

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 700 100**

51 Int. Cl.:

**G01N 33/487** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.05.2011** **E 16180262 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.08.2018** **EP 3104176**

54 Título: **Compensación basada en pendiente que incluye señales de salida secundarias**

30 Prioridad:

**07.06.2010 US 351988 P**

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

**14.02.2019**

73 Titular/es:

**ASCENSIA DIABETES CARE HOLDING AG  
(100.0%)  
Peter-Merian Strasse 90  
4052 Basel, CH**

72 Inventor/es:

**HUANG, DIJIA y  
WU, HUAN-PING**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

**ES 2 700 100 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 que incluye señales de salida secundarias

5 La invención se refiere a un sistema de biosensor para determinar una concentración de analito en una muestra biológica, que comprende: un sensor de prueba que tiene una interfaz de muestra adyacente a un depósito formado por una tira; un dispositivo de medición que tiene un procesador conectado a una interfaz de sensor, teniendo la interfaz de sensor comunicación eléctrica con la interfaz de muestra, y teniendo el procesador comunicación eléctrica con un medio de almacenamiento; y donde la interfaz de muestra incluye conductores conectados a un electrodo de trabajo y un contraelectrodo a partir de los cuales se miden señales de salida analíticas, y conductores conectados a un electrodo adicional a partir del cual se mide de manera independiente una señal de salida secundaria que describe el contenido de hematocrito de la muestra; y donde el sensor de prueba y el dispositivo de medición generan la señal de salida analítica y la señal de salida secundaria a partir de una muestra biológica en el depósito, donde la señal de entrada aplicada a los contraelectrodos de trabajo incluye múltiples pulsos y donde una segunda señal de entrada se aplica al electrodo adicional para generar la señal de salida secundaria; y donde el procesador determina al menos una función de índice a partir de las señales de salida, donde el procesador determina la concentración de analito en la muestra biológica a partir de las señales de salida analíticas y una ecuación de compensación de pendiente sensible a la al menos una función de índice como se especifica en la reivindicación 1, donde la ecuación de compensación de pendiente incluye al menos una correlación de referencia y al menos una desviación de pendiente.

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 hace contacto con un sensor de prueba. 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 ( $\mu\text{l}$ ) 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.

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 del sensor de prueba. 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. 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 del sensor de prueba. 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.

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 del sensor de prueba, 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, pueden usarse entradas pulsadas tal como se describe en los documentos WO 2007/013915 y WO 2007/040913, respectivamente.

En muchos sistemas de biosensor, el sensor de prueba puede estar adaptado 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 el sensor de prueba. El sensor de prueba 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, el sensor de prueba puede estar sumergido de manera continua en la muestra o la muestra puede introducirse de manera intermitente en la tira. El sensor de prueba puede incluir un depósito que aísla parcialmente un volumen de la muestra o puede estar abierto 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.

Los sistemas de biosensor pueden proporcionar una señal de salida analítica 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 y similares. Las características físicas de la muestra incluyen concentración de hematocrito (glóbulos rojos), sustancias interferentes y similares. Las sustancias interferentes incluyen ácido ascórbico, ácido úrico, paracetamol 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 de sensor, degradación de los reactivos que interactúan con el analito y similares. Puede haber otras contribuciones o una combinación de contribuciones que provocan errores.

La señal de salida analítica es utilizada por el sistema de biosensor para determinar la concentración de analito de la muestra. Además de las señales de salida analíticas, pueden determinarse señales de salida secundarias a partir de la muestra, o de otra manera, y ser utilizadas por el sistema de biosensor para reducir errores en el análisis. Tales señales de salida secundarias pueden determinarse a partir de los electrodos utilizados para determinar la concentración de analito de la muestra, o a partir de electrodos adicionales. Los electrodos adicionales pueden incluir la misma composición de reactivos que los electrodos utilizados para determinar la concentración de analito de la muestra, una composición de reactivos diferente o ninguna composición de reactivos. Las señales de salida secundarias también pueden determinarse a partir de termopares y similares. Por ejemplo, puede utilizarse una composición de reactivos que reacciona con un interferente o puede utilizarse un electrodo que carece de una composición de reactivos para estudiar una o más características físicas de la muestra, tal como el hematocrito en sangre entera.

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 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. Conforme a la norma ISO (ISO-2003E), el sesgo absoluto se usa para expresar errores en concentraciones de glucosa inferiores a 75 mg/dL, mientras que el sesgo porcentual se usa para expresar errores en concentraciones de glucosa de 75 mg/dL y superiores. El término "sesgo combinado" (expresado como sesgo/sesgo porcentual) representa el sesgo absoluto para concentraciones de glucosa inferiores a 75 mg/dL y el sesgo porcentual para concentraciones de glucosa de 75 mg/dL y superiores. Pueden obtenerse valores de referencia aceptados para concentraciones de analito con un

instrumento de referencia, tal como el instrumento YSI 2300 STAT PLUS™ disponible por YSI Inc., Yellow Springs, Ohio.

5 El sesgo de hematocrito se refiere a la diferencia entre la concentración de glucosa de referencia obtenida con un instrumento de referencia y una lectura de glucosa experimental obtenida a partir de un sistema de biosensor para muestras que contienen diferentes niveles de hematocrito. La diferencia entre la referencia y los valores obtenidos a partir del sistema resulta del nivel de hematocrito variable entre muestras de sangre entera específicas y puede expresarse generalmente como un porcentaje mediante la siguiente ecuación: Sesgo de hematocrito porcentual =  $100\% \times (G_m - G_{ref})/G_{ref}$ , donde  $G_m$  y  $G_{ref}$  son las lecturas de la concentración de glucosa determinada y de la concentración de glucosa de referencia, respectivamente, para cualquier nivel de hematocrito. Cuanto mayor sea el valor absoluto del sesgo de hematocrito porcentual, más reducirá el nivel de hematocrito de la muestra (expresado como %Hct: el porcentaje de volumen de glóbulos rojos/volumen de muestra) la exactitud y/o precisión de la concentración de glucosa determinada.

15 Por ejemplo, si se analizan muestras de sangre entera que contienen concentraciones de glucosa idénticas, pero con niveles de hematocrito del 20, 40 y 60%, tres lecturas de glucosa diferentes se notificarán por un sistema basado en un conjunto de constantes de calibración (pendiente y ordenada en origen de la muestra de sangre entera que contiene un 40% de hematocrito, por ejemplo). Por tanto, aunque las concentraciones de glucosa de sangre entera sean las mismas, el sistema indicará que la muestra de sangre entera con un hematocrito del 20% contiene más glucosa que la muestra de sangre entera con un hematocrito del 40%, y que la muestra de sangre entera con un hematocrito del 60% contiene menos glucosa que la muestra de sangre entera con un hematocrito del 40%. "Sensibilidad al hematocrito" es una expresión del grado en el que cambios en el nivel de hematocrito de una muestra afectan a los valores de sesgo para un análisis. La sensibilidad al hematocrito puede definirse como los valores numéricos de los sesgos combinados por hematocrito porcentual, por tanto sesgo/sesgo porcentual por %Hct.

30 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 puede aumentar la exactitud y/o precisión 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 un nivel de hematocrito de la muestra, que son diferentes de una temperatura de referencia o de un valor de hematocrito de referencia.

35 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 o utilizar señales de salida tanto analíticas como secundarias para la compensación. 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 de medición deseado.

45 Se hace referencia a los documentos WO2009108239 y WO2010077660, que dan a conocer sistemas de biosensor con compensación basada en pendiente y ajuste de señales, respectivamente.

50 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. El sistema de la presente invención resuelve al menos una de las desventajas asociadas a los sistemas de biosensor convencionales.

El problema se resuelve mediante un sistema de biosensor según la reivindicación 1. Formas de realización preferidas se describen en las reivindicaciones dependientes.

55 Para resolver el problema, se proporciona un sistema de biosensor para determinar una concentración de analito en una muestra biológica, que comprende: un sensor de prueba que tiene una interfaz de muestra adyacente a un depósito formado por una tira; un dispositivo de medición que tiene un procesador conectado a una interfaz de sensor, teniendo la interfaz de sensor comunicación eléctrica con la interfaz de muestra, y teniendo el procesador comunicación eléctrica con un medio de almacenamiento; y donde la interfaz de muestra incluye conductores conectados a un electrodo de trabajo y un contraelectrodo a partir de los cuales se miden señales de salida analíticas, y conductores conectados a un electrodo adicional a partir del cual se mide de manera independiente una señal de salida secundaria que describe el contenido de hematocrito de la muestra; y donde el sensor de prueba y el dispositivo de medición generan la señal de salida analítica y la señal de salida secundaria a partir de una muestra biológica en el depósito, donde la señal de entrada aplicada a los contraelectrodos de trabajo incluye múltiples pulsos y donde una segunda señal de entrada se aplica al electrodo adicional para generar la señal de salida secundaria; y donde el procesador determina al menos una función de índice a partir de las señales de salida, donde el procesador determina la concentración de analito en la muestra biológica a partir de las señales de salida

analíticas y una ecuación de compensación de pendiente sensible a la al menos una función de índice, donde la ecuación de compensación de pendiente incluye al menos una correlación de referencia y al menos una desviación de pendiente. La función de índice incluye: a) términos que incluyen índices de relación individuales extraídos de las señales de salida analíticas, donde las relaciones comparan valores de señal intermedia entre distintos ciclos de degradación de pulso-signal, b) términos de interacción entre los índices de relación extraídos de la señal de salida analítica, y cada una de entre la temperatura, la señal de salida secundaria y la concentración de analito determinada de la muestra sin compensación, y c) un término que incluye el contenido de hematocrito determinado a partir de la al menos una señal de salida secundaria, donde los términos se modifican mediante coeficientes de ponderación.

Otros aspectos de la divulgación, no reivindicados, incluyen los siguientes:

Se da a conocer un sistema de biosensor que ajusta una relación para determinar concentraciones de analito en una muestra biológica a partir de señales de salida analíticas y/o secundarias 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 y desviaciones de pendiente normalizadas obtenidas a partir de uno o más parámetros de error. Las desviaciones de pendiente pueden determinarse con una o más funciones de índice a partir de los parámetros de error. El término o términos de las funciones de índice pueden incluir parámetros de error extraídos de o independientes de las señales de salida analíticas.

Se da a conocer un procedimiento para determinar una concentración de analito en una muestra, en el que se genera una señal de salida sensible a la concentración del analito en la muestra. Se determina al menos una desviación de pendiente a partir de al menos un parámetro de error, y la concentración de analito de la muestra se determina a partir de la al menos una señal de salida analítica y al menos una ecuación de compensación de pendiente. La ecuación de compensación de pendiente es sensible a al menos una función de índice e incluye al menos una correlación de referencia y al menos una desviación de pendiente. La ecuación de compensación de pendiente puede utilizarse para determinar la concentración de analito de la muestra corrigiendo, con la ecuación de compensación de pendiente, una concentración de analito determinada sin la ecuación de compensación de pendiente. La concentración de analito de la muestra puede determinarse ajustando, con la ecuación de compensación de pendiente, una correlación que relaciona la señal de salida analítica con la concentración de analito en la muestra biológica. La concentración de analito de la muestra puede determinarse ajustando la al menos una señal de salida analítica con la ecuación de compensación de pendiente. La al menos una desviación de pendiente puede determinarse a partir de una función de predicción  $f(\text{predicción})$ . La  $f(\text{predicción})$  incluye una función de índice y relaciona al menos un parámetro de error con el valor de desviación de pendiente. La reacción puede ser una reacción redox electroquímica.

Se da a conocer un sistema de biosensor para determinar una concentración de analito en una muestra que incluye un dispositivo de medición y un sensor de prueba. El dispositivo de medición tiene un procesador conectado a una interfaz de sensor y a un medio de almacenamiento. El sensor de prueba tiene una interfaz de muestra adyacente a un depósito formado por el sensor. 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 de desviación de pendiente a partir de un parámetro de error y compensa el valor de señal de salida con el al menos un valor de desviación de pendiente 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 de desviación de pendiente 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.

Se da a conocer otro procedimiento para determinar una concentración de analito en una muestra, donde una o más señales de salida se generan a partir de una muestra. Al menos se determina una función de índice compleja, donde la función de índice compleja es sensible a un parámetro de error obtenido a partir de una señal de salida secundaria. La concentración de analito en la muestra se determina a partir de las señales de salida en respuesta a la al menos una función de índice compleja.

A continuación se describen ejemplos con referencia a los siguientes dibujos y la siguiente descripción de manera que la invención pueda entenderse mejor.

La FIG. 1A representa un procedimiento para determinar una concentración de analito en una muestra.

La FIG. 2A representa una secuencia de pulsos controlados, donde la señal de entrada aplicada a los electrodos de trabajo y contraelectrodos incluye múltiples pulsos.

La FIG. 2B representa una secuencia de pulsos controlados, donde la señal de entrada aplicada a los electrodos de trabajo y contraelectrodos incluye múltiples pulsos, y donde una segunda señal de entrada se aplica a un electrodo adicional para generar una señal de salida secundaria.

La FIG. 2C muestra corrientes de señales de salida secundarias medidas con un electrodo adicional a partir de múltiples muestras de sangre que incluyen un hematocrito del 0%, 20%, 45% o 70%.

5 La FIG. 3A muestra la correlación de  $\Delta S$  con una función de índice sensible al índice de relación R5/4.

La FIG. 3B muestra la correlación entre un sesgo porcentual y una función de índice que relaciona un parámetro de error de relación (R5/4) con la pendiente.

10 La FIG. 3C muestra funciones de índice basadas en pendiente y ordenada en origen que relacionan el parámetro de error de las corrientes de señales de salida secundarias medidas a partir del electrodo adicional con el %-Hct de la muestra.

15 La FIG. 4A muestra la reducción del sesgo de múltiples muestras de sangre entera que incluyen diferentes concentraciones de glucosa y diferentes contenidos en hematocrito del 0%, 20%, 45% y 70% Hct.

La FIG. 4B muestra la relación entre  $S_{cal}$ ,  $S_{hyp}$ ,  $\Delta S$ ,  $A_{corr}$ ,  $A_{cal}$  y  $\Delta A$ .

20 La FIG. 5A muestra la relación entre  $\Delta S/S_{cal}$  y las corrientes de señales de salida secundarias (Hct) obtenidas de un electrodo adicional para múltiples muestras de sangre entera que incluyen diferentes concentraciones de glucosa y diferentes contenidos en hematocrito del 0%, 20%, 45% y 70% Hct.

La FIG. 5B muestra la reducción del sesgo combinado proporcionado por la compensación.

25 La FIG. 5C compara la reducción de los sesgos combinados resultantes de la compensación de pendiente usando diferentes funciones de índice para las mismas muestras de sangre entera.

La FIG. 6A muestra la relación entre  $\Delta S/S_{cal}$  y una función de índice que incluye las corrientes de señales de salida secundarias obtenidas de un electrodo adicional (Hct) y la temperatura como parámetros de error.

30 La FIG. 6B muestra la reducción del sesgo combinado proporcionado por la compensación con una función de índice utilizando las corrientes de señales de salida secundarias medidas a partir del electrodo adicional y la temperatura.

35 La FIG. 6c muestra la correlación entre una función de índice compleja y  $\Delta S/S_{cal}$ .

La FIG. 6D muestra la reducción del sesgo combinado proporcionado por compensación con una función de índice compleja.

40 La FIG. 6E ilustra la correlación entre una función de índice compleja y  $\Delta S/S_{cal}$ .

La FIG. 6F muestra la reducción del sesgo combinado proporcionado por compensación con una función de índice compleja.

45 La FIG. 7A muestra una representación esquemática de un sistema de biosensor que determina una concentración de analito en una muestra de un fluido biológico.

50 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 analíticas y de las señales de salida secundarias. Las señales intermedias pueden ser una o más partes de las señales de salida analíticas o similares. Las señales de salida secundarias son sensibles a las características físicas o ambientales de la muestra biológica. Además del sistema de compensación que proporciona beneficios sustanciales cuando se analizan muestras biológicas complejas, puede utilizarse el sistema de compensación para mejorar el rendimiento de medición de otros tipos de análisis.

55 El sesgo porcentual en la correlación de concentraciones de analito con señales de salida puede representarse mediante una o más desviaciones de pendiente 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 que reflejan esta desviación en pendiente a partir de uno o más parámetros de error, puede aumentarse el rendimiento de medición de un análisis. Funciones de predicción, funciones de índice y/o funciones de índice complejas corresponden al sesgo porcentual en la correlación entre las concentraciones de analito y las señales de salida debido a uno o más errores en el análisis.

65 Las funciones de predicción compensan la concentración de analito medida para uno o más errores en los análisis de concentración de analito. Tales errores pueden dar como resultado un sesgo, reduciendo así la exactitud y/o la

precisión de las concentraciones de analito determinadas. Pueden usarse una o más funciones de predicción. Una función de predicción que se correlaciona perfectamente con la desviación de pendiente total proporcionaría una compensación de error total final de la concentración de analito. Tal hipotética función de predicción perfectamente correlacionada podría utilizarse para compensar todos los errores en el análisis sin tener que saber la causa exacta de la desviación de pendiente total, y, por tanto, el sesgo de la concentración de analito medida. Las funciones de predicción incluyen al menos una función de índice, y una o más de las funciones de índice pueden ser complejas.

Una función de índice es sensible a al menos un parámetro de error. Una función de índice puede ser un número calculado que se correlaciona con un parámetro de error, incluidos el hematocrito y la temperatura, y representa la influencia de este parámetro de error en el sesgo. Las funciones de índice pueden determinarse empíricamente como una regresión u otra ecuación del gráfico entre la desviación con respecto a una pendiente de referencia y el parámetro de error. Por lo tanto, la función de índice representa la influencia del parámetro de error en la desviación de pendiente. Las funciones de índice complejas incluyen combinaciones de términos modificados mediante coeficientes de ponderación. Los términos incluidos en la función de índice compleja pueden seleccionarse con una o más pruebas de exclusión.

Los parámetros de error son cualquier valor sensible a uno o más errores en la señal de salida. Los parámetros de error pueden ser valores del análisis del analito, tales como las señales intermedias de una señal de salida analítica o de señales de salida secundarias independientes de la señal de salida analítica, tales como de corrientes o voltajes de termopar, corrientes o voltajes de electrodos adicionales, y similares. Por lo tanto, los parámetros de error pueden extraerse directa o indirectamente a partir de la señal de salida del análisis y/u obtenerse independientemente de la señal de salida analítica. Otros parámetros de error pueden determinarse a partir de estas u otras señales de salida analíticas o secundarias. Cualquier parámetro de error puede utilizarse para formar el término o términos que conforman la función de índice, como los descritos en la publicación internacional n.º WO 2009/108239, presentada el 6 de diciembre de 2008, titulada "Slope-Based Compensation", y similares. En esta publicación también puede encontrarse un tratamiento más detallado de la corrección de errores mediante funciones de índice y valores de desviación de pendiente.

Las desviaciones 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. Puesto que la desviación de pendiente puede normalizarse, una función de índice también puede expresarse en lo que respecta a la relación entre la desviación de pendiente y la pendiente de la correlación de referencia. 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. Cuanto mayor sea la correlación entre una función de índice o predicción y una desviación de pendiente, mejor será la función a la hora de corregir errores en el análisis.

Una función de índice es compleja cuando la función incluye una combinación de términos modificados mediante coeficientes de ponderación. La combinación es, preferiblemente, una combinación lineal, pero pueden utilizarse otros procedimientos de combinación que proporcionen coeficientes de ponderación para los términos. Cada término puede incluir uno o más parámetros de error. Un tratamiento más detallado del uso de las funciones de índice complejas y de predicción para el análisis de analito puede encontrarse en la solicitud internacional n.º PCT/US2009/067150, presentada el 8 de diciembre de 2009, titulada "Complex Index Functions".

La FIG. 1A representa un procedimiento para determinar una concentración de analito en una muestra de un fluido biológico. En la etapa **102**, el sistema de biosensor genera señales de salida secundarias y/o analíticas en respuesta a una reacción de oxidación/reducción (redox) de un analito en una muestra de un fluido biológico. En la etapa **104**, el sistema de biosensor mide las señales de salida secundarias y analíticas. En la etapa **106**, la concentración de analito se determina a partir de una ecuación de compensación de pendiente que incluye al menos una función de índice y las señales de salida. La ecuación de compensación de pendiente puede utilizarse con la al menos una función de índice y las señales de salida para determinar concentraciones de analito en la muestra a partir de las señales de salida o, como alternativa, puede utilizarse para corregir concentraciones de analito y puede mejorar el rendimiento de medición en comparación con los biosensores convencionales. En la etapa **108**, la concentración de analito puede visualizarse, almacenarse para una referencia futura y/o utilizarse para cálculos adicionales.

En la etapa **102** de la FIG. 1A, el sistema de biosensor genera señales de salida analíticas y secundarias en respuesta a una reacción de oxidación/reducción (redox) de un analito en una muestra de un fluido biológico. La señal de salida puede generarse usando un sistema de sensor óptico o electroquímico.

En la etapa **104** de la FIG. 1A, el sistema de biosensor mide las señales de salida secundarias y/o analíticas. El sistema puede medir las señales de salida de manera intermitente o continua. Por ejemplo, el sistema de biosensor puede medir la señal de salida analítica de manera intermitente durante los pulsos de una señal de entrada amperométrica controlada, dando como resultado múltiples valores de corriente registrados durante cada pulso. Las señales de salida secundarias pueden medirse antes, durante o después de medirse las señales de salida

analíticas. El sistema puede mostrar las señales de salida en un dispositivo de visualización y/o puede almacenar una o más señales de salida o partes de las señales de salida en un dispositivo de memoria.

5 La FIG. 2A representa una secuencia de pulsos controlados, donde la señal de entrada aplicada a los electrodos de trabajo y contraelectrodos incluye múltiples pulsos. Los valores de corriente de señales de salida analíticas resultantes de los pulsos se ilustran encima de cada pulso. Los valores de corriente de señales intermedias se muestran como círculos oscuros. Cada uno de los valores  $i$  es el valor de corriente de la señal de salida analítica sensible a la señal de entrada. El primer número del subíndice de los valores  $i$  indica el número de pulso, mientras que el segundo número del subíndice indica el orden de la señal de salida según se midieron los valores de corriente. Por ejemplo,  $i_{2,3}$  denota el tercer valor de corriente medido para el segundo pulso.

15 Las funciones de índice pueden incluir relaciones extraídas de las señales de salida analíticas intermedias tal como se ilustra en la FIG. 2A. Por ejemplo, los valores de señales intermedias pueden compararse en un ciclo de degradación de pulso-sígnal individual para proporcionar relaciones entre pulsos, tales como las relaciones  $R3 = i_{3,3} / i_{3,1}$ ,  $R4 = i_{4,3} / i_{4,1}$ , y similares. En otro ejemplo, los valores de señales intermedias pueden compararse entre distintos ciclos de degradación de pulso-sígnal, tales como las relaciones  $R3/2 = i_{3,3} / i_{2,3}$ ,  $R4/3 = i_{4,3} / i_{3,3}$ , y similares.

20 Las funciones de índice también pueden incluir combinaciones de relaciones extraídas de la señal de salida analítica representada en la FIG. 2A. En un ejemplo, una función de índice puede incluir una relación de relaciones, tales como Relación3/2 =  $R3/R2$ , Relación4/3 =  $R4/R3$ , y similares. En otro ejemplo, una función de índice puede incluir una combinación de índices. Por ejemplo, un índice de combinación, Índice-1, puede representarse como Índice-1 =  $R4/3 - Relación3/2$ . En otro ejemplo, un índice de combinación Índice-2 puede representarse como Índice-2 =  $(R4/3)^p - (Relación3/2)^q$ , donde  $p$  y  $q$  son números positivos de forma independiente.

25 La FIG. 2B representa una secuencia de pulsos controlados, donde la señal de entrada aplicada a los electrodos de trabajo y contraelectrodos incluye múltiples pulsos, y donde una segunda señal de entrada se aplica a un electrodo adicional para generar una señal de salida secundaria. La señal de entrada aplicada al electrodo adicional se aplicó después de la terminación de la señal de entrada analítica, pero podría aplicarse en otros momentos. La FIG. 2C muestra corrientes de señales de salida secundarias medidas con un electrodo adicional a partir de múltiples muestras de sangre que incluyen un hematocrito del 0%, 20%, 45% o 70%. En este ejemplo, la correlación se expresa en la forma de un polinomio de segundo orden, pero también puede utilizarse una correlación lineal o de otro tipo. Por ejemplo, la corriente de señal de salida secundaria medida a partir del electrodo adicional de un sensor de prueba que incluye una muestra de sangre con aproximadamente un contenido de hematocrito del 20% fue aproximadamente de 2500 mV. Por tanto, los valores de corriente del electrodo adicional pueden utilizarse en una función de índice que relaciona los valores de corriente medidos a partir del electrodo adicional con el hematocrito porcentual de la muestra.

Un ejemplo de una función de índice compleja se representa de la siguiente manera:

$$\begin{aligned}
 f(\text{CÍndice}) = & a_1 + (a_2)(\text{Hct}) + (a_3)(R4/3) + (a_4)(R5/4) + (a_5)(R6/5) + (a_6)(R6/4) + \\
 & (a_7)(\text{Hct})(G_{\text{raw}}) + (a_8)(R4/3)(G_{\text{raw}}) + (a_9)(R5/3)(G_{\text{raw}}) + (a_{10})(R6/5)(G_{\text{raw}}) + (a_{11})(R6/4)(G_{\text{raw}}) + \\
 & (a_{12})(\text{Temp})(\text{Hct}) + (a_{13})(\text{Temp})(R5/3) + (a_{14})(\text{Temp})(R6/5) + (a_{15})(\text{Hct})(R5/4) + \\
 & (a_{16})(\text{Hct})(R6/5) + (a_{17})(\text{Hct})(R6/4) + \dots
 \end{aligned}$$

45 donde  $a_1$  es una constante,  $a_2 - a_{17}$  son, de manera independiente, coeficientes de ponderación,  $G_{\text{raw}}$  es la concentración de analito determinada de la muestra sin compensación, Temp es la temperatura y Hct es la corriente de un electrodo adicional. Cada uno de los coeficientes de ponderación ( $a_2 - a_{17}$ ) va seguido de su término asociado.

Existen al menos tres tipos básicos de términos en esta función de índice compleja: (1) los índices de relación individuales extraídos de la señal de salida analítica, tales como  $R3/2$  y  $R4/3$ , (2) los términos de interacción entre los índices de relación extraídos de la señal de salida analítica y la temperatura, la corriente Hct y/o  $G_{\text{raw}}$ , tales como  $(\text{Temp})(R5/3)$  y  $(R4/3)(G_{\text{raw}})$ , y (3) la temperatura, Hct o  $G_{\text{raw}}$ . Los términos pueden incluir valores distintos a los parámetros de error, incluido  $G_{\text{raw}}$ . También pueden utilizarse otros términos, incluidos, pero sin limitarse a, una función de índice de combinación, tal como se ha descrito anteriormente. La función de índice compleja puede resolverse para proporcionar un valor de índice complejo cuando los términos son reemplazados por los valores apropiados. Puede realizarse un procesamiento estadístico en los múltiples términos para determinar una o más constantes y coeficientes de ponderación. Puede usarse un software de paquete estadístico, incluido MINITAB (MINTAB, INC., State College, PA) para realizar el procesamiento estadístico.

60 Los términos para la inclusión en la función de índice compleja pueden seleccionarse utilizando una o más técnicas matemáticas para determinar valores de exclusión para cada posible término. Después, una o más pruebas de exclusión se aplican a los valores de exclusión para identificar términos que se excluirán de la función de índice compleja. Por ejemplo, valores  $p$  que indican la probabilidad de afectar a la correlación entre la función de índice compleja y la desviación de pendiente si el término se eliminó de la función de índice compleja pueden utilizarse

como valores de exclusión bajo una prueba de exclusión para excluir términos de la función de índice compleja. Por lo tanto, la extracción de términos de la función de índice compleja que no afectan a la correlación entre la función de índice compleja y la desviación de pendiente de manera indeseada, permite una correlación deseada entre la función de índice compleja y la desviación de pendiente. Un análisis más detallado del uso de valores de exclusión y de pruebas para seleccionar términos para funciones de índice complejas puede encontrarse en la solicitud internacional n.º PCT/US2009/067150, presentada el 8 de diciembre de 2009, titulada "Complex Index Functions".

La constante  $a_1$  puede determinarse mediante regresión u otra técnica matemática. Aunque en la función de índice compleja se muestra una única constante, no se necesita una constante; puede utilizarse más de una y puede ser igual a 0. Por lo tanto, una o más constantes pueden incluirse, o no, en la función de índice compleja. Una o más constantes también pueden combinarse con la función de índice compleja en la formación de una función de predicción, tal como una constante  $b_0$  como se describe posteriormente, por ejemplo.

Si bien pueden utilizarse términos con coeficientes de ponderación de uno, una función de índice compleja incluye al menos dos términos que se modifican mediante coeficientes de ponderación. Los coeficientes de ponderación son valores numéricos distintos de uno o cero. Preferiblemente, cada término que incluye un parámetro de error es modificado por un coeficiente de ponderación. Más preferiblemente, cada término no constante de la función de índice compleja se modifica mediante un coeficiente de ponderación. Los coeficientes de ponderación pueden tener valores positivos o negativos. Los coeficientes de ponderación pueden determinarse mediante el procesamiento estadístico de los datos experimentales recogidos a partir de una combinación de múltiples concentraciones de analito, diferentes niveles de hematocrito, diferentes temperaturas, y similares.

Puesto que al menos dos de los términos se modifican mediante coeficientes de ponderación, los diferentes términos que son sensibles al mismo tipo de error pueden combinarse de manera sinérgica en la función de índice compleja. Por ejemplo, si R5/4 describe sustancialmente el contenido de hematocrito de la muestra como un hematocrito elevado (entre el 40% aproximadamente y el 70% aproximadamente), mientras que el valor de corriente obtenido a partir del electrodo adicional describe sustancialmente el contenido de hematocrito de la muestra como un hematocrito bajo (entre el 10% aproximadamente y el 40% aproximadamente), los coeficientes de ponderación pueden asignar la "mezcla" adecuada de estos términos para proporcionar el incremento deseado en el rendimiento de medición. Además, la capacidad de cualquier término erróneo, tal como una lectura incorrecta del electrodo adicional, de afectar negativamente al rendimiento de medición del análisis puede reducirse.

En la etapa **106** de la FIG. 1A, la concentración de analito de la muestra puede determinarse a partir de una ecuación de compensación de pendiente que incluye al menos una función de índice y las señales de salida. La función de índice puede formar parte de una función de predicción y puede ser compleja. La función de índice puede relacionar pendiente o coordenada en origen con un parámetro de error. 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.

La FIG. 3A muestra la correlación de  $\Delta S$  con una función de índice sensible al parámetro de error de índice R5/4. La FIG. 3B muestra la correlación entre un sesgo porcentual y el índice R5/4, un parámetro de error, donde la ecuación de regresión es la función de índice. En la FIG. 3B, el parámetro de relación R5/4 representa la relación entre las corrientes de señales de salida analíticas generadas por el analito en respuesta al 4º y 5º pulsos de una secuencia de pulsos de amperometría controlada que incluye 7 pulsos. El parámetro de error de relación R5/4 es un ejemplo de un parámetro de error determinado a partir de una señal de salida analítica.

La FIG. 3C muestra funciones de índice basadas en pendiente y ordenada en origen que relacionan el parámetro de error de las corrientes de señales de salida secundarias medidas a partir del electrodo adicional con el %-Hct de la muestra. Las corrientes medidas a partir del electrodo adicional son un ejemplo de un parámetro de error determinado a partir de una señal de salida secundaria. Por tanto, la FIG. 2C puede utilizarse para determinar el %-Hct de una muestra de sangre entera a partir de las corrientes de señales de salida secundarias del electrodo adicional, mientras que la relación de la FIG. 3C puede utilizarse para determinar la pendiente y ordenada en origen en un %-Hct diferente.

Las ecuaciones de compensación de pendiente utilizan una desviación de pendiente con señales de salida analíticas para proporcionar una concentración de analito compensada en una muestra. La ecuación de compensación de pendiente puede utilizar al menos una función de índice que representa la desviación de pendiente en combinación con los valores de señales de salida analíticas para proporcionar una concentración de analito compensada. La ecuación de compensación de pendiente también puede utilizar otras funciones y/o valores para representar la desviación de pendiente. La ecuación de compensación de pendiente compensa preferiblemente el error ajustando una correlación de referencia entre las señales de salida y concentraciones de analito conocidas para proporcionar una concentración de analito compensada o corregida.

Como se ha descrito anteriormente con respecto a la FIG. 2C, una señal de salida secundaria en forma de una corriente de un electrodo adicional se considera un parámetro de error que describe el contenido de hematocrito de una muestra de sangre entera. El contenido de hematocrito de la muestra se considera un parámetro de error ya que

un error en los valores de concentración puede surgir cuando se realiza un análisis con un contenido de hematocrito distinto de aquél con que se determinó la correlación de referencia. El contenido de hematocrito de la muestra puede determinarse a partir de cualquier fuente, tal como un electrodo, estimaciones calculadas y similares. Por lo tanto,  $f(\text{Índice})_{\text{Hct}}$  relaciona el contenido de muestra de hematocrito con la desviación de pendiente entre la pendiente de correlación de referencia determinada con un contenido de hematocrito de referencia y la pendiente hipotética de la línea que proporcionaría la concentración de analito afectada por el hematocrito con el contenido de hematocrito con que se realizó el análisis. Asimismo,  $g(\text{Índice})_{\text{Hct}}$  relaciona el contenido de muestra de hematocrito con la desviación en ordenada en origen entre la ordenada en origen de correlación de referencia determinada con un contenido de hematocrito de referencia y la ordenada en origen hipotética de la línea que proporcionaría la concentración de analito afectada por el hematocrito con el contenido de hematocrito con que se realizó el análisis. La función de índice de pendiente para la  $f(\text{Índice})_{\text{Hct}}$  de hematocrito y/o la función de índice de ordenada en origen para el hematocrito  $g(\text{Índice})_{\text{Hct}}$  puede almacenarse en el sistema de biosensor con la ecuación de correlación de referencia.

Una ecuación de compensación de pendiente que usa normalización con funciones de índice basadas en ordenada en origen y en hematocrito puede adoptar la forma:

$$A_{\text{corr}} = (i - \text{Int}_{x\%-\text{Hct}}) / S_{x\%-\text{Hct}} = (i - \text{Int}_{\text{nmI}} * g(\text{Índice})_{\text{Hct}}) / (S_{\text{nmI}} * f(\text{Índice})_{\text{Hct}}) \quad (\text{Ecuación A}),$$

donde  $\text{Int}_{x\%-\text{Hct}}$  es la ordenada en origen en  $x\%-\text{Hct}$ ,  $S_{x\%-\text{Hct}}$  es la pendiente en  $x\%-\text{Hct}$ ,  $\text{Int}_{\text{nmI}}$  es la ordenada en origen normalizada,  $g(\text{Índice})_{\text{Hct}}$  es la función de índice basada en ordenada en origen para  $\%-\text{Hct}$ ,  $S_{\text{nmI}}$  es la pendiente normalizada, y  $f(\text{Índice})_{\text{Hct}}$  es la función de índice basada en pendiente para  $\%-\text{Hct}$ . Por lo tanto, se usan funciones de índice para relacionar el hematocrito tanto con la pendiente como con la ordenada en origen. Esta relación expresa la desviación de pendiente atribuible al efecto del hematocrito en forma de pendiente normalizada  $S_{\text{nmI}} = S/S_{\text{ref-Hct}}$  con la adición de una ordenada en origen normalizada  $\text{Int}_{\text{nmI}} = \text{Int}/\text{Int}_{\text{ref-Hct}}$ . La relación también presupone que  $\%-\text{Hct}$  sea la única fuente de error y que la normalización sea con respecto al  $\%-\text{Hct}$  de referencia. Sin embargo, es probable que más de una fuente de error cause las desviaciones de pendiente y de ordenada en origen. Por lo tanto, la normalización de pendiente se toma con respecto a la pendiente desviada, independientemente de que se origine por un hematocrito u otras fuentes de error, y se normaliza por  $S_{\text{cal}}$ , la pendiente de correlación de referencia global.

La FIG. 4A muestra la reducción del sesgo combinado de múltiples muestras de sangre entera que incluyen diferentes concentraciones de glucosa y diferentes contenidos en hematocrito del 0%, 20%, 45% y 70% Hct. La corriente del electrodo adicional se midió tras unos 5,7 segundos aproximadamente desde el inicio del análisis. Los análisis se realizaron a  $25,3 \pm 0,5^\circ\text{C}$  aproximadamente y se usó el valor de 45%-Hct como el centro. En relación con la Ecuación A, se utilizaron las siguientes relaciones:

$$S_{\text{nmI}} = S_{x\%-\text{Hct}} / S_{45\%-\text{Hct}} = f(\text{Índice})_{\text{Hct}} = -6\text{E-}05(\text{Hct})^2 - 0.0089(\text{Hct}) + 1.5293,$$

y

$$\text{Int}_{\text{nmI}} = \text{Int}_{x\%-\text{Hct}} / \text{Int}_{45\%-\text{Hct}} = g(\text{Índice})_{\text{Hct}} = -0.2143 * (\text{Hct}) + 11.528,$$

donde (Hct) representa las señales de salida en mV del electrodo adicional, y  $S_{45\%-\text{Hct}}$  e  $\text{Int}_{45\%-\text{Hct}}$  son la pendiente de calibración y la ordenada en origen en el hematocrito de centro seleccionado de 45%-Hct. La compensación hizo que casi el 100% de los análisis estuvieran dentro de un límite de sesgo combinado de  $\pm 10\%$  en la condición ideal de  $25^\circ\text{C}$ . Un límite de sesgo combinado es un límite de rendimiento que refleja el porcentaje de análisis que están dentro de un límite seleccionado a partir de un valor de referencia.

En un sistema de biosensor que tiene una relación lineal o casi lineal entre las señales de salida analíticas y la concentración del analito, el error de sistema se puede simplificar mediante la combinación de errores en la desviación de pendiente a partir de la correlación de referencia. La FIG. 4B muestra la relación entre  $S_{\text{cal}}$ ,  $S_{\text{hyp}}$ ,  $\Delta S$ ,  $A_{\text{corr}}$ ,  $A_{\text{cal}}$ , y  $\Delta A$ . La línea A representa una correlación de referencia que tiene una pendiente  $S_{\text{cal}}$  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 otro instrumento 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 valores de corriente de señales de salida analíticas que presentan 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  $S_{\text{hyp}}$  y que relaciona valores de corriente obtenidos del sistema de biosensor 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.  $\Delta S$  es la desviación de pendiente entre estas líneas de correlación y puede representarse como una diferencia o mediante otros operadores matemáticos.  $\Delta A$  es la diferencia entre los valores de concentración de analito no compensados o no correlacionados ( $A_{\text{cal}}$ ) y los valores de concentración de analito

determinados con errores compensados o corregidos ( $A_{corr}$ ).

Por tanto, una ecuación de compensación de pendiente que usa  $\Delta S$  puede representarse de la siguiente manera:

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

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  $\Delta S$  representa la desviación de pendiente entre  $S_{cal}$  y una pendiente hipotética de una línea ( $S_{hyp}$ ) para el valor de señal de salida analítica 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. La ecuación puede simplificarse a través de la normalización para eliminar el término  $Int$ . Pueden utilizarse otras ecuaciones de compensación de pendiente que incluyen al menos un valor de desviación de pendiente y la señal de salida analítica. Aunque las ecuaciones presentadas a lo largo de toda la solicitud y las reivindicaciones pueden incluir el signo "=", el signo se utiliza para representar equivalencia, relación, predicción o similar.

Sin compensación o corrección, un valor específico de señal de salida analítica 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 compensado  $A_{corr}$  usando  $\Delta S$ . De esta forma, el sesgo porcentual puede vincularse a través de  $\Delta S$  en la Ecuación (1). Los valores de sesgo porcentual pueden llevarse hacia el centro de una distribución de sesgo a través de la vinculación de  $\Delta S$  al sesgo porcentual. Puesto que  $\Delta S$  es sensible al sesgo, cambiar  $\Delta S$  afecta a la cantidad de sesgo restante en la concentración de analito compensada de la muestra.

Si el valor de  $\Delta S$  se determina experimentalmente a partir de muestras y se sustituye en la Ecuación 1, el sesgo en las concentraciones de analito determinadas de esas muestras se compensa totalmente. Como alternativa, si  $\Delta S$  se sustituye por una función de predicción, entonces la capacidad de la ecuación de compensación para corregir el sesgo en la concentración de analito determinada dependerá de cómo de bien el valor generado a partir de la función de predicción se correlaciona con  $\Delta S$ . En la Ecuación 1, una función de predicción,  $f(\text{predicción})$ , puede sustituir a  $\Delta S$ . Por tanto, la Ecuación 1 puede reescribirse como sigue:

$$A_{corr} = \frac{i - Int}{S_{cal} + \Delta S} = \frac{i - Int}{S_{cal} + f(\text{predicción})} = \frac{i - Int}{S_{cal} + b_1 * f(\text{índice}) + b_0} \quad (\text{Ecuación 2}).$$

Aunque la función de predicción,  $f(\text{predicción})$ , puede tener la forma general de  $b_1 * f(\text{índice}) + b_0$ , otros valores o índices pueden utilizarse en combinación con  $f(\text{índice})$  para proporcionar  $f(\text{predicción})$ . Por ejemplo, la función de índice podría utilizarse con o sin uno o ambos de los valores  $b_1$  y  $b_0$  para facilitar la función de predicción. En la situación teórica en la que  $\Delta S$  y la función de índice se correlacionan perfectamente,  $b_1$  (que representa la pendiente) y  $b_0$  (que representa la ordenada en origen) son uno y cero, respectivamente. Múltiples funciones de índice también pueden combinarse para proporcionar la  $f(\text{predicción})$ , y, por tanto, la concentración de analito corregida de la muestra. Características medioambientales y/o físicas de la muestra pueden incluirse en la función de predicción, ya sea como parte de una función de índice o de otro modo. Asimismo, señales de salida secundarias pueden incluirse en la función de predicción, ya sea como parte de una función de índice o de otro modo.

La desviación de pendiente,  $\Delta S$ , y/o funciones de índice relacionadas pueden normalizarse para representar el sesgo porcentual en la correlación de concentraciones de analito con señales de salida analíticas. Por tanto, la desviación de pendiente,  $\Delta S$ , en la Ecuación 1 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. Además, la desviación de pendiente normalizada puede expresarse de varias maneras, tal como mediante  $\Delta S/S_{cal}$  o  $S/S_{cal}$ , donde "S" representa cualquier pendiente que se desvíe con respecto a  $S_{cal}$ . Estas expresiones son equivalentes, diferenciándose en 1, por lo que  $S/S_{cal} = 1 + \Delta S/S_{cal}$ . La relación en la que la función de pendiente normalizada  $S_{NML}$  es reemplazada por una función de índice  $f(\text{índice})$  puede representarse de la siguiente manera:

$$A_{corr} = \frac{i - Int}{S_{cal} * (1 + \Delta S / S)} = \frac{i - Int}{S_{cal} * S_{NML}} = \frac{i - Int}{S_{cal} * f(\text{índice})} = \frac{i - Int}{S_{cal} * (d_1 * \text{índice} + d_0)}$$

(Ecuación 3).

La FIG. 5A muestra la relación entre  $\Delta S/S_{cal}$  y una función de índice que incluye las corrientes de señales de salida secundarias obtenidas de un electrodo adicional (Hct). Se analizaron múltiples muestras de sangre entera que incluyen diferentes concentraciones de glucosa y diferentes contenidos en hematocrito del 0%, 20%, 45% y 70%

Hct. La corriente de salida del electrodo adicional se midió tras unos 5,7 segundos aproximadamente desde el inicio del análisis. Los análisis se realizaron a  $25,3 \pm 0,5$  °C aproximadamente. Una relación lineal con un valor de  $R^2$  de 0,91 aproximadamente se observó entre  $\Delta S/S_{cal}$  y la función de índice  $f(\text{Índice}) = 0,000417(\text{Hct}) - 0,801305$ . Valores de  $R^2$  más elevados reflejan que la función de índice describe mejor  $\Delta S/S_{cal}$ . A partir de la correlación se determinó una concentración de glucosa corregida  $G_{corr}$  usando la siguiente ecuación:

$$G_{corr} = (i - Int) / [S_{cal} * (1 + f(\text{índice})_{\text{Hct}})] = (i - Int) / [S_{cal} * (1 + 0.000417(\text{Hct}) - 0.801305)]$$

(Ecuación 4),

donde si *Int* es igual o próximo a 0, *Int* puede omitirse en la ecuación.

La FIG. 5B muestra la reducción del sesgo combinado proporcionado por la compensación utilizando las corrientes de señales de salida secundarias medidas a partir del electrodo adicional. La compensación hizo que casi el 95% de los análisis estuvieran dentro de un límite de sesgo combinado de  $\pm 10\%$ .

La FIG. 5C compara la reducción de los sesgos combinados resultantes de la compensación de pendiente usando diferentes funciones de índice para las muestras de sangre entera usadas en la FIG. 5A a 25°C. El gráfico muestra las concentraciones de glucosa determinadas a partir de los datos no corregidos (comp-0), los datos corregidos solamente con los índices de relación combinados que tienen términos cruzados con  $G_{raw}$  (comp-R), donde las corrientes de salida secundarias se obtienen a partir de un electrodo adicional (comp-Hct), y los datos corregidos con una función de índice compleja que incluye múltiples términos de relación, corrientes de electrodo adicional y otros parámetros de error (comp-Hct/R). La siguiente Tabla 1 presenta el porcentaje de los análisis que están dentro de límites de sesgo combinado de  $\pm 15,4$ ,  $\pm 10,4$  y  $\pm 5,4$ . La Tabla 1 también presenta los resultados obtenidos a partir de una función de índice compleja que incluye múltiples términos de relación, pero que carecen de los parámetros de error de corrientes de salida no analíticas (comp-CI).

Tabla 1: Comparación de compensación - Estado isotérmico

Compensación	$\pm 15,4$	$\pm 10,4$	$\pm 5,4$
Comp-0	66,7	58,9	47,8
Comp-R	95,6	87,8	66,1
Comp-Hct	100	95	77,2
Comp-Hct/R	100	100	97,2

Sin compensación, el análisis proporcionó casi el 67% de las concentraciones de glucosa determinadas dentro del límite de sesgo combinado de  $\pm 15\%$  aproximadamente y casi el 48% de las concentraciones de glucosa dentro del límite de sesgo combinado de  $\pm 5\%$  aproximadamente. La función de índice compleja, por sí sola, y una función de índice que usa los valores de corriente del electrodo adicional aumentaron cada una las concentraciones de glucosa determinadas dentro del límite de sesgo. Sin embargo, fue la compensación de pendiente que usa la combinación de una función de índice compleja que incluye las corrientes de electrodo adicional la que mejoró significativamente la capacidad del sistema de biosensor de proporcionar concentraciones de glucosa dentro de límite de sesgo combinado de  $\pm 5\%$  aproximadamente.

Aunque el sistema de biosensor sin compensación hizo que menos de la mitad de los análisis estuvieran dentro del límite de sesgo combinado de  $\pm 5\%$  aproximadamente, el procedimiento de corrección de Comp-Hct/CI hizo que aproximadamente el 97% de los análisis estuvieran dentro del límite de sesgo combinado de  $\pm 5\%$  aproximadamente - una mejora superior al 100% ( $97 - 48 / 48 * 100$ ) en el rendimiento de medición. Al reducir el número de lecturas fuera del límite de sesgo deseado, podría utilizarse un mayor número de las lecturas obtenidas para la terapia precisa por parte de un paciente cuando se están supervisando los niveles de glucosa en la sangre, por ejemplo. Además, también puede reducirse la necesidad de descartar y repetir el análisis por parte del paciente. Por ejemplo, en un valor de corte del rendimiento de medición de un límite de sesgo combinado de  $\pm 5\%$  aproximadamente, un paciente solo tendría que descartar y repetir el 3% aproximadamente de los análisis realizados con un sistema de biosensor de glucosa que usa compensación de Comp-Hct/CI. El mismo sistema de biosensor de glucosa carente de compensación necesitaría que aproximadamente el 51% de los análisis de glucosa se descartasen en el límite de sesgo combinado de  $\pm 5\%$  aproximadamente, haciendo que el sistema no compensado no pueda lograr un valor de corte del rendimiento de medición de un límite de sesgo combinado de  $\pm 5\%$  aproximadamente.

La FIG. 6A muestra la relación entre  $\Delta S/S_{cal}$  y una función de índice que incluye las corrientes de señales de salida secundarias obtenidas de un electrodo adicional (Hct) y la temperatura como parámetros de error. Múltiples muestras de sangre entera que incluyen diferentes concentraciones de glucosa y diferentes contenidos en hematocrito de aproximadamente el 0%, 20%, 45% y 70% fueron analizadas a 15, 23 y 30° C aproximadamente. La corriente del electrodo adicional se midió tras unos 7 segundos aproximadamente desde el inicio del análisis. Una relación lineal con un valor de  $R^2$  de aproximadamente 0,96 se observó entre  $\Delta S/S_{cal}$  y la función de índice

$f(\text{Índice})_{T, \text{Hct}} = -1,27335 + 0,00038423(\text{Hct}) + 0,0196054(\text{Temp}) + 0,00000189(\text{Temp})(\text{Hct})$ . A partir de la correlación se determinó una concentración de glucosa corregida  $G_{\text{corr}}$  usando cualquiera de las siguientes ecuaciones que representan dos formas de desviación de pendiente normalizada  $\Delta S/S_{\text{cal}}$  y  $S/S_{\text{cal}}$ :

$$G_{\text{corr}} = (i - \text{Int})/S_{\text{cal}} * [1 + f(\text{Índice})_{T, \text{Hct}}] = i/S_{\text{cal}} * [1 + (-1,27335 + 0,00038423(\text{Hct}) + 0,0196054(\text{Temp}) + 0,00000189(\text{Temp})(\text{Hct}))]$$

5 y ( Ecuación 5 ),

$$G_{\text{corr}} = (i - \text{Int})/[S_{\text{cal}} * f(\text{Índice})_{T, \text{Hct}}] = i/S_{\text{cal}} * [-0,27335 + 0,00038423(\text{Hct}) + 0,0196054(\text{T}) + 0,00000189(\text{T})(\text{Hct})]$$

( Ecuación 6 ),

10 donde si  $\text{Int}$  es igual o casi 0,  $\text{Int}$  puede omitirse en la ecuación. Los términos constantes de las dos funciones de índice difieren sólo en "1", y los términos restantes y sus coeficientes son idénticos.

15 La FIG. 6B muestra la reducción del sesgo combinado proporcionado por la compensación con una función de índice utilizando las corrientes de señales de salida secundarias medidas a partir del electrodo adicional y la temperatura. El procedimiento hizo que alrededor del 93% de los análisis a 23° C, alrededor del 81% de los análisis a 30° C y alrededor del 78% de los análisis a 15° C estuvieran dentro de un límite de sesgo combinado de  $\pm 10\%$ .

20 Puesto que las corrientes de señales de salida secundarias del electrodo adicional y los índices de relación son sensibles al efecto de hematocrito, la adición de los índices de relación en la función de índice puede proporcionar una compensación mejorada del efecto de hematocrito. Una función de índice compleja que utiliza temperatura (Temp), señales de salida secundarias de un electrodo adicional (Hct) e índices de relación extraídos de las señales de salida analíticas como términos se determina de la siguiente manera para las mismas muestras de sangre:

$$\begin{aligned} f(\text{CÍndice})_{T, \text{HCT}, R_{xy}} = & 6.0133 - 0.009708(\text{Hct}) + 0.84614(\text{Temp}) + 0.77235(R3/2) \\ & + 16.313(R4/3) - 19.912(R5/3) - 29.872(R6/5) + 25.376R6/4 - 0.012671(\text{Temp})(R3/2) - \\ & 1.03025(\text{Temp})(R5/4) + 0.12934(\text{Temp})(R5/3) - 0.6397(\text{Temp})(R6/5) + \\ & 0.72278(\text{Temp})(R6/4) - 6.0217e-4(\text{Hct})(R3/2) - 0.015272(\text{Hct})(R4/3) + 0.008254 (\text{Hct})(R5/4) \\ & + 0.016889(\text{Hct})(R5/3) + 0.027849(\text{Hct})(R6/5) - 0.026892(\text{Hct})(R6/4) \end{aligned}$$

(Ecuación 7 ).

25 La FIG. 6C ilustra la correlación entre la función de índice compleja de la Ecuación 7 y  $\Delta S/S_{\text{cal}}$ . El valor de  $R^2$  que refleja cómo de bien los valores de índice complejos de la función corresponden a los valores  $\Delta S_{\text{cal}}$  fue de 0,9858. La FIG. 6D muestra la reducción del sesgo combinado proporcionado por compensación con la función de índice compleja de la Ecuación 7. El procedimiento hizo que alrededor de un 100% de los análisis a 23° C, alrededor del 98% de los análisis a 30° C, y alrededor del 98% de los análisis a 15° C estuvieran dentro de un límite de sesgo combinado de  $\pm 10\%$ .

30 La correlación entre  $\Delta S/S_{\text{cal}}$  y la función de índice puede mejorarse añadiendo el término de glucosa en bruto  $G_{\text{raw}}$  a la función de índice. Una función de índice compleja que utiliza temperatura (Temp), señales de salida secundarias de un electrodo adicional (Hct), índices de relación extraídos de las señales de salida analíticas y  $G_{\text{raw}}$  como términos se determina de la siguiente manera para las mismas muestras de sangre:

$$\begin{aligned} f(\text{CÍndice})_{T, \text{HCT}, R_{xy}, G_{\text{raw}}} = & 27.407 - (0.0138549)(\text{Hct}) - (0.89007)(R4/3) - \\ & (23.859)(R5/4) - (28.142)(R6/5) + (24.517)(R6/4) + (3.7e-7)(\text{Hct})(G_{\text{raw}}) - \\ & (0.010225)(R4/3)(G_{\text{raw}}) + (0.010064)(R5/3)(G_{\text{raw}}) + (0.009588)(R6/5)(G_{\text{raw}}) - \\ & (0.009867)(R6/4)(G_{\text{raw}}) + (5.07e-6)(\text{Temp})(\text{Hct}) + (0.037249)(\text{Temp})(R5/3) - \\ & (0.028559)(\text{Temp})(R6/5) + (0.0123729)(\text{Hct})(R5/4) + (0.0146003)(\text{Hct})(R6/5) - \\ & (0.0128883)(\text{Hct})(R6/4) \end{aligned}$$

( Ecuación 8 ).

40 La FIG. 6E ilustra la correlación entre la función de índice compleja de la Ecuación 8 y  $\Delta S/S_{\text{cal}}$ . El valor de  $R^2$  que refleja cómo de bien los valores de índice complejos de la función corresponden a los valores  $\Delta S_{\text{cal}}$  fue de 0,9953. La FIG. 6F muestra la reducción del sesgo combinado proporcionado por compensación con la función de índice compleja de la Ecuación 8. El procedimiento hizo que alrededor del 100% de los análisis a 23° C, alrededor del

100% de los análisis a 30° C y alrededor del 98% de los análisis a 15° C estuvieran dentro de un límite de sesgo combinado de ±10%. La siguiente Tabla 2 compara los resultados de la compensación de pendiente con la función de índice de la Ecuación 5 o la Ecuación 6, y con las funciones complejas de la Ecuación 7 y la Ecuación 8 para las mismas muestras de sangre.

5

Tabla 2 - Comparación de compensación - Temperatura y hematocrito

Temperatura, °C	Criterio de rendimiento	Función de índice f(T, H)	Función de índice f(T, H, Rx/y)	Función de índice f(T, H, Rx/y, G <sub>raw</sub> )
23° C	Sesgo porcentual medio	-0,137	-1,160	-0,684
	SD, sesgo porcentual	6,014	3,409	2,566
	%-in ±10%	93	100	100
	%-in ±5%	47	84	94
30° C	Sesgo porcentual medio	-0,083	-1,345	-0,525
	SD, sesgo porcentual	7,488	3,627	2,052
	%-in ±10%	81	98	100,0
	%-in ±5%	46	88	98
15° C	Sesgo porcentual medio	1,514	-0,753	1,483
	SD, sesgo porcentual	6,933	5,114	3,923
	%-in ±10%	78	98	98
	%-in ±5%	54	57	86
<b>Correlación global con <math>\square S/S_{cal}</math>, R</b>		0,9575	0,9858	0,9953

En el límite de sesgo combinado de ±10%, una mejora en el rendimiento de medición de aproximadamente el 26% (20/78\*100) se observó a la temperatura más baja, 15 °C, con la adición de los índices de relación en la función de índice. A 23° C y 30° C, mejoras en el rendimiento de medición de aproximadamente el 21% (17/81\*100) y de aproximadamente el 8% (7/93\*100) se observaron, respectivamente, con la adición de los índices de relación en la función de índice. Por lo tanto, una mejora media en el rendimiento de medición de aproximadamente el 18% (26+21+8/3\*100) se observó en todo el intervalo de temperatura, donde la mayor mejora se observó a temperaturas más bajas. Se observó una mejora adicional mediante la inclusión de G<sub>raw</sub> y sus términos cruzados en la función de índice.

En el límite de sesgo combinado de ±5%, la función de índice carente de índices de relación podría hacer que menos del 50% (47+46+54/3) de los análisis estuvieran dentro del límite. A una temperatura diferente a 15° C, la adición de los índices de relación casi duplicó el número de análisis dentro del límite de sesgo combinado de ±5%, haciendo que este procedimiento sea adecuado para su uso en un sistema de biosensor que proporcione el rendimiento de medición de un límite de sesgo de ±5%. La adición de G<sub>raw</sub> y sus términos cruzados proporcionó una mejora continua en los análisis a 23° y a 30° C e hizo que el 86% de los análisis a una baja temperatura de 15° C estuvieran dentro del límite de sesgo combinado de ±5%. Con un promedio de inclusión de análisis de alrededor del 93% (94+98+86/3) dentro del límite de sesgo combinado de ±5%, el procedimiento que incluye G<sub>raw</sub> y sus términos cruzados en la función de índice serían más adecuados para su uso en un sistema de biosensor que proporcione un rendimiento de medición de un límite de sesgo de ±5%.

La FIG. 7A muestra una representación esquemática de un sistema de biosensor **700** que determina una concentración de analito en una muestra de un fluido biológico. El sistema de biosensor **700** incluye un dispositivo de medición **702** y un sensor de prueba **704** que pueden implementarse en cualquier instrumento analítico, incluido un dispositivo de sobremesa, un dispositivo de mano o portátil, o similar. El dispositivo de medición **702** y el sensor de prueba **704** 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 **700** ajusta una correlación para determinar concentraciones de analito a partir de señales de salida analíticas y secundarias con al menos un valor de desviación de pendiente. Las correlaciones ajustadas por desviación de pendiente pueden mejorar el rendimiento de medición del sistema de biosensor **700** a la hora de determinar la concentración de analito de la muestra. El

sistema de biosensor **700** 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 **700** puede tener otras configuraciones, incluidas aquéllas con componentes adicionales.

5 El sensor de prueba **704** tiene una base **706** que forma un depósito **708** y un canal **710** con una abertura **712**. El depósito **708** y el canal **710** pueden estar cubiertos por una tapa con un orificio de ventilación. El depósito **708** define un volumen parcialmente cerrado. El depósito **708** 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 **708** y/o el canal **710**. Los reactivos pueden incluir una o más enzimas, aglutinantes, mediadores y especies similares. Los reactivos pueden incluir un indicador químico para un sistema óptico. El sensor de prueba **704** puede tener otras configuraciones.

10 En un sistema de sensor óptico, una interfaz de muestra **714** 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 **714** puede tener portales ópticos en lados opuestos del depósito **708**.

15 En un sistema electroquímico, la interfaz de muestra **714** tiene conductores conectados a un electrodo de trabajo **732** y a un contraelectrodo **734** a partir de los cuales se mide la señal de salida analítica. La interfaz de muestra **714** también puede incluir conductores conectados a uno o más electrodos adicionales **736** a partir de los cuales se miden señales de salida secundarias. Los electrodos pueden estar sustancialmente en el mismo plano o en más de un plano. Los electrodos pueden estar dispuestos sobre una superficie de la base **706** que forma el depósito **708**. Los electrodos pueden adentrarse o proyectarse en el depósito **708**. Una capa dieléctrica puede cubrir parcialmente los conductores y/o los electrodos. La interfaz de muestra **714** tiene otros electrodos y conductores.

20 El dispositivo de medición **702** incluye circuitos eléctricos **716** conectados a una interfaz de sensor **718** y un dispositivo de visualización **720**. Los circuitos eléctricos **716** incluyen un procesador **722** conectado a un generador de señales **724**, un sensor de temperatura opcional **726** y un medio de almacenamiento **728**.

25 El generador de señales **724** proporciona una señal de entrada eléctrica a la interfaz de sensor **718** en respuesta al procesador **722**. 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 **718**. En sistemas electroquímicos, la señal de entrada eléctrica puede transmitirse por la interfaz de sensor **718** a la interfaz de muestra **714** 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 **724** también puede registrar una señal de salida de la interfaz de sensor como un generador-registrador.

30 El sensor de temperatura opcional **726** determina la temperatura de la muestra en el depósito del sensor de prueba **704**. 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.

35 El medio de almacenamiento **728** puede ser una memoria magnética, óptica o de semiconductor, otro dispositivo de almacenamiento o similar. El medio de almacenamiento **728** puede ser un dispositivo de memoria fijo, un dispositivo de memoria extraíble, tal como una tarjeta de memoria, accederse de manera remota, o similar.

40 El procesador **722** 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 **728**. El procesador **722** puede iniciar el análisis de analito en respuesta a la presencia del sensor de prueba **704** en la interfaz de sensor **718**, la aplicación de una muestra en el sensor de prueba **704**, en respuesta a una entrada de usuario, o similar. El procesador **722** controla el generador de señales **724** para proporcionar la señal de entrada eléctrica a la interfaz de sensor **718**. El procesador **722** recibe la temperatura de la muestra desde el sensor de temperatura **726**. El procesador **722** recibe la señal de salida desde la interfaz de sensor **718**. 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 **722** determina concentraciones de analito compensadas por desviación de pendiente a partir de señales de salida utilizando una ecuación de correlación como se ha descrito anteriormente. Los resultados del análisis de analito pueden proporcionarse al dispositivo de visualización **720** y pueden almacenarse en el medio de almacenamiento **728**.

45 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. Una ecuación de correlación puede incluir una o más funciones de índice. 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 **728**. En el medio de almacenamiento **728** también pueden almacenarse constantes y coeficientes

de ponderación. 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 **728**. 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, funciones y similares en el procesador **722**.

En sistemas electroquímicos, la interfaz de sensor **718** tiene contactos que están conectados a o comunicados eléctricamente con los conductores de la interfaz de muestra **714** del sensor de prueba **704**. La interfaz de sensor **718** transmite la señal de entrada eléctrica desde el generador de señales **724**, a través de los contactos, a los conectores de la interfaz de muestra **714**. La interfaz de sensor **718** también transmite la señal de salida desde la muestra, a través de los contactos, al procesador **722** y/o al generador de señales **724**.

En los sistemas ópticos de absorción de luz y generados por luz, la interfaz de sensor **718** 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 **714**. En un sistema óptico de absorción de luz, la interfaz de sensor **718** 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 el producto de reacción. La interfaz de sensor **718** dirige un haz incidente de la fuente de luz a través del portal óptico en la interfaz de muestra **714**. 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.

El dispositivo de visualización **720** puede ser analógico o digital. El dispositivo de visualización **720** puede incluir una pantalla LCD, un LED, un OLED, un fluorescente de vacío u otro dispositivo de visualización adaptado para mostrar una lectura numérica. Pueden utilizarse otros dispositivos de visualización. El dispositivo de visualización **720** se comunica eléctricamente con el procesador **722**. El dispositivo de visualización **720** puede ser independiente del dispositivo de medición **702**, tal como en una comunicación inalámbrica con el procesador **722**. Como alternativa, el dispositivo de visualización **720** pueden quitarse del dispositivo de medición **702**, como cuando el dispositivo de medición **702** se comunica eléctricamente con un dispositivo informático remoto, una bomba dosificadora de medicación, y similares.

En uso, una muestra líquida para su análisis se transfiere al depósito **708** introduciendo el líquido en la abertura **712**. La muestra de líquido fluye a través del canal **710**, llenando el depósito **708** mientras se expulsa el aire contenido previamente. La muestra de líquido reacciona químicamente con los reactivos depositados en el canal **710** y/o el depósito **708**.

El sensor de prueba **702** está dispuesto adyacente al dispositivo de medición **702**. "Adyacente" incluye posiciones en las que la interfaz de muestra **714** está en comunicación eléctrica y/u óptica con la interfaz de sensor **718**. La comunicación eléctrica incluye la transferencia de señales de entrada y/o salida entre contactos de la interfaz de sensor **718** y conductores de la interfaz de muestra **714**. La comunicación óptica incluye la transferencia de luz entre un portal óptico de la interfaz de muestra **714** y un detector de la interfaz de sensor **718**. La comunicación óptica incluye además la transferencia de luz entre un portal óptico de la interfaz de muestra **714** y una fuente de luz de la interfaz de sensor **718**.

El procesador **722** recibe la temperatura de la muestra desde el sensor de temperatura **726**. El procesador **722** controla el generador de señales **724** para proporcionar una señal de entrada a la interfaz de sensor **718**. En un sistema óptico, la interfaz de sensor **718** hace funcionar el detector y la fuente de luz en respuesta a la señal de entrada. En un sistema electroquímico, la interfaz de sensor **718** proporciona la señal de entrada a la muestra a través de la interfaz de muestra **714**. El procesador **722** recibe la señal de salida generada en respuesta a la reacción redox del analito en la muestra, como se ha descrito anteriormente.

El procesador **722** 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 de desviación de pendiente. La concentración de analito se determina a partir de la correlación ajustada por pendiente y la señal de salida. Como se describió anteriormente, también pueden utilizarse técnicas de normalización.

Otro aspecto de la divulgación se refiere a un procedimiento para determinar una concentración de analito en una muestra biológica, que comprende:

- generar al menos una señal de salida analítica a partir de una muestra biológica;
- generar al menos una señal de salida secundaria a partir de la muestra biológica;
- determinar al menos una función de índice sensible a al menos un parámetro de error a partir de la al menos una señal de salida secundaria; y
- determinar la concentración de analito en la muestra biológica a partir de la al menos una señal de salida

analítica y una ecuación de compensación de pendiente sensible a la al menos una función de índice, donde la ecuación de compensación de pendiente incluye al menos una correlación de referencia y al menos una desviación de pendiente.

- 5 El procedimiento comprende además determinar la al menos una función de índice sensible al al menos un parámetro de error a partir de la al menos una señal de salida analítica, y preferiblemente a partir de una señal intermedia de la señal de salida analítica.
- 10 El procedimiento de otra divulgación comprende que la determinación de la concentración de analito en la muestra biológica incluye corregir, con la ecuación de compensación de pendiente, una concentración de analito determinada sin la ecuación de compensación de pendiente.
- 15 El procedimiento de otra divulgación comprende además ajustar, con la ecuación de compensación de pendiente, una correlación que relaciona la señal de salida analítica con la concentración de analito en la muestra biológica.
- 20 El procedimiento de otra divulgación comprende además un sesgo porcentual de la concentración de analito determinada de  $\pm 10,4$  y preferiblemente de  $\pm 5,4$ .
- 25 El procedimiento de otra divulgación comprende además la ecuación de compensación de pendiente sensible a una desviación de ordenada en origen del al menos un parámetro de error.
- 30 El procedimiento de otra divulgación comprende además ajustar la desviación de pendiente del al menos un parámetro de error o la desviación de ordenada en origen del al menos un parámetro de error en respuesta a la señal de salida secundaria.
- 35 El procedimiento de otra divulgación comprende además que la función de índice es una función de índice compleja o una parte de una función de predicción, donde la ecuación de compensación de pendiente es sensible a la función de índice compleja o a la función de predicción.
- 40 El procedimiento de otra divulgación, donde la función de predicción es sensible a una desviación de pendiente total.
- 45 El procedimiento de otra divulgación, que comprende además la al menos una desviación de pendiente sensible a un sesgo porcentual de la concentración de analito determinada de otro modo a partir de la al menos una señal de salida.
- 50 El procedimiento de otra divulgación comprende además:  
generar al menos dos señales de salida secundarias; y  
determinar la al menos una función de índice sensible a al menos dos parámetros de error a partir de las al menos dos señales de salida secundarias.
- 55 El procedimiento de otra divulgación, donde  
la muestra biológica es sangre entera,  
un sesgo porcentual de la concentración de analito es del contenido en hematocrito de la sangre entera,  
uno de los al menos dos parámetros de error es de la señal de salida analítica,  
otro de los al menos dos parámetros de error es de la señal de salida secundaria, y donde  
la función de índice es sensible a los al menos dos parámetros de error.
- 60 El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende además la ecuación de compensación de pendiente que incluye parámetros de error de las señales de salida analíticas y secundarias.
- El procedimiento para determinar la concentración de analito en una muestra biológica de cualquier reivindicación anterior implementado en un sistema de biosensor.
- Otro aspecto de la divulgación se refiere a un procedimiento para determinar una concentración de analito en una

muestra biológica, que comprende:

generar al menos una señal de salida a partir de una muestra biológica;

5 determinar al menos una función de índice sensible a al menos un parámetro de error a partir de la al menos una señal de salida; y

determinar la concentración de analito en la muestra biológica a partir de la al menos una señal de salida y una ecuación de compensación de pendiente sensible a la al menos una función de índice, donde la ecuación de compensación de pendiente incluye al menos una correlación de referencia y al menos una desviación de pendiente.

10 El procedimiento de otra divulgación, que comprende además extraer la al menos una función de índice de al menos una de entre una señal intermedia y una señal de salida secundaria.

15 El procedimiento de otra divulgación comprende que la determinación de la concentración de analito en la muestra biológica incluye ajustar, con la ecuación de compensación de pendiente, una correlación que relaciona la señal de salida con la concentración de analito en la muestra biológica. Preferiblemente, un sesgo porcentual de la concentración de analito determinada es  $\pm 10,4$ . Más preferiblemente, el sesgo porcentual de la concentración de analito determinada es  $\pm 5,4$ .

20 El procedimiento de otra divulgación comprende que la determinación de la concentración de analito en la muestra biológica incluye corregir, con la ecuación de compensación de pendiente, una concentración de analito determinada sin la ecuación de compensación de pendiente. Preferiblemente, un sesgo porcentual de la concentración de analito determinada es  $\pm 10,4$ . Más preferiblemente, el sesgo porcentual de la concentración de analito determinada es  $\pm 5,4$ .

25 El procedimiento de otra divulgación comprende que la determinación de la concentración de analito en la muestra biológica incluye ajustar la al menos una señal de salida con la ecuación de compensación de pendiente. Preferiblemente, un sesgo porcentual de la concentración de analito determinada es  $\pm 10,4$ . Más preferiblemente, el sesgo porcentual de la concentración de analito determinada es  $\pm 5,4$ .

30 El procedimiento de otra divulgación comprende que la ecuación de compensación de pendiente es sensible a una desviación de ordenada en origen del al menos un parámetro de error.

35 El procedimiento de otra divulgación comprende que la al menos una función de índice es sensible a al menos una de entre una desviación de pendiente del al menos un parámetro de error y una desviación de ordenada en origen del al menos un parámetro de error.

40 El procedimiento de otra divulgación comprende que la función de índice es al menos una de entre una función de índice compleja y una parte de una función de predicción, donde la ecuación de compensación de pendiente es sensible a la función de índice compleja o a la función de predicción.

El procedimiento de otra divulgación comprende que la función de predicción es sensible a la desviación de pendiente total.

45 El procedimiento de otra divulgación comprende seleccionar términos para su inclusión en una función de índice compleja sensible a una prueba de exclusión.

El procedimiento de otra divulgación comprende que la al menos una desviación de pendiente es sensible a un sesgo porcentual de la concentración de analito determinada de otro modo a partir de la al menos una señal de salida.

50 Otro aspecto de la divulgación se refiere a un procedimiento para determinar una concentración de analito en una muestra biológica, que comprende:

generar al menos una señal de salida analítica a partir de una muestra biológica;

55 generar al menos una señal de salida secundaria a partir de la muestra biológica;

determinar al menos una función de índice sensible a al menos un parámetro de error a partir de la al menos una señal de salida secundaria;

60 ajustar una correlación para determinar la concentración de analito en la muestra biológica a partir de la al menos una señal de salida analítica con una ecuación de compensación de pendiente sensible a la al menos una función de índice, donde la ecuación de compensación de pendiente incluye al menos una correlación de referencia y la al menos una desviación de pendiente; y

determinar la concentración de analito en la muestra biológica a partir de la al menos una señal de salida

analítica y la correlación.

- 5 El procedimiento de otra divulgación, que comprende además determinar la al menos una función de índice sensible a al menos un parámetro de error a partir de la al menos una señal de salida analítica.
- 10 El procedimiento de otra divulgación, que comprende además determinar la al menos una función de índice sensible a al menos un parámetro de error a partir de una señal intermedia de la señal de salida analítica. Preferiblemente, el sesgo porcentual de la concentración de analito determinada es  $\pm 10,4$ . Más preferiblemente, el sesgo porcentual de la concentración de analito determinada es  $\pm 5,4$ .
- 15 El procedimiento de otra divulgación, donde la ecuación de compensación de pendiente es sensible a una desviación de ordenada en origen del al menos un parámetro de error.
- 20 El procedimiento de otra divulgación comprende que la al menos una función de índice es sensible a al menos una de entre una desviación de pendiente del al menos un parámetro de error y una desviación de ordenada en origen del al menos un parámetro de error.
- 25 El procedimiento de otra divulgación, que comprende además ajustar las desviaciones de pendiente y de ordenada en origen en respuesta a la señal de salida secundaria.
- 30 El procedimiento de otra divulgación comprende que la función de índice es al menos una de entre una función de predicción y una función de índice compleja.
- 35 El procedimiento de otra divulgación comprende que la función de predicción es sensible a la desviación de pendiente total.
- 40 El procedimiento de otra divulgación, que comprende además seleccionar términos para su inclusión en una función de índice compleja sensible a una prueba de exclusión.
- 45 El procedimiento de otra divulgación comprende que la al menos una desviación de pendiente es sensible a un sesgo porcentual de la concentración de analito determinada de otro modo a partir de la al menos una señal de salida.
- 50 El procedimiento de otra divulgación, que comprende además generar al menos dos señales de salida secundarias; y determinar la al menos una función de índice sensible a al menos dos parámetros de error a partir de las al menos dos señales de salida secundarias.
- 55 El procedimiento de otra divulgación comprende que la ecuación de compensación de pendiente incluye parámetros de error de las señales de salida analíticas y secundarias.
- 60 El procedimiento de otra divulgación comprende que la muestra biológica es sangre entera, un sesgo porcentual de la concentración de analito es del contenido en hematocrito de la sangre entera, uno de los al menos dos parámetros de error es de la señal de salida analítica, otro de los al menos dos parámetros de error es de la señal de salida secundaria, y donde la función de índice es sensible a los al menos dos parámetros de error.
- Otro aspecto de la divulgación se refiere a un sistema de biosensor para determinar una concentración de analito en una muestra, que comprende:
- un sensor de prueba que tiene una interfaz de muestra adyacente a un depósito formado por una tira; y
  - un dispositivo de medición que tiene un procesador conectado a una interfaz de sensor, teniendo la interfaz de sensor comunicación eléctrica con la interfaz de muestra, y teniendo el procesador comunicación eléctrica con un medio de almacenamiento; y
  - donde el sensor de prueba y el dispositivo de medición generan al menos una señal de salida a partir de una muestra biológica en el depósito;
  - donde el procesador determina al menos una función de índice sensible a al menos un parámetro de error a partir de la al menos una señal de salida; y
  - donde el procesador determina la concentración de analito en la muestra biológica a partir de la al menos una señal de salida y una ecuación de compensación de pendiente sensible a la al menos una función de índice, donde la ecuación de compensación de pendiente incluye al menos una correlación de referencia y al menos una desviación de pendiente.
- El sistema de biosensor de otra divulgación comprende que el procesador ajuste además una correlación que

## ES 2 700 100 T3

- 5 relaciona la señal de salida con la concentración de analito en la muestra biológica con la ecuación de compensación de pendiente y determine la concentración de analito en la muestra biológica a partir de la señal de salida y la correlación ajustada que relaciona la señal de salida con la concentración de analito en la muestra biológica. Preferiblemente, el sesgo porcentual de la concentración de analito determinada es  $\pm 10,4$ . Más preferiblemente, el sesgo porcentual de la concentración de analito determinada es  $\pm 5,4$ .
- 10 El sistema de biosensor de otra divulgación comprende que el procesador corrija además, con la ecuación de compensación de pendiente, una concentración de analito determinada sin la ecuación de compensación de pendiente para determinar la concentración de analito en la muestra biológica. Preferiblemente, el sesgo porcentual de la concentración de analito determinada es  $\pm 10,4$ . Más preferiblemente, el sesgo porcentual de la concentración de analito determinada es  $\pm 5,4$ .
- 15 El sistema de biosensor de otra divulgación comprende que el procesador ajuste además la al menos una señal de salida con la ecuación de compensación de pendiente para determinar la concentración de analito en la muestra biológica. Preferiblemente, el sesgo porcentual de una concentración de analito corregida es  $\pm 10,4$ . Más preferiblemente, el sesgo porcentual de una concentración de analito corregida es  $\pm 5,4$ .
- 20 El sistema de biosensor de otra divulgación comprende que la función de índice es al menos una de entre una función de índice compleja y una parte de una función de predicción, donde la ecuación de compensación de pendiente es sensible a la función de índice compleja o a la función de predicción.
- 25 El sistema de biosensor de otra divulgación comprende que el sensor de prueba y el dispositivo de medición generen al menos una señal de salida analítica y al menos una señal de salida secundaria a partir de la muestra biológica; donde el procesador determina la al menos una función de índice sensible a al menos un parámetro de error a partir de la al menos una señal de salida secundaria; y donde el procesador determina la concentración de analito en la muestra biológica a partir de la al menos una señal de salida analítica.
- 30 El sistema de biosensor de otra divulgación comprende que el procesador determine la al menos una función de índice sensible a al menos un parámetro de error a partir de la al menos una señal de salida analítica.
- 35 El sistema de biosensor de otra divulgación comprende que el procesador determine la al menos una función de índice sensible a al menos un parámetro de error a partir de una señal intermedia de la señal de salida analítica.
- 40 El sistema de biosensor de otra divulgación comprende que la ecuación de compensación de pendiente es sensible a una desviación de ordenada en origen del al menos un parámetro de error.
- 45 El sistema de biosensor de otra divulgación comprende que la al menos una función de índice es sensible a al menos una de entre una desviación de pendiente del al menos un parámetro de error y una desviación de ordenada en origen del al menos un parámetro de error.
- 50 El sistema de biosensor de otra divulgación comprende que el procesador ajuste las desviaciones de pendiente y de ordenada en origen en respuesta a la señal de salida secundaria.
- 55 El sistema de biosensor de otra divulgación comprende que el procesador genere al menos dos señales de salida secundarias, y donde el procesador determina la al menos una función de índice sensible a los al menos dos parámetros de error a partir de las al menos dos señales de salida secundarias.
- El sistema de biosensor de otra divulgación comprende que la muestra biológica es sangre entera, un sesgo porcentual de la concentración de analito es del contenido en hematocrito de la sangre entera, uno de los al menos dos parámetros de error es de la señal de salida analítica, otro de los al menos dos parámetros de error es de la señal de salida secundaria, y donde la función de índice es sensible a los al menos dos parámetros de error.
- El sistema de biosensor de otra divulgación que comprende además un electrodo de trabajo, un contraelectrodo y un tercer electrodo, donde el sensor de prueba y el dispositivo de medición generan la al menos una señal de salida secundaria a partir del tercer electrodo.

**REIVINDICACIONES**

1. Un sistema de biosensor para determinar una concentración de analito en una muestra biológica, que comprende:

- 5 un sensor de prueba (704) que tiene una interfaz de muestra (714) adyacente a un depósito (708) formado por una tira;
- un dispositivo de medición (702) que tiene un procesador conectado a una interfaz de sensor (718), teniendo la interfaz de sensor (718) comunicación eléctrica con la interfaz de muestra (714), y teniendo el procesador comunicación eléctrica con un medio de almacenamiento (728); y
- 10 donde la interfaz de muestra (714) incluye conductores conectados a un electrodo de trabajo y un contraelectrodo a partir de los cuales se miden señales de salida analíticas, y conductores conectados a un electrodo adicional (736) a partir del cual se mide de manera independiente una señal de salida secundaria que describe el contenido en hematocrito de la muestra; y
- 15 donde el sensor de prueba (704) y el dispositivo de medición (702) generan la señal de salida analítica y secundaria a partir de una muestra biológica en el depósito (708), donde la señal de entrada aplicada a los contraelectrodos de trabajo incluye múltiples pulsos y donde una segunda señal de entrada se aplica al electrodo adicional (736) para generar la señal de salida secundaria; y
- donde el procesador determina al menos una función de índice a partir de las señales de salida,
- 20 donde el procesador determina la concentración de analito en la muestra biológica a partir de las señales de salida analíticas y una ecuación de compensación de pendiente sensible a la al menos una función de índice, donde la ecuación de compensación de pendiente incluye al menos una correlación de referencia y al menos una desviación de pendiente, caracterizado por que
- la función de índice incluye:
- 25 a) términos que incluyen índices de relación individuales extraídos de las señales de salida analíticas, donde las relaciones comparan valores de señal intermedia entre distintos ciclos de degradación de pulso-sígnal,
- b) términos de interacción entre los índices de relación extraídos de la señal de salida analítica y cada una de entre la temperatura, la señal de salida secundaria y la concentración de analito determinada
- 30 de la muestra sin compensación, y
- c) un término que incluye el contenido en hematocrito determinado a partir de la al menos una señal de salida secundaria,
- donde los términos se modifican mediante coeficientes de ponderación.
- 35 2. El sistema de biosensor según la reivindicación 1, donde el procesador determina la concentración de analito en la muestra biológica corrigiendo, con la ecuación de compensación de pendiente, una concentración de analito determinada sin la ecuación de compensación de pendiente.
- 40 3. El sistema de biosensor según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el procesador está operativo para ajustar, con la ecuación de compensación de pendiente, una correlación que relaciona las señales de salida analíticas con la concentración de analito en la muestra biológica.
- 45 4. El sistema de biosensor según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado además por un sesgo porcentual de la concentración de analito determinada de  $\pm 10,4$  y preferiblemente de  $\pm 5,4$ .
5. El sistema de biosensor según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado además por la ecuación de compensación de pendiente sensible a una desviación de ordenada en origen de al menos un parámetro de error.
- 50 6. El sistema de biosensor según una cualquiera de las reivindicación anteriores, caracterizado además por la al menos una función de índice sensible a una desviación de pendiente de al menos un parámetro de error o a una desviación de ordenada en origen del al menos un parámetro de error.
- 55 7. El sistema de biosensor según la reivindicación 6, en el que el procesador está operativo para ajustar la desviación de pendiente del al menos un parámetro de error o la desviación de ordenada en origen del al menos un parámetro de error en respuesta a la señal de salida secundaria.
8. El sistema de biosensor según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado además por la función de índice que es una función de índice compleja o una parte de una función de predicción, donde la

ecuación de compensación de pendiente es sensible a la función de índice compleja o a la función de predicción.

9. El sistema de biosensor según la reivindicación 8, donde la función de predicción es sensible a una desviación de pendiente total.

5 10. El sistema de biosensor según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado además por la al menos una desviación de pendiente sensible a un sesgo porcentual de la concentración de analito determinada de otro modo a partir de las señales de salida analíticas.

10 11. El sistema de biosensor según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el sensor de prueba (704) y el dispositivo de medición (702) generan al menos dos señales de salida secundarias; y el procesador está operativo para determinar la al menos una función de índice sensible a múltiples parámetros de error a partir de las al menos dos señales de salida secundarias.

15 12. El sensor de prueba según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde los términos para su inclusión en la función de índice se seleccionan conforme a una prueba de exclusión.

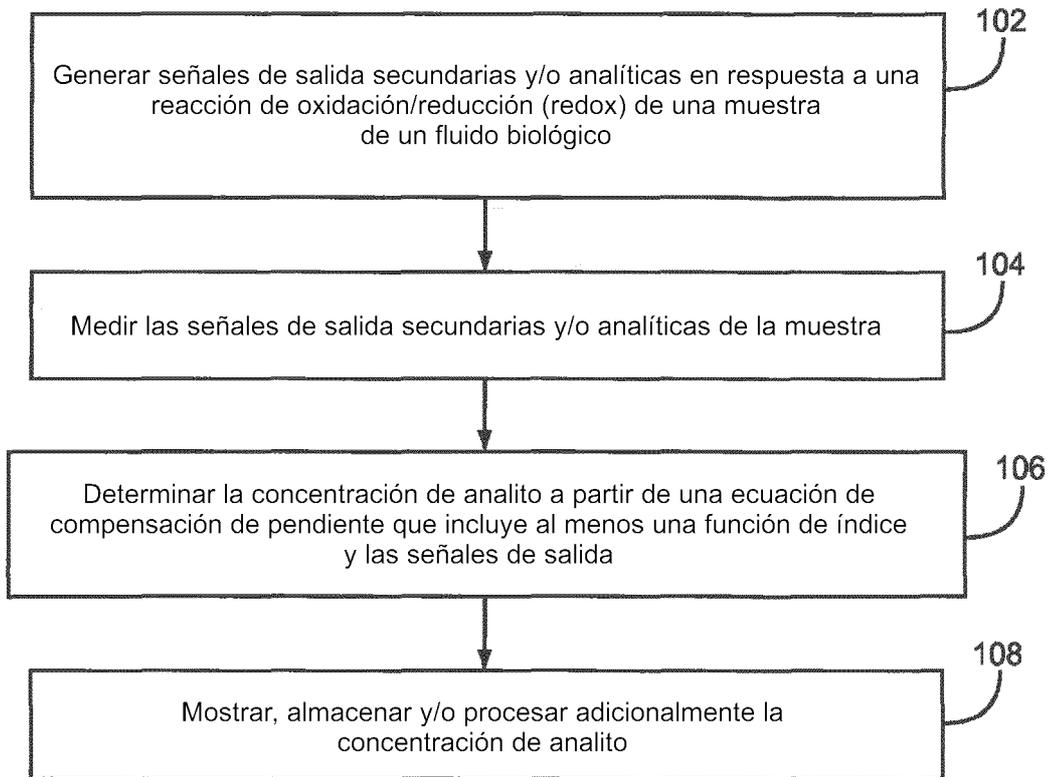


Fig.1A

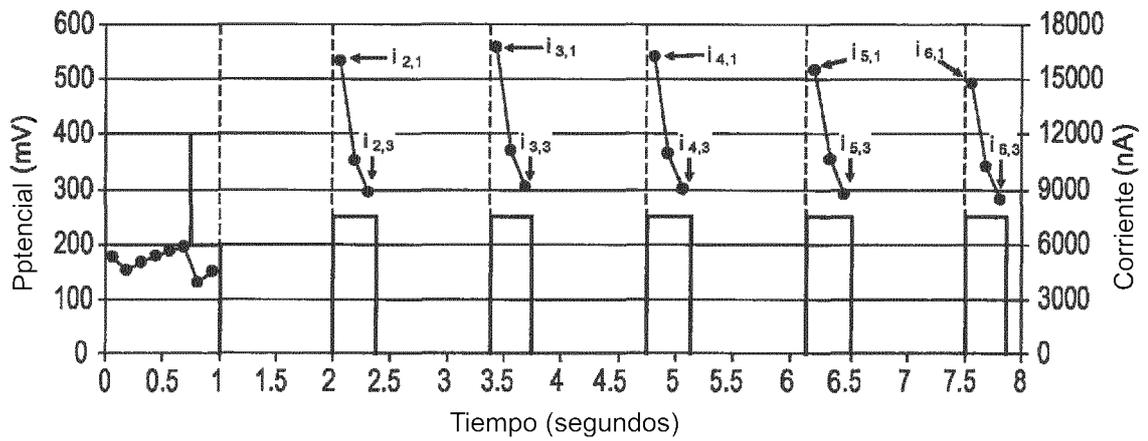


Fig. 2A

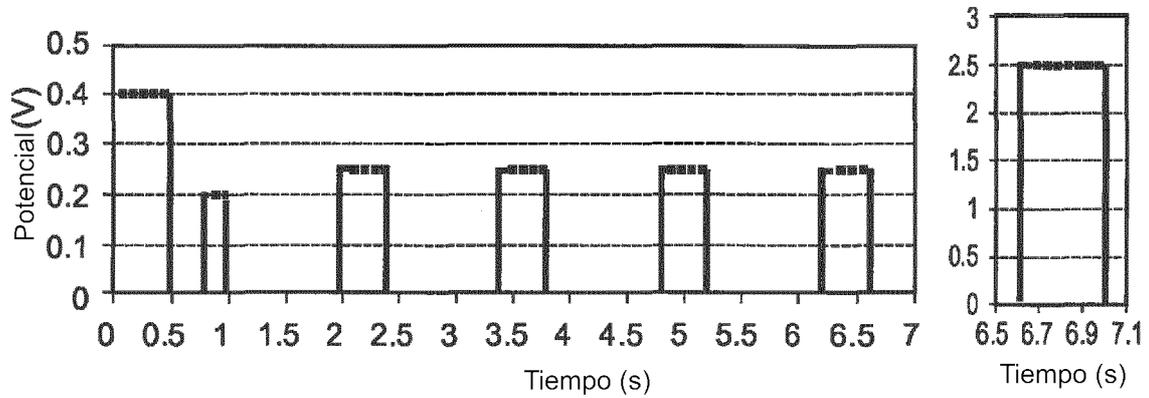


Fig. 2B

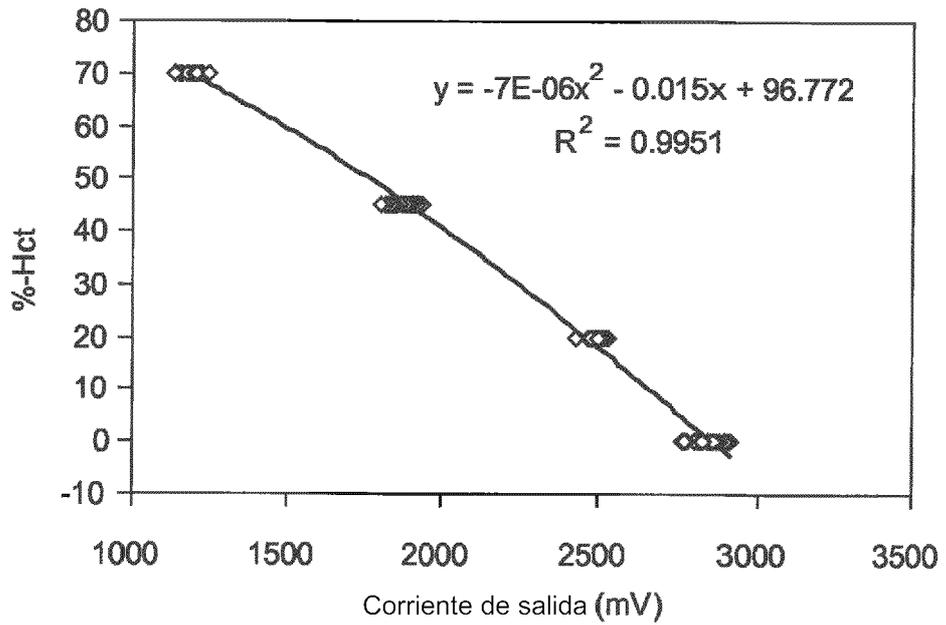


Fig.2C

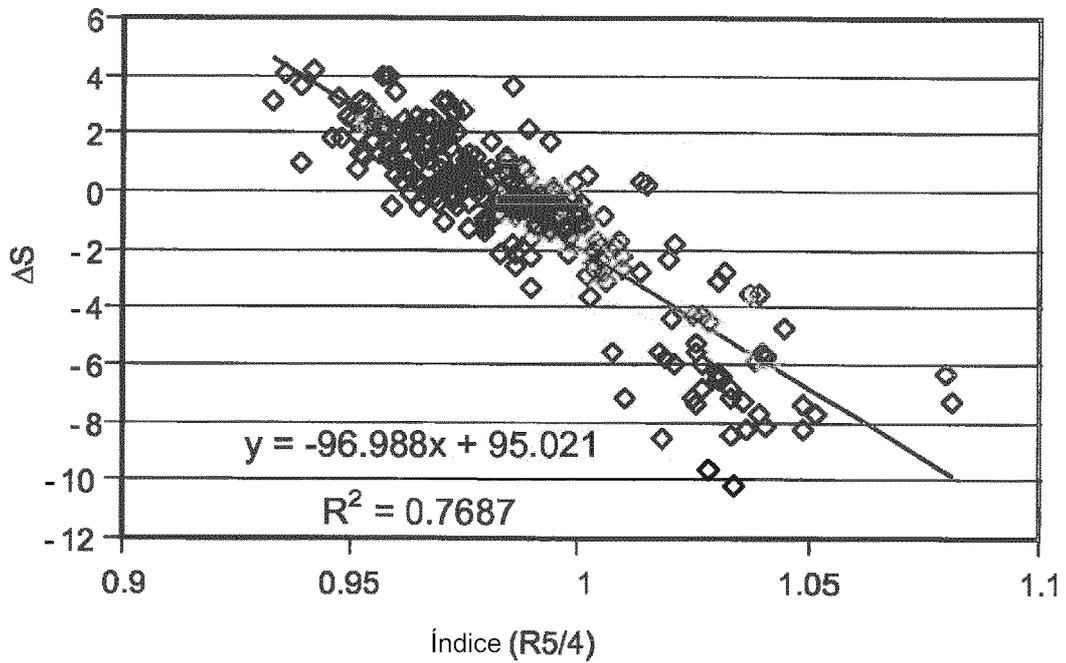


Fig.3A

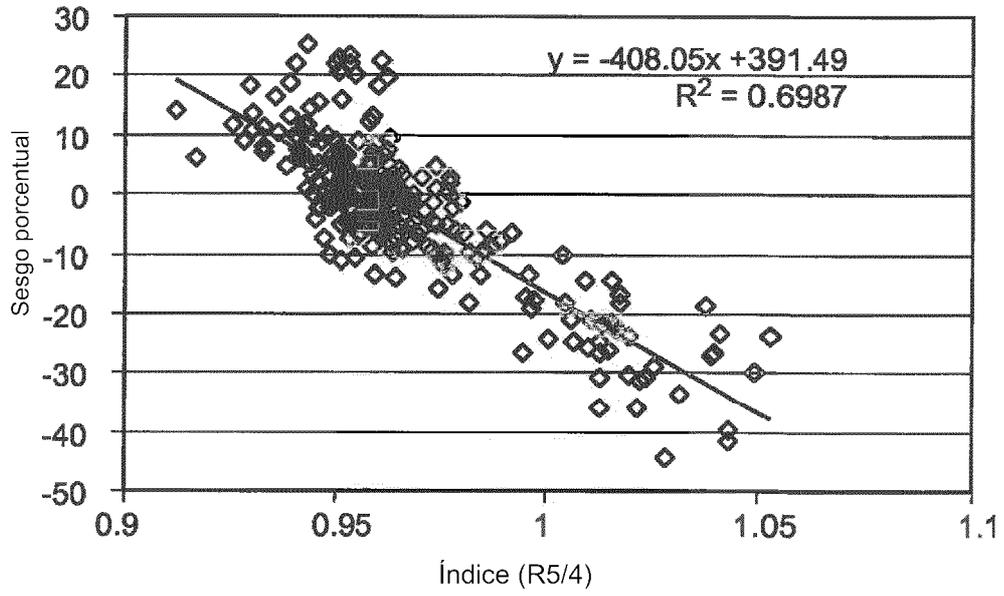


Fig. 3B

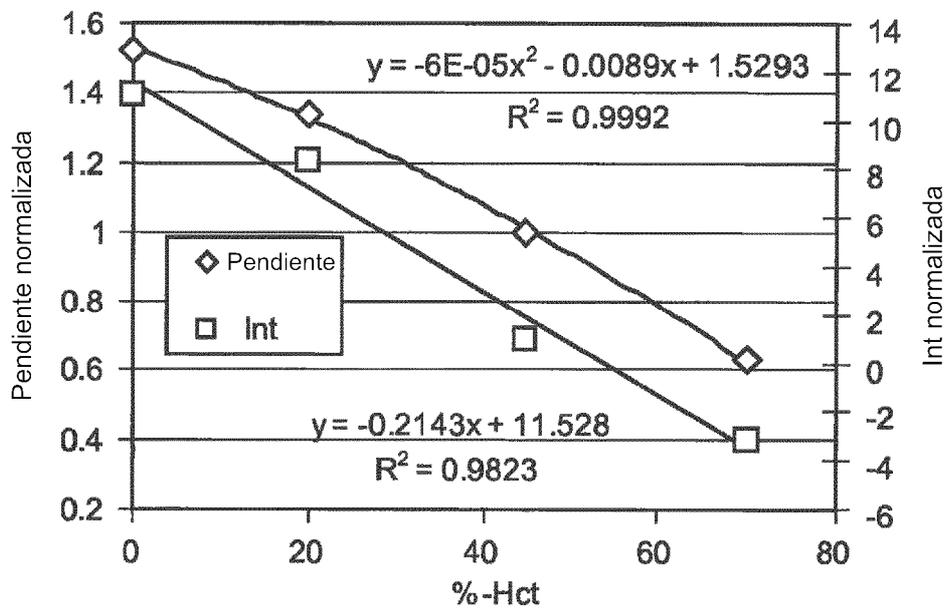


Fig. 3C

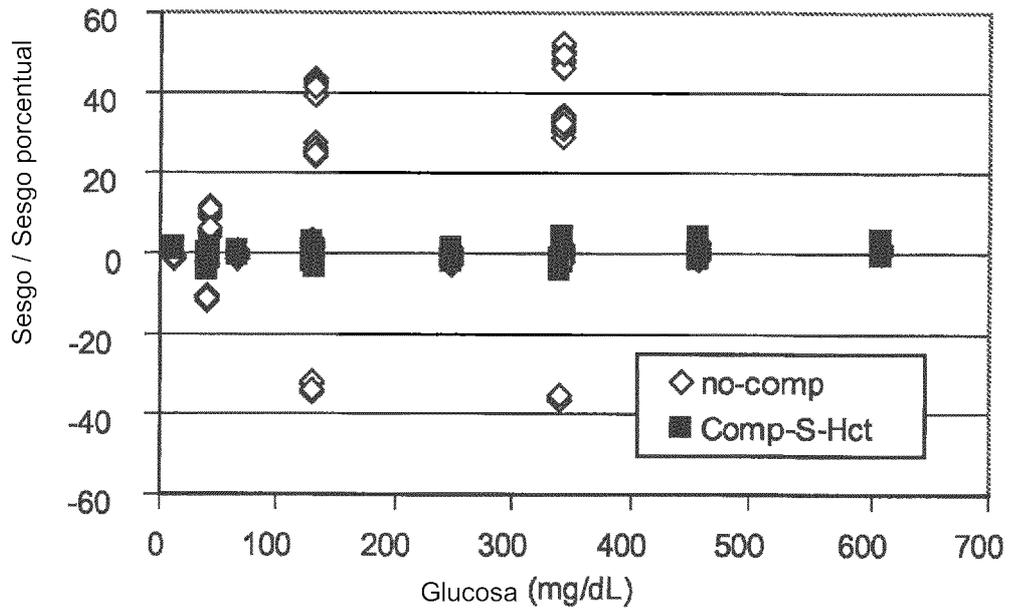


Fig.4A

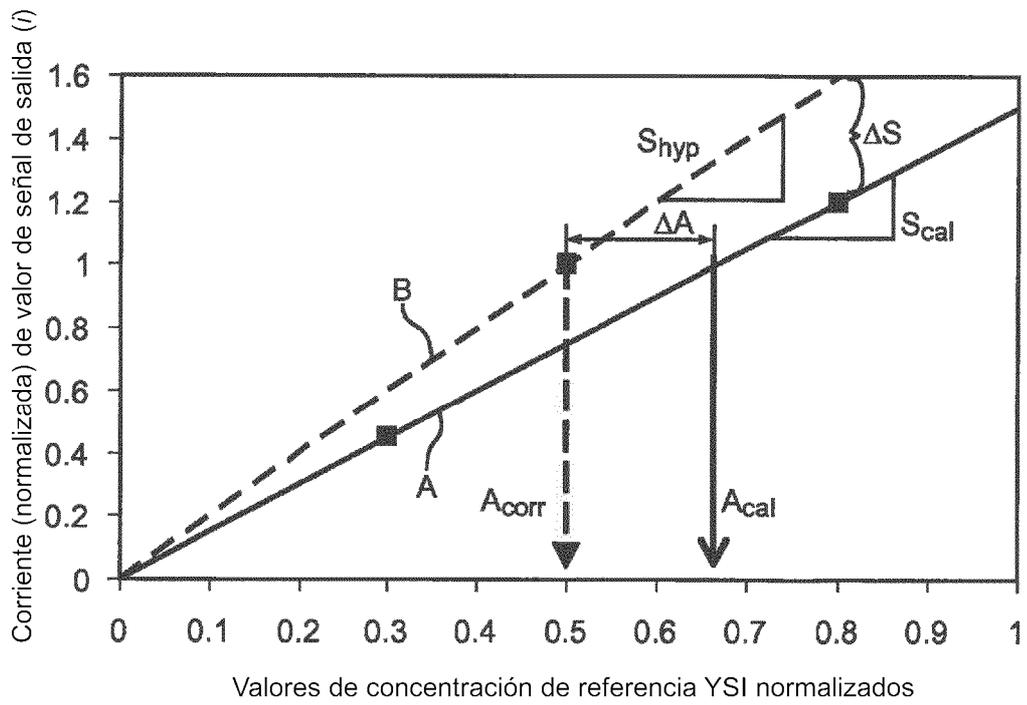


Fig.4B

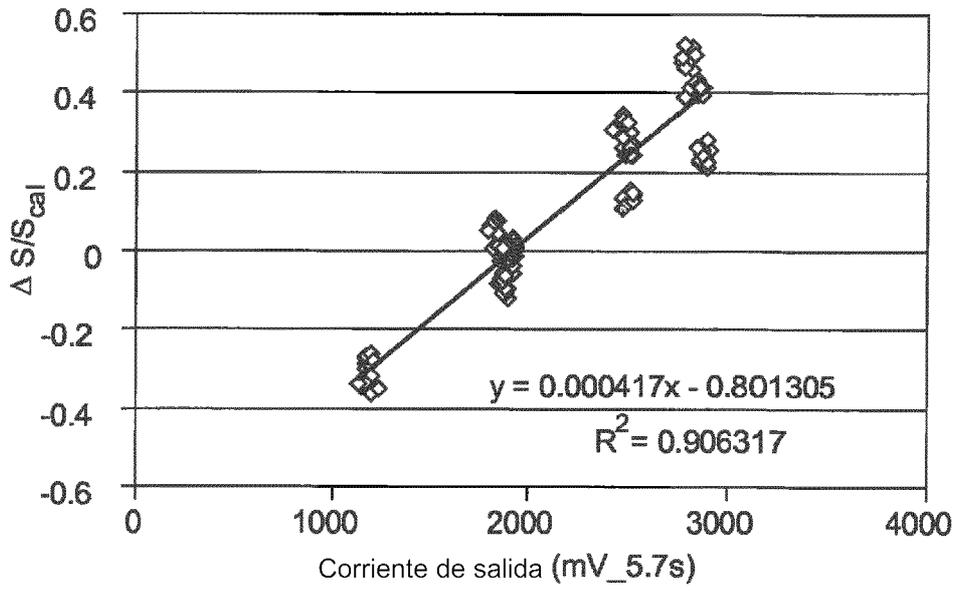


Fig.5A

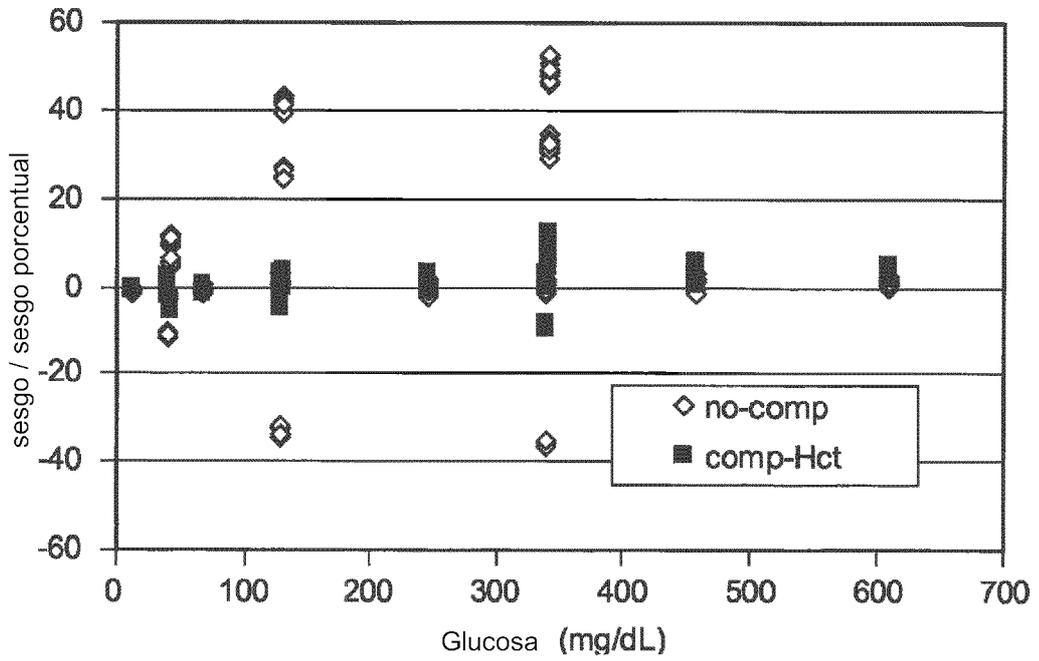


Fig.5B

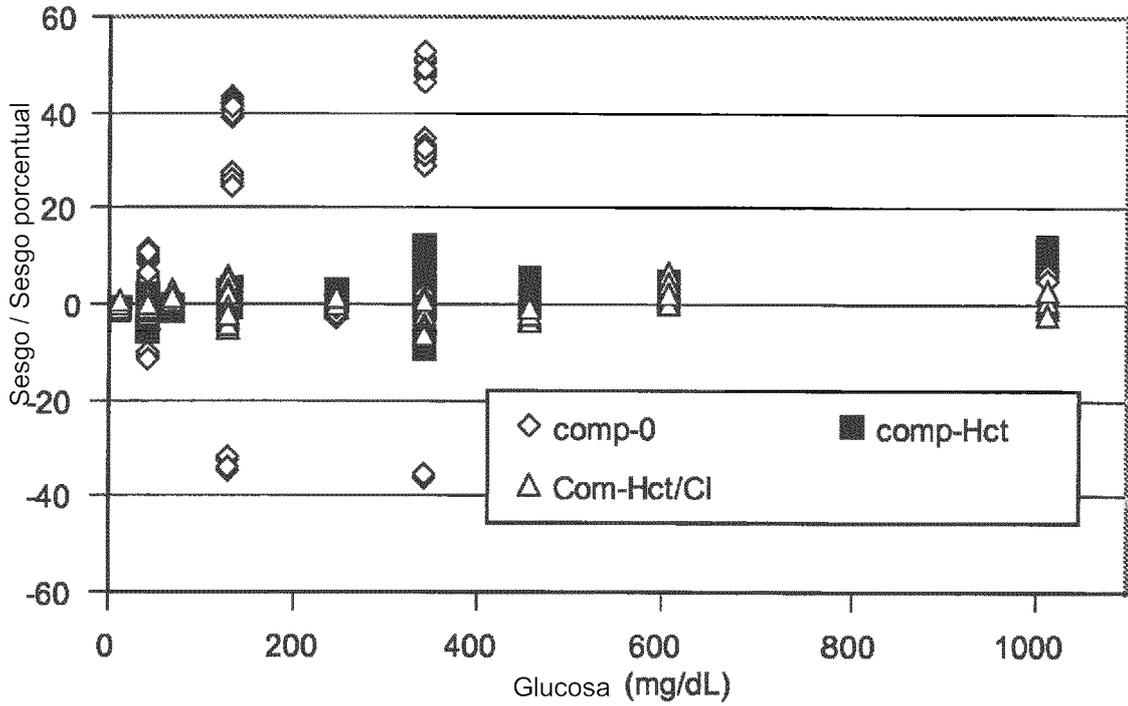


Fig.5C

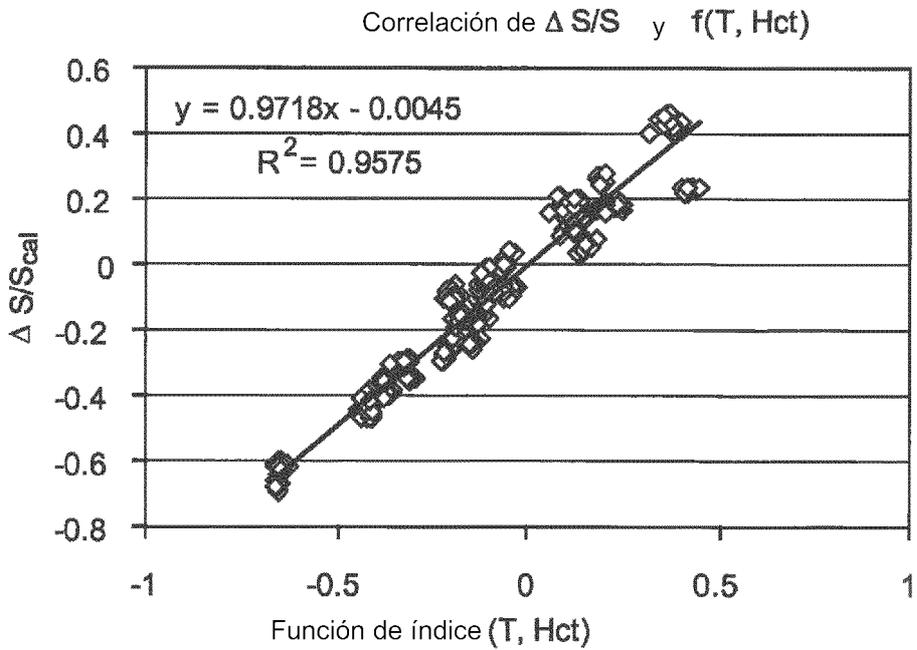


Fig.6A

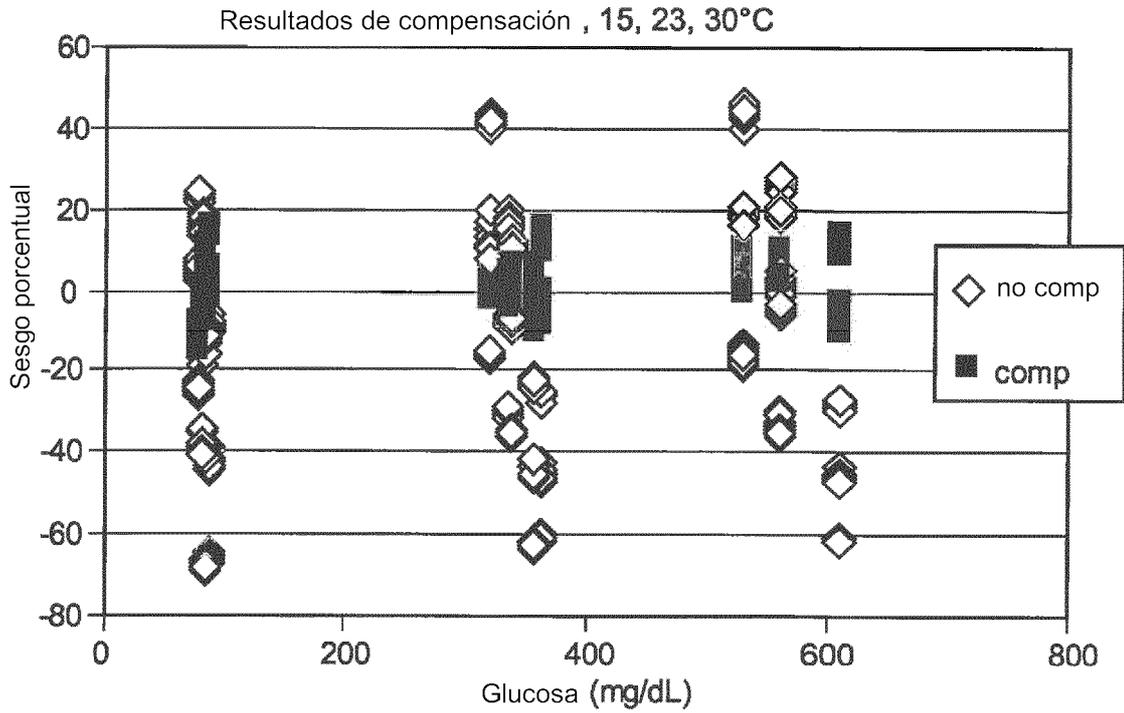


Fig.6B

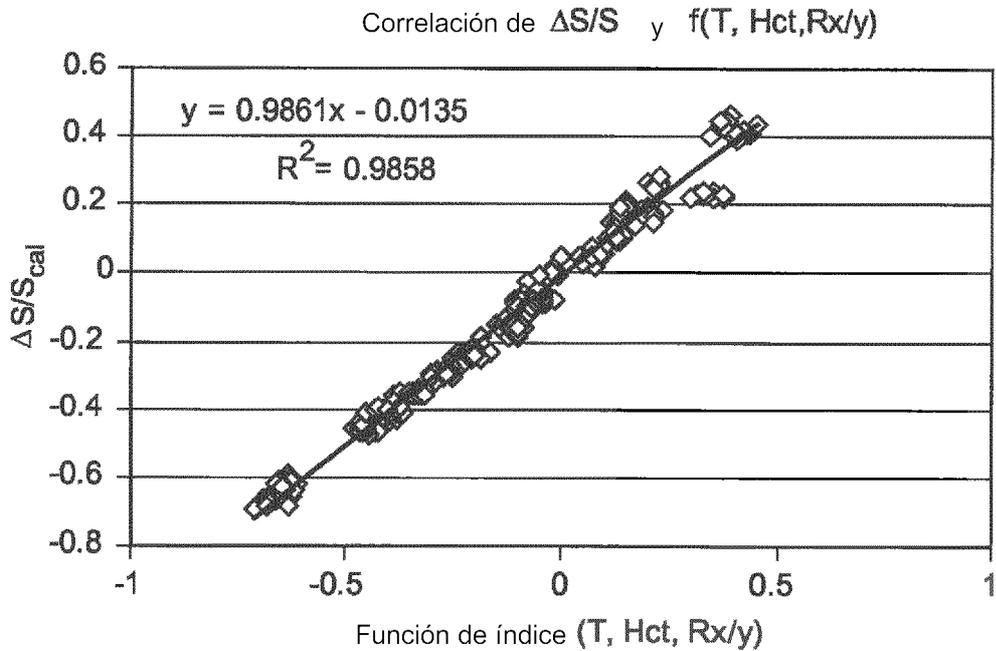


Fig.6C

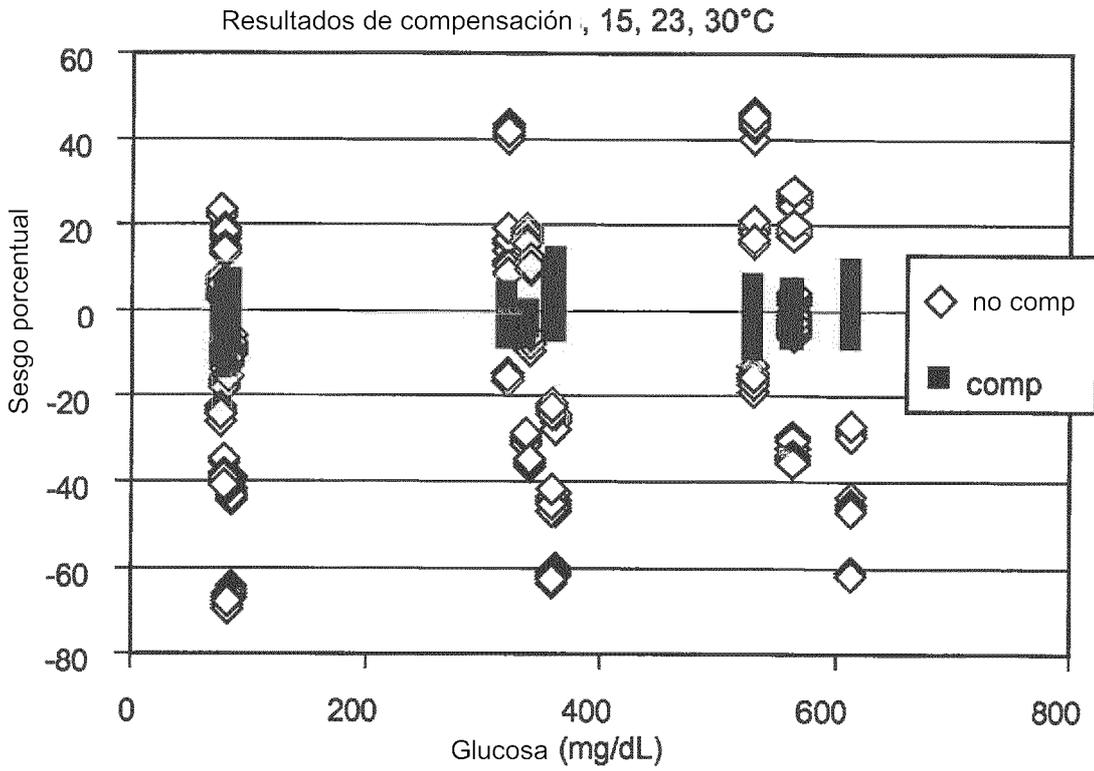


Fig.6D

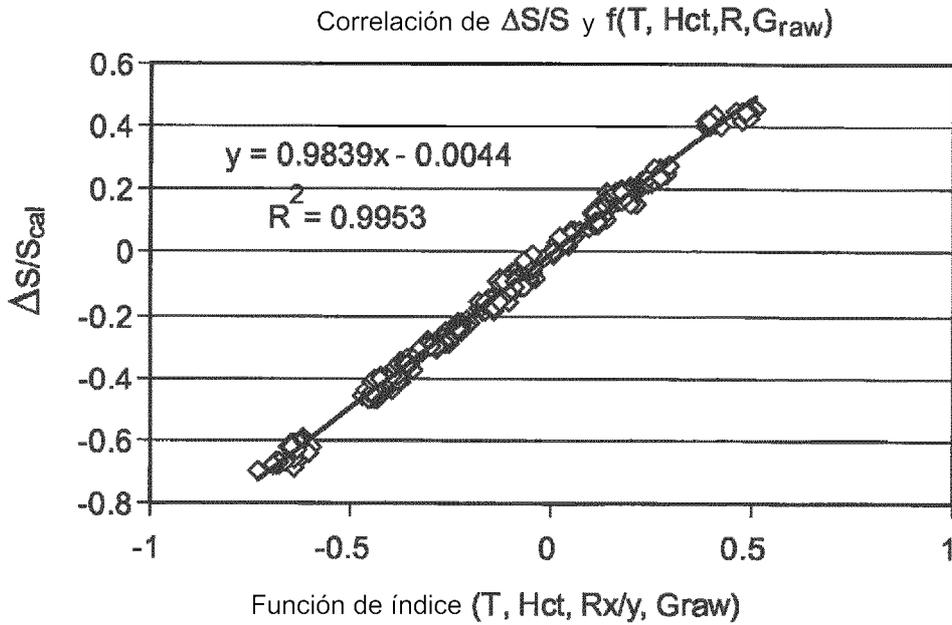


Fig.6E

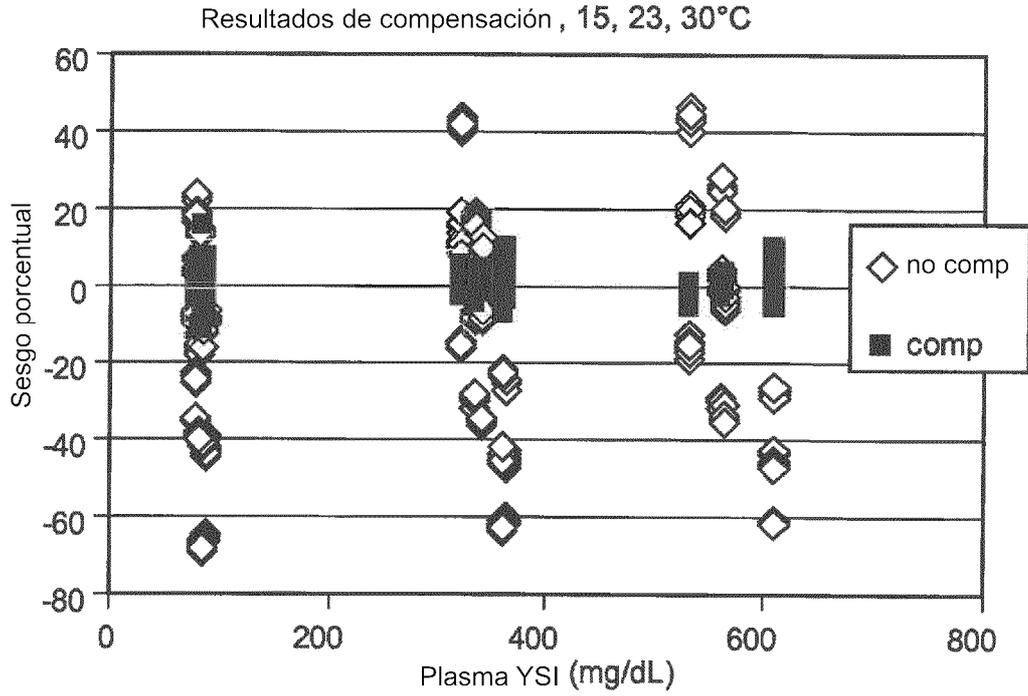


Fig.6F

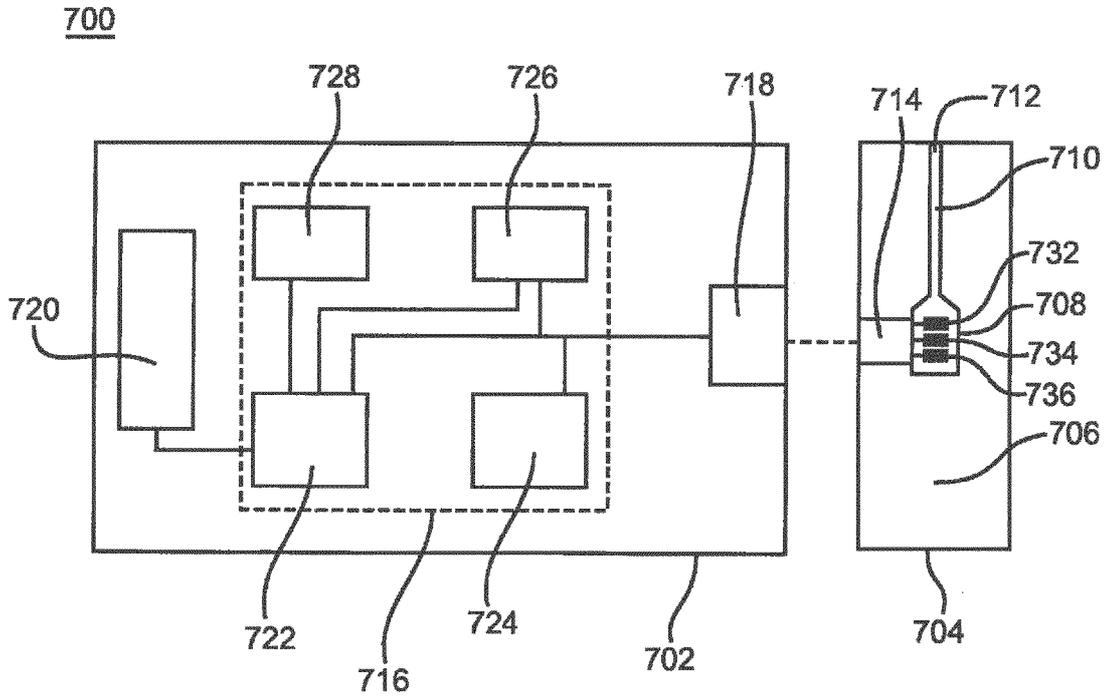


Fig.7A