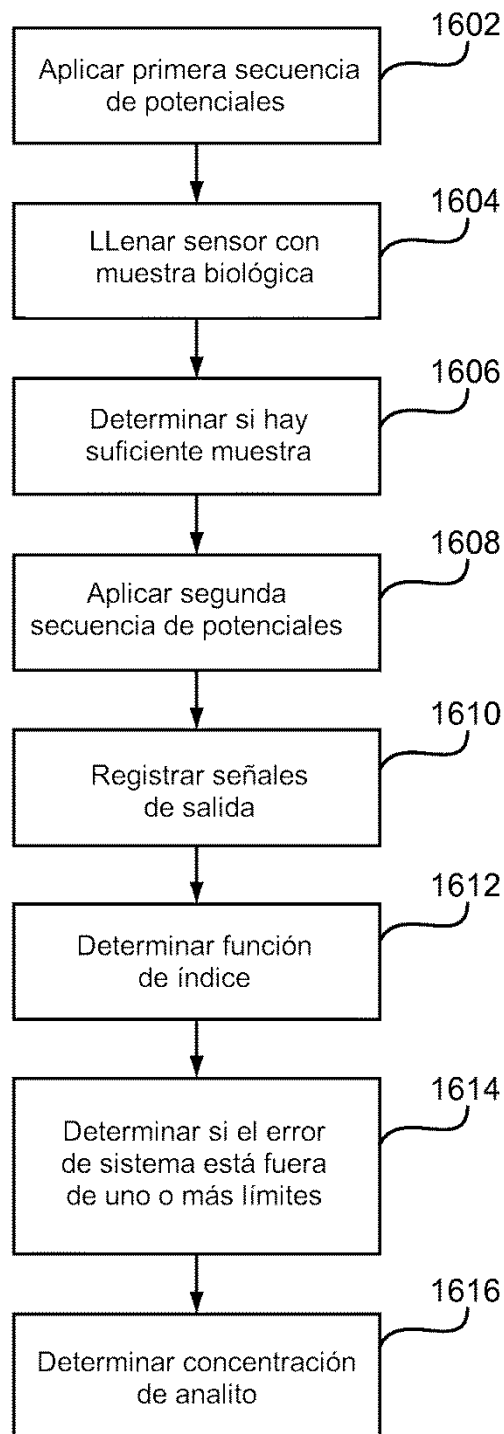


Fig. 16