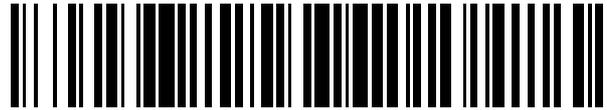


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 757 909**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/19** (2006.01)  
**A61K 31/198** (2006.01)  
**A61K 47/26** (2006.01)  
**A61K 9/00** (2006.01)  
**G01N 27/327** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.09.2012 E 17206329 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.08.2019 EP 3315123**

54 Título: **Análisis de compensación que incluye señales segmentadas**

30 Prioridad:

**21.09.2011 US 201161537145 P**

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

**30.04.2020**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**WU, HUAN-PING**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

ES 2 757 909 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**

Análisis de compensación que incluye señales segmentadas

5 Referencia a solicitudes relacionadas

Esta solicitud reivindica el beneficio de la solicitud provisional estadounidense n.º 61/537.145 titulada "Analysis Compensation Including Segmented Signal Processing" presentada el 21 de septiembre de 2011.

10 Antecedentes

Los sistemas de biosensor proporcionan un análisis de una muestra fluida biológica, tal como sangre, suero, plasma, orina, saliva, fluido intersticial o intracelular. Normalmente, los sistemas incluyen un dispositivo de medición que analiza una muestra que reside en un sensor de prueba. La muestra está habitualmente 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 la 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 el tratamiento de anomalías fisiológicas. Por ejemplo, una persona con diabetes puede usar un sistema de biosensor para determinar el nivel de glucosa en sangre para realizar ajustes en su dieta y/o medicación.

En muestras de sangre que incluyen hemoglobina (Hb), pueden determinarse la presencia y/o la concentración de hemoglobina total y hemoglobina glicada (HbA1c). HbA1c (%-A1c) es un reflejo del estado de control de glucosa en pacientes diabéticos, proporcionando conocimiento sobre el control de glucosa promedio a lo largo de los tres meses anteriores a la prueba. Para los individuos diabéticos, una medición exacta del %-A1c ayuda en la determinación del nivel de glucosa en sangre, ya que los ajustes en la dieta y/o medicación se basan en estos niveles.

Los sistemas de biosensor pueden diseñarse para analizar uno o más analitos y pueden usar diferentes volúmenes de fluidos biológicos. Algunos sistemas pueden analizar una única gota de sangre, tal como de 0,25-15 microlitros (µl) de volumen. Los sistemas de biosensor pueden implementarse usando dispositivos de medición de mesa, 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. Los ejemplos de sistemas de medición portátiles incluyen los medidores Elite® de Bayer HealthCare en Tarrytown, Nueva York, mientras que los ejemplos de sistemas de medición de mesa incluyen la Electrochemical Workstation disponible de CH Instruments en Austin, Texas.

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

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

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

Un ejemplo de un sistema óptico que usa reflectancia es un sistema de A1c de flujo laminar que determina la concentración de hemoglobina A1c en sangre. Estos sistemas usan química de inmunoensayo, en la que la sangre se introduce en el sensor de prueba, en el que reacciona con reactivos y entonces fluye a lo largo de una membrana de reactivo. Cuando entran en contacto con la sangre, las perlas de color recubiertas con anticuerpo anti-A1c se liberan y se mueven junto con la muestra de sangre hasta una zona de detección 1. Debido a la competición entre la A1c en la muestra de sangre y un péptido A1c presente en la zona de detección 1 por las perlas de color, las perlas de color no unidas al anticuerpo anti-A1c se capturan en la zona 1 y por tanto se detectan como la señal de A1c a

partir del cambio de reflectancia. La hemoglobina total (THb) en la muestra de sangre también está reaccionando con otros reactivos de tratamiento de sangre y se mueve aguas abajo a la zona de detección 2, en la que se mide a una longitud de onda diferente. Para determinar la concentración de A1c en la muestra de sangre, la señal de reflectancia es proporcional a la concentración de analito A1c (%-A1c). Sin embargo, para la medición de THb, la reflectancia en la zona 2 es inversamente proporcional a la THb (mg/dl) para el sistema de detección.

En sistemas 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 en respuesta 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 y/o ayudar con la transferencia de electrones desde el analito a un electrodo.

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 con electrodos de trabajo, contraelectrodos, electrodos de referencia y/u otros 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 del sensor de prueba 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 la muestra.

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 una señal eléctrica de potencial variable a una muestra de fluido biológico, mientras que la salida medida es corriente. En amperometría controlada y voltametría controlada, se usan entradas pulsadas tal como se describe en los documentos WO 2007/013915 y WO 2007/040913, respectivamente.

Los valores de señal de salida que son en respuesta a la concentración de analito de la muestra incluyen los obtenidos de la señal de entrada analítica. Los valores de señal de salida que son sustancialmente independientes de valores en respuesta a la concentración de analito de la muestra incluyen valores de respuesta a temperatura y valores sustancialmente de respuesta a interferencias, tales como el contenido en hematocrito o paracetamol de una muestra de sangre cuando el analito es glucosa, por ejemplo. Las señales de salida que sustancialmente no responden a una concentración de analito pueden denominarse señales de salida secundarias, ya que no son señales de salida primarias que responden a la alteración de luz por el analito o el indicador que responde al analito, reacción redox electroquímica del analito o mediador redox que responde al analito. Las señales de salida secundarias pueden surgir de la muestra o de otras fuentes, tal como un termopar.

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 el sensor de prueba. El sensor de prueba puede incluir un depósito aislado que parcialmente un volumen de la muestra o está abierto a la muestra. Cuando está abierto, el sensor de prueba 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 del sensor de prueba, tal como para una monitorización continua, o interrumpirse, tal como para una monitorización intermitente, para su análisis.

El rendimiento de medición de un sistema de biosensor se define en términos exactitud y precisión. La exactitud refleja los efectos combinados de componentes de error aleatorios y sistemáticos. El error sistemático, o veracidad, es la diferencia entre el valor promedio determinado a partir del sistema de biosensor y uno o más valores de referencia aceptados para la concentración de analito del fluido biológico. La veracidad puede expresarse en términos de sesgo medio, representando valores de sesgo medio mayores una veracidad menor y contribuyendo de ese modo a una menor exactitud. La precisión es la concordancia entre múltiples lecturas de analito en relación con una media. Uno o más errores en el análisis contribuyen al sesgo y/o la imprecisión de la concentración de analito determinada mediante el sistema de biosensor. Por tanto, una reducción en el error de análisis de un sistema de biosensor conduce a un aumento de la exactitud y por tanto a una mejora en el rendimiento de medición.

El sesgo puede expresarse en términos de “sesgo absoluto” o “sesgo porcentual”. El sesgo absoluto es la diferencia entre la concentración determinada y la concentración de referencia, y puede expresarse en las unidades de la medición, tal como mg/dl, mientras que el sesgo porcentual puede expresarse como porcentaje del valor de sesgo absoluto con respecto a 100 mg/dl o la concentración de referencia de analito de la muestra. Para concentraciones de glucosa menores de 100 mg/dl, el sesgo porcentual se define como (el sesgo absoluto con respecto a 100 mg/dl) \* 100. Para concentraciones de glucosa de 100 mg/dl y superiores, el sesgo porcentual se define como el sesgo absoluto con respecto a la concentración de referencia de analito \* 100. Pueden obtenerse valores de referencia aceptados para el analito glucosa en muestras de sangre con un instrumento de referencia, tal como el instrumento YSI 2300 STAT PLUS™ disponible de YSI Inc., Yellow Springs, Ohio. Otros instrumentos de referencia y maneras para determinar el sesgo porcentual pueden usarse para otros analitos. Para las mediciones de %-A1c, el error puede expresarse o bien como sesgo absoluto o bien como sesgo porcentual frente al valor de referencia de %-A1c para el intervalo terapéutico del 4 - 12%. Pueden obtenerse valores de referencia aceptados para la %-A1c en muestras de sangre con un instrumento de referencia, tal como el instrumento Tosoh G7 disponible de Tosoh Corp, Japón.

El sesgo de hematocrito se refiere a la diferencia promedio (error sistemático) entre la concentración de glucosa de referencia obtenida con un instrumento de referencia y lecturas de glucosa experimentales obtenidas de un sistema de biosensor para muestras que contienen diferentes niveles de hematocrito. La diferencia entre la referencia y los valores obtenidos del sistema resulta del nivel de hematocrito variable entre muestras de sangre específicas y puede expresarse generalmente como un porcentaje mediante la siguiente ecuación: sesgo de %Hct = 100% x (G<sub>m</sub> - G<sub>ref</sub>)/G<sub>ref</sub>, donde G<sub>m</sub> es la concentración de glucosa determinada a un nivel de hematocrito específico y G<sub>ref</sub> es la concentración de glucosa de referencia a un nivel de hematocrito de referencia. Cuanto mayor es el valor absoluto del sesgo de %Hct, más está reduciendo el nivel de hematocrito de la muestra (expresado como %Hct, el porcentaje de volumen de glóbulos rojos/volumen de muestra) la exactitud de la concentración de glucosa determinada.

Por ejemplo, si se analizan muestras de sangre que contienen concentraciones de glucosa idénticas, pero que tienen niveles de hematocrito del 20, del 40 y del 60%, se notificarán tres concentraciones de glucosa diferentes mediante un sistema basado en un conjunto de constantes de calibración (pendiente y ordenada en origen de la muestra de sangre que contiene el 40% de hematocrito, por ejemplo). Por tanto, incluso si las concentraciones de glucosa en sangre son iguales, el sistema notificará que la muestra del 20% de hematocrito contiene más glucosa que la muestra del 40% de hematocrito, y que la muestra del 60% de hematocrito contiene menos glucosa que la muestra del 40% de hematocrito. “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 porcentuales por porcentaje de hematocrito, por tanto sesgo/%-sesgo por %Hct.

Los sistemas de biosensor pueden proporcionar una señal de salida durante el análisis del fluido biológico que incluye error de múltiples fuentes de error. Estas fuentes de error contribuyen al error total, que puede 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.

El error total en la señal de salida puede originarse de una o más contribuciones de error, tales como las características físicas de la muestra, los aspectos medioambientales de la muestra, las condiciones de funcionamiento del sistema, la variación de fabricación entre lotes de sensores de prueba, y similares. Las características físicas de la muestra incluyen concentración de hematocrito (glóbulos rojos), sustancias interferentes, tales como lípidos y proteínas, y similares. Las sustancias interferentes incluyen ácido ascórbico, ácido úrico, paracetamol y similares. Los aspectos medioambientales de la muestra incluyen temperatura, contenido en oxígeno del aire, 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 el sensor de prueba, antes de la degradación de los reactivos que interaccionan con el analito, y similares. Las variaciones de fabricación entre lotes de sensores de prueba incluyen cambios en la cantidad y/o la actividad de los reactivos, cambios en el área y/o el espacio de electrodos, cambios en la conductividad eléctrica de los conductores y electrodos, y similares. Un lote de sensores de prueba está hecho preferiblemente en una única serie de fabricación, en la que la variación de fabricación entre lotes se reduce sustancialmente o se elimina. Las variaciones de fabricación también pueden introducirse a medida que la actividad de los reactivos cambia o se degrada entre el momento en el que se fabrica el sensor de prueba y

cuando se usa para un análisis. Puede haber otras contribuciones o una combinación de contribuciones de error que provocan error en el análisis.

5 El sesgo porcentual, la desviación estándar de sesgo porcentual, el sesgo porcentual medio, el error relativo y la sensibilidad al hematocrito son maneras independientes de expresar el rendimiento de medición de un sistema de biosensor. Pueden usarse maneras adicionales para expresar el rendimiento de medición de un sistema de biosensor.

10 El sesgo porcentual es una representación de la exactitud del sistema de biosensor en relación con una concentración de analito de referencia, mientras que la desviación estándar de sesgo porcentual refleja la exactitud de múltiples análisis, con respecto al error que surge de las características físicas de la muestra, los aspectos medioambientales de la muestra, y las condiciones de funcionamiento del sistema. Por tanto, una disminución en la desviación estándar de sesgo porcentual representa un aumento en el rendimiento de medición del sistema de biosensor entre múltiples análisis.

15 La media puede determinarse para los sesgos porcentuales determinados a partir de múltiples análisis usando sensores de prueba de un único lote para proporcionar un "sesgo porcentual medio" para los múltiples análisis. El sesgo porcentual medio puede determinarse para un único lote de sensores de prueba usando un subconjunto del lote, tal como 100-140 sensores de prueba, para analizar múltiples muestras de sangre.

20 El error relativo es una expresión general del error que puede expresarse como  $\frac{\Delta G}{G_{ref}}$  (error relativo) =  $\frac{(G_{calculada} - G_{ref})}{G_{ref}} = \frac{G_{calculada}}{G_{ref}} - 1$ ; donde  $\Delta G$  es el error presente en la concentración de analito determinada en el análisis en relación con la concentración de analito de referencia;  $G_{calculada}$  es la concentración de analito determinada a partir de la muestra durante el análisis; y  $G_{ref}$  es la concentración de analito de la muestra determinada mediante un instrumento de referencia.

25 Aumentar el rendimiento de medición del sistema de biosensor reduciendo el error a partir de estas u otras fuentes significa que más de las concentraciones de analito determinadas por el sistema de biosensor pueden usarse para una terapia exacta por el paciente cuando está monitorizándose la glucosa en sangre, por ejemplo. Adicionalmente, también puede reducirse la necesidad de descartar sensores de prueba y repetir el análisis por el paciente.

30 Un caso de prueba es una recogida de múltiples análisis (población de datos) que se producen sustancialmente en las mismas condiciones de prueba usando sensores de prueba del mismo lote. Por ejemplo, los valores de concentración de analito determinados han presentado normalmente un peor rendimiento de medición para el autodiagnóstico de los usuarios que para las pruebas de profesionales sanitarios ("HCP", *health care professionals*) y un peor rendimiento de medición para pruebas de HCP que para pruebas en entorno controlado. Esta diferencia en el rendimiento de medición puede reflejarse en mayores desviaciones estándar de sesgo porcentual para concentraciones de analito determinadas a través de autodiagnóstico de los usuarios que para concentraciones de analito determinadas a través de pruebas de HCP o a través de pruebas en entorno controlado. Un entorno controlado es un entorno en el que pueden controlarse las características físicas y los aspectos medioambientales de la muestra, preferiblemente un entorno de laboratorio. Por tanto, en un entorno controlado, pueden fijarse las concentraciones de hematocrito y las temperaturas de muestra reales pueden conocerse y compensarse. En un caso de prueba de HCP, el error de condición de funcionamiento puede reducirse o eliminarse. En un caso de prueba de autodiagnóstico de los usuarios, tal como un ensayo clínico, las concentraciones de analito determinadas incluirán probablemente el error de todos los tipos de fuentes de error.

35 Los sistemas de biosensor pueden tener una única fuente de valores de salida sin compensar en respuesta a una reacción redox o basada en la luz del analito, tal como los contraelectrodos y electrodos de trabajo de un sistema electroquímico. Los sistemas de biosensor también pueden tener la capacidad opcional de determinar o estimar la temperatura, tal como con uno o más termopares u otros medios. Además de estos sistemas, los sistemas de biosensor también pueden tener la capacidad de generar valores externos de salida adicionales a los del analito o de un mediador en respuesta al analito. Por ejemplo, en un sensor de prueba electroquímico, uno o más conductores eléctricos también pueden adentrarse en el depósito de muestra para proporcionar una funcionalidad no proporcionada por los electrodos de trabajo y contraelectrodos. Tales conductores pueden carecer de uno o más de los reactivos de electrodo de trabajo, tal como el mediador, permitiendo así la sustracción de una señal interferente de fondo de la señal de electrodo de trabajo.

40 Muchos sistemas de biosensor incluyen uno o más métodos para compensar el error asociado con un análisis, intentando así mejorar el rendimiento de medición del sistema de biosensor. Los métodos de compensación pueden aumentar el rendimiento de medición de un sistema de biosensor dotando al sistema de biosensor de la capacidad para compensar análisis inexactos, aumentando así la exactitud y/o la precisión de los valores de concentración obtenidos del sistema. Sin embargo, estos métodos han tenido dificultad a la hora de compensar el valor de analito obtenido de señales de salida sustancialmente continuas que terminan en una lectura de punto final, que está correlacionada con la concentración de analito de la muestra.

65

Para muchos procesos continuos, tales como una degradación de Cottrell registrada a partir de una señal de entrada de potencial de duración relativamente larga, las características de degradación de la señal de salida pueden describirse a partir de la teoría existente con una constante de degradación. Sin embargo, esta constante puede ser menos sensible o insensible a las características físicas de la muestra o las condiciones de funcionamiento del sistema.

Un método de implementación de la compensación de error es usar una señal de entrada controlada en oposición a una señal de entrada sustancialmente continua. En estos sistemas controlados o pulsados, los cambios en la señal de entrada perturban la reacción de la muestra, de modo que puede obtenerse información de compensación. Sin embargo, para los sistemas de análisis que usan señales de entrada sustancialmente continuas para impulsar la reacción (comúnmente coulombimetría electroquímica o amperometría de degradación de Cottrell) y para los sistemas de análisis que observan una reacción que se inicia y se observa hasta que se alcanza un punto final (comúnmente ópticos), la información de compensación obtenida de una perturbación de la reacción de la muestra no está disponible. Incluso en una muestra perturbada mediante una señal de entrada controlada, puede estar disponible información de compensación adicional durante las partes continuas de la señal de entrada, que no pueden usarse de otra manera mediante las técnicas de compensación de error convencionales.

Por consiguiente, hay una necesidad continua de sistemas de biosensor mejorados, especialmente aquellos que puedan proporcionar una determinación cada vez más exacta de concentraciones de analito de muestra cuando una lectura de punto final de una señal de salida sustancialmente continua está correlacionada con la concentración de analito de la muestra y/o cuando no está disponible información de compensación de una perturbación de la reacción. Los sistemas, dispositivos y métodos de la presente invención superan al menos una de las desventajas asociadas con los sistemas de biosensor convencionales. Los documentos WO2009108239, WO2010077660 y EP2040065 dan a conocer métodos para determinar analitos dentro de una muestra. Sin embargo, ninguno de estos documentos da a conocer una función de procesamiento de señales segmentadas.

#### Sumario

En un aspecto, la invención proporciona un método para determinar una concentración de analito en una muestra que incluye aplicar una señal de entrada a una muestra que incluye un analito; generar una señal de salida en respuesta a una concentración del analito en la muestra y una señal de entrada; determinar un valor compensado a partir de la señal de salida en respuesta a una función de conversión y una función de procesamiento de señales segmentadas; y determinar la concentración de analito en la muestra con el valor compensado. Puede usarse una función de conversión para convertir la señal de salida en un valor sin compensar antes de compensar el valor. El valor sin compensar puede ser un valor de concentración de analito sin compensar.

En otro aspecto de la invención, hay un método de determinación de una concentración de analito en una muestra que incluye generar una señal de salida en respuesta a una concentración de un analito en una muestra y una señal de entrada, determinar un valor compensado a partir de la señal de salida en respuesta a una función de conversión, una función primaria y una función de procesamiento de señales segmentadas, y determinar la concentración de analito en la muestra a partir del valor compensado.

En otro aspecto de la invención, hay un método de determinación de una concentración de analito en una muestra que incluye generar una señal de salida en respuesta a una concentración de un analito en una muestra y una señal de entrada, determinar un valor compensado a partir de la señal de salida en respuesta a una función de conversión, una función primaria, una primera función residual y una función de procesamiento de señales segmentadas, y determinar la concentración de analito en la muestra a partir del valor compensado. La función primaria puede incluir una función de índice o una función de índice compleja y preferiblemente corrige el error que surge de niveles de hematocrito y temperatura o de niveles de temperatura y hemoglobina total en muestras de sangre.

En otro aspecto de la invención, hay un sistema de biosensor para determinar una concentración de analito en una muestra que incluye un sensor de prueba que tiene una interfaz de muestra en comunicación eléctrica u óptica con un depósito formado por el sensor y un dispositivo de medición que tiene un procesador conectado a una interfaz de sensor a través de un generador de señales, teniendo la interfaz de sensor comunicación eléctrica u óptica con la interfaz de muestra, y teniendo el procesador comunicación eléctrica con un medio de almacenamiento. El procesador instruye al generador de señales para aplicar una señal de entrada eléctrica a la interfaz de sensor, determina un valor de señal de salida en respuesta a la concentración del analito en la muestra a partir de la interfaz de sensor, y compensa al menos el 50% del error total en el valor de señal de salida con una función primaria. Cuando la función primaria no es una función de procesamiento de señales segmentadas, el procesador compensa al menos el 5% del error restante en la señal de salida con una función de procesamiento de señales segmentadas, la función de procesamiento de señales segmentadas almacenada previamente en el medio de almacenamiento, para determinar un valor compensado, y determina la concentración de analito en la muestra a partir del valor compensado. El dispositivo de medición del sistema de biosensor es preferiblemente portátil.

En otro aspecto de la invención, hay un método de determinación de una función de procesamiento de señales segmentadas que incluye seleccionar múltiples parámetros de procesamiento de señales segmentadas como

5 términos potenciales en la función de procesamiento de señales segmentadas, determinar un primer valor de exclusión para los términos potenciales, aplicar una prueba de exclusión que responde al primer valor de exclusión para los términos potenciales para identificar uno o más de los términos potenciales para la exclusión a partir de la función de procesamiento de señales segmentadas, y excluir uno o más términos potenciales identificados a partir de la función de procesamiento de señales segmentadas.

Breve descripción de los dibujos

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

La Fig. 1A representa un método para determinar una concentración de analito en una muestra de un fluido biológico usando procesamiento de señales segmentadas (SSP, *Segmented Signal Processing*).

15 La Fig. 1B representa un método de segmentación de una señal de salida.

La Fig. 1B-1 representa una señal de salida continua que termina en una lectura de punto final a partir de la que puede determinarse la concentración de analito en una muestra.

20 La Fig. 1B-2 representa una señal de salida controlada que incluye las corrientes medidas a partir de tres excitaciones de entrada separadas por dos relajaciones.

La Fig. 1C representa un método de procesamiento de segmentos de señal de salida.

25 La Fig. 1D representa un método para seleccionar términos para su inclusión en una función de índice compleja que puede servir como función de SSP.

La Fig. 2A representa un método de compensación de error que incluye una función de conversión que incorpora compensación primaria y compensación de parámetros de SSP.

30 La Fig. 2B representa un método de compensación de error que incluye una función de conversión y compensación de parámetros de SSP.

35 La Fig. 2C representa un método de compensación de error que incluye una función de conversión, compensación primaria, primera compensación residual y segunda compensación residual proporcionada por la compensación de parámetros de SSP.

40 La Fig. 3A y la Fig. 3B ilustran las señales de salida en forma de reflectancia en función del tiempo de un sistema de flujo laminar óptico en el que dos canales de reacción química y detección óptica realizan el mismo análisis para aumentar la exactitud.

45 La Fig. 3C muestra el gráfico de correlación que relaciona el error residual tras conversión y compensación primaria con la capacidad de la función de SSP para describir el error residual en relación con la concentración de %-A1c de referencia de las muestras para el canal 1.

La Fig. 3D muestra el gráfico de correlación que relaciona el error residual tras conversión y compensación primaria con la capacidad de la función de SSP para describir el error residual en relación con la concentración de %-A1c de referencia de las muestras para el canal 3.

50 La Fig. 3E y la Fig. 3F comparan los resultados del análisis usando una conversión y una compensación primaria algebraica internalizada con la concentración de analito compensada tras el uso de la función de SSP además de la compensación primaria algebraica internalizada.

55 La Fig. 4A ilustra las señales de salida de un análisis amperométrico electroquímico cuando se aplican dos excitaciones relativamente largas separadas por una relajación relativamente larga a una muestra de sangre que contiene glucosa.

60 La Fig. 4B muestra las líneas de dosis-respuesta cuando este análisis se realizó en múltiples muestras de sangre a aproximadamente 25°C, pero con contenidos en hematocrito del 20%, del 40% y del 60% y concentraciones de glucosa de desde 0 hasta 700 mg/dl.

La Fig. 4C representa gráficamente los diferenciales de cada segmento de señal de salida normalizados mediante el valor de punto final de la segunda excitación.

65 La Fig. 4D representa gráficamente los diferenciales de cada segmento de señal de salida normalizados mediante el valor de punto final de la excitación de la que se registraron los valores de segmento.

La Fig. 4E representa gráficamente los diferenciales basados en el tiempo de cada segmento de señal de salida normalizados mediante el valor de punto final de la excitación de la que se registraron los valores de segmento.

5 La Fig. 4F compara el error relativo total ( $\mu\text{G/G}$ ) de las concentraciones de analito sin compensar y compensadas mediante la función de SSP determinadas a partir de múltiples muestras de sangre que incluyen desde el 20% hasta el 60% (volumen/volumen) de hematocrito y concentraciones de glucosa de desde aproximadamente 50 hasta 700 mg/dl a aproximadamente 25°C.

10 La Fig. 5A ilustra las señales de entrada aplicadas al sensor de prueba para un análisis amperométrico controlado electroquímico, en el que seis excitaciones relativamente cortas están separadas por cinco relajaciones de duración variable.

15 La Fig. 5B ilustra los valores de corriente de salida registrados a partir de las seis excitaciones y la señal de salida secundaria.

La Fig. 6A es un gráfico de correlación que compara el error total con el error predicho de las concentraciones de analito determinadas usando solo la función primaria.

20 La Fig. 6B es un gráfico de correlación que compara el error total con el error predicho de las concentraciones de analito determinadas usando la función primaria y la primera función residual.

La Fig. 6C es un gráfico de correlación que compara el error total con el error predicho de las concentraciones de analito determinadas usando la función primaria, la primera función residual y la función de SSP.

25 La Fig. 6D y la Fig. 6E comparan los resultados de compensación de primaria + primera residual y compensación adicional con la función de SSP.

30 La Fig. 7A representa las señales de entrada aplicadas a los electrodos de trabajo y contraelectrodos de un sensor de prueba para un análisis voltamétrico controlado y amperométrico controlado combinado electroquímico.

La Fig. 7B muestra las corrientes obtenidas para múltiples análisis a partir de la tercera excitación voltamétrica de una señal de entrada de siete excitaciones que tiene dos excitaciones amperométricas y cinco voltamétricas.

35 La Fig. 7C muestra las corrientes obtenidas de la tercera excitación voltamétrica cuando las muestras de sangre incluían aproximadamente 400 mg/dl de glucosa.

La Fig. 7D representa cómo se segmentaron las corrientes de salida de la tercera excitación voltamétrica para proporcionar tres segmentos de señal de salida a partir de la excitación.

40 La Fig. 7E muestra las corrientes medidas a 5,2 segundos de la tercera excitación voltamétrica controlada para muestras de sangre que incluyen aproximadamente 80 mg/dl, 170 mg/dl, 275 mg/dl o 450 mg/dl de glucosa con niveles de hematocrito del 25%, del 40% o del 55% en volumen.

45 La Fig. 7F muestra las lecturas de glucosa obtenidas del dispositivo de medición con y sin compensación proporcionadas por la función de SSP.

La Fig. 7G compara el error relativo entre las concentraciones de analito de glucosa compensadas con SSP y sin compensarse determinadas para las muestras de sangre.

50 La Fig. 8 ilustra una representación esquemática de un sistema de biosensor que determina una concentración de analito en una muestra de un fluido biológico.

#### Descripción detallada

55 El error de análisis y el sesgo resultante en concentraciones de analito determinadas a partir del punto final de una señal de salida previamente continua pueden reducirse mediante el procesamiento de señales segmentadas (SSP) de la señal de salida previamente continua. Dividiendo la señal de salida continua en segmentos, y convirtiendo uno o más de los segmentos en un parámetro de SSP, puede determinarse una función de SSP. La función de SSP puede usarse individualmente o en combinación con otras funciones para reducir el error total en el análisis. El error del sistema de biosensor puede tener múltiples fuentes o contribuciones de error que surgen de diferentes procesos/comportamientos que son parcial o completamente independientes.

65 Como la compensación de SSP surge de la segmentación de una señal de salida de lo contrario continúa, el error de análisis puede compensarse en sistemas de biosensor en los que la compensación basada en las señales de salida del analito o la especie que responde al analito medible no estaban disponibles previamente. Adicionalmente,

incluso en sistemas perturbados, tales como los basados en amperometría o voltametría controlada, la compensación de SSP puede implementar una compensación que no depende de las perturbaciones que surgen de la señal de entrada controlada.

5 La compensación de error residual puede compensar sustancialmente el error total en un análisis hasta que el error se vuelve aleatorio. El error aleatorio es el que no es atribuible a ninguna contribución de error y no descrito mediante una función primaria o residual a un nivel considero estadísticamente significativo. Una función de SSP en respuesta a una concentración de analito en una muestra de un fluido biológico en respuesta a una especie que puede identificarse mediante luz o una reacción de oxidación/reducción (redox) del analito. En 120, el sistema de biosensor mide la señal de salida en respuesta a la concentración de analito de la muestra. En 130, el sistema de biosensor segmenta al menos una parte de la señal de salida. En 140, el sistema de biosensor procesa uno o más de los segmentos de señal de salida para generar al menos un parámetro de SSP. En 150, el sistema de biosensor determina la concentración de analito a partir de un método de compensación que incluye al menos un parámetro de SSP y la señal de salida. En 160, la concentración de analito compensada puede presentarse visualmente, almacenarse para futura consulta, y/o usarse para cálculos adicionales.

15 La Fig. 1A representa un método para determinar una concentración de analito en una muestra de un fluido biológico usando procesamiento de señales segmentadas (SSP). En 110, el sistema de biosensor genera una señal de salida en respuesta a una concentración de analito en una muestra de un fluido biológico en respuesta a una especie que puede identificarse mediante luz o una reacción de oxidación/reducción (redox) del analito. En 120, el sistema de biosensor mide la señal de salida en respuesta a la concentración de analito de la muestra. En 130, el sistema de biosensor segmenta al menos una parte de la señal de salida. En 140, el sistema de biosensor procesa uno o más de los segmentos de señal de salida para generar al menos un parámetro de SSP. En 150, el sistema de biosensor determina la concentración de analito a partir de un método de compensación que incluye al menos un parámetro de SSP y la señal de salida. En 160, la concentración de analito compensada puede presentarse visualmente, almacenarse para futura consulta, y/o usarse para cálculos adicionales.

25 En 110 de la Fig. 1A, el sistema de biosensor genera una señal de salida en respuesta a una especie que puede identificarse mediante luz o 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, un sistema de sensor electroquímico, o similar.

30 En 120 de la Fig. 1A, el sistema de biosensor mide la señal de salida generada por el analito en respuesta a la señal de entrada aplicada a la muestra, tal como a partir de una reacción redox del analito. El sistema puede medir la señal de salida de manera continua o intermitente a partir de excitaciones continuas o controladas. Por ejemplo, el sistema puede medir de manera continua la señal eléctrica de un detector óptico en respuesta a la presencia o la concentración de una especie ópticamente activa hasta que se obtiene una lectura de punto final. De manera similar, el sistema puede medir de manera continua la señal eléctrica de un electrodo en respuesta a la presencia o concentración de una especie redox hasta que se obtiene una lectura de punto final.

35 El sistema de biosensor también puede medir la señal de salida de manera continua o intermitente durante las excitaciones de una señal de entrada voltamétrica o amperométrica controlada, dando como resultado que se registren múltiples valores de corriente durante cada excitación. De esta manera puede obtenerse una lectura de punto final al final de una o más de las múltiples excitaciones de entrada. El biosensor puede medir la señal de salida del analito directa o indirectamente a través de un mediador electroquímico. En un sistema óptico, el detector puede medir luz directamente del analito o de una especie ópticamente activa en respuesta a la concentración del analito en la muestra para proporcionar la señal de salida.

45 Una lectura de punto final es el último punto de dato operativo medido para una señal de salida que ha estado en curso. Por "último operativo" quiere decirse que, aunque puede usarse el último punto de dato real, del segundo al último punto de dato, o del tercero al último punto de dato, por ejemplo, la lectura de punto final es el punto de dato que refleja el último estado del análisis para la señal de entrada anterior. Preferiblemente, la lectura de punto final será el último punto de dato medido de una excitación específica de la señal de entrada para un sistema electroquímico. Preferiblemente, la lectura de punto final será el último punto de dato medido de la señal de entrada para un sistema de entrada óptico u otro continuo.

50 En 130 de la Fig. 1A, el sistema de biosensor segmenta al menos una parte de la señal de salida. El dispositivo de medición del sistema de biosensor segmenta al menos una parte de la señal de salida en respuesta a una rutina de segmentación determinada previamente. Por tanto, los valores de señal de salida que deben medirse y representan un segmento particular para la determinación de parámetros de SSP se determinan previamente antes del análisis. La segmentación de la señal de salida se comenta adicionalmente más adelante con respecto a la Fig. 1B.

55 En 140 de la Fig. 1A, el sistema de biosensor procesa los valores de señal de salida con un método de procesamiento de parámetros de SSP para generar al menos un parámetro de SSP. Preferiblemente, al menos se genera un parámetro de SSP a partir de cada segmento. La generación de parámetros de SSP a partir de los segmentos de la señal de salida se comenta adicionalmente más adelante con respecto a la Fig. 1C. A diferencia de los sistemas de compensación que usan una lectura de punto final para compensar otra lectura de punto final, los parámetros de SSP se originan de valores determinados antes de obtener una lectura de punto final o antes y después de obtener una lectura de punto final intermedia.

65

En 150 de la Fig. 1A, el sistema de biosensor determina la concentración de analito de la muestra a partir de un método de compensación de error que incluye al menos un parámetro de SSP y la señal de salida. El método de compensación de error puede ser un método basado en la pendiente u otro método. El al menos un parámetro de SSP puede incorporarse en un método de compensación de error que se basa en una función de conversión, un método de compensación de error que se basa en una función de conversión que internaliza una compensación primaria, un método de compensación de error que se basa en una función de conversión distinta y una compensación primaria distinta, e incluyendo cualquiera de estos métodos de compensación de error también compensación de función residual primera y/o segunda. Preferiblemente, una función de índice compleja generada a partir de múltiples parámetros de SSP se usa en combinación con un valor de señal de salida para determinar la concentración de analito de la muestra. Aunque el parámetro de SSP se usa preferiblemente para compensar durante o después de la conversión de la señal de salida en una concentración de analito mediante la función de conversión, el parámetro de SSP puede aplicarse a la señal de salida antes de convertir la señal en una concentración de analito.

La función de SSP puede compensar al menos tres tipos de error en la señal de salida medida a partir del sensor de prueba. La función de SSP puede usarse para compensar directamente el error total presente en la señal de salida cuando se usa una función de conversión para convertir la señal de salida en una concentración de analito de muestra en respuesta a una correlación de referencia que carece de compensación para cualquier contribución de error. La función de SSP también puede usarse para compensar cuando se usa conversión y compensación primaria para reducir el error atribuible a las contribuciones de error importantes, tales como temperatura, hematocrito y hemoglobina. La función de SSP también puede usarse para compensar cuando se usan conversión, compensación primaria y primera compensación residual, por tanto cuando la compensación primaria tiene un error importante reducido y la compensación residual tiene un error adicional reducido, tal como el error de autodiagnóstico de los usuarios. Por tanto, puede considerarse la función de SSP para compensar el error relativo en concentraciones de analito determinadas a partir de la muestra con conversión y compensación de SSP, con conversión, compensación primaria y compensación de SSP, o con conversión, compensación primaria compensación residual y compensación de SSP.

La Fig. 1B representa un método de segmentación de una señal de salida para su uso de acuerdo con 130 de la Fig. 1A. En 132, la señal de salida se relaciona con el tiempo. Aunque se prefiere el tiempo, puede usarse otra métrica que cambie de manera consistente. En 134, se elige un intervalo de segmentación regular o irregular con respecto al tiempo o la otra métrica que cambia de manera consistente. El tipo de intervalo seleccionado para segmentar la señal de salida se selecciona preferiblemente basándose en las partes de la señal de salida que muestran el mayor cambio absoluto en un tiempo seleccionado. En 136, los valores de la señal de salida se segmentan en segmentos individuales en respuesta al intervalo de segmentación regular o irregular. Preferiblemente, la señal de salida se segmenta en al menos tres segmentos, más preferiblemente al menos cuatro. Una vez que se determinan los segmentos deseados para el sistema de biosensor, pueden implementarse como rutina de segmentación en el dispositivo de medición. De esta manera, el dispositivo de medición selecciona qué valores de señal de salida asignar a qué segmento para la determinación de parámetros de SSP.

La Fig. 1B-1 representa una señal de salida continua que termina en una lectura de punto final a partir de la que puede determinarse la concentración de analito en una muestra. En esta ilustración, la señal de salida se segmentó en segmentos de señal de salida (a) a (k). Por tanto, el segmento (a) es desde el periodo de tiempo cuando se inició la señal de salida y el segmento (k) son desde el periodo de tiempo en el que se hizo la lectura de punto final antes de terminar el análisis. La lectura de punto final puede correlacionarse con la concentración de analito de la muestra a través de una relación lineal o no lineal. Las señales de salida pueden segmentarse a intervalos regulares o irregulares con respecto al tiempo.

La Fig. 1B-2 representa la señal de salida a partir de una señal de entrada amperométrica controlada que incluye las corrientes medidas a partir de tres excitaciones de entrada separadas por dos relajaciones. Cada excitación termina en una lectura de punto final a partir de la que puede determinarse la concentración de analito u otro valor relevante para el análisis. En esta ilustración, cada una de las tres señales de salida se segmentó en segmentos de señal de salida (a) a (d). Por tanto, el segmento 1a es desde el periodo de tiempo cuando se inició la señal de salida de la primera excitación y el segmento 1d es desde el periodo de tiempo en el que se registró la lectura de punto final para la primera excitación antes del primer periodo de relajación. La lectura de punto final puede correlacionarse con la concentración de analito de la muestra u otros valores relevantes para el análisis, tales como parámetros de error, a través de una relación lineal o no lineal. Las señales de salida pueden segmentarse a intervalos regulares o irregulares con respecto al tiempo.

La Fig. 1C representa un método de procesamiento de segmentos de señal de salida para proporcionar parámetros de SSP de acuerdo con 140 de la Fig. 1A. En 142, la correlación entre uno o más parámetros de SSP y una contribución de error del análisis se determinó previamente. La correlación puede determinarse en el laboratorio entre un parámetro de SSP potencial y un error que surge de fuentes de error primario, tales como hematocrito, temperatura y hemoglobina total en muestras de sangre, o de fuentes de error residual que permanecen tras la compensación primaria. En 144, se aplica procesamiento de señales segmentadas a los valores de señal de salida correspondientes a uno o más segmentos predeterminados. Preferiblemente se procesan los valores de señal de

salida de al menos dos segmentos. Más preferiblemente se procesan los valores de señal de salida de al menos tres segmentos. En 146, se genera un parámetro de SSP a partir de los valores de señal de salida correspondientes al uno o más segmentos predeterminados. Preferiblemente se generan al menos dos valores de parámetro de SSP, más preferiblemente se generan al menos tres parámetros de SSP a partir del uno o más segmentos predeterminados.

Cualquier método que convierte múltiples valores de salida en un único parámetro puede usarse para determinar los parámetros de SSP, sin embargo, los métodos de determinación de parámetros de SSP preferibles incluyen promediar señales dentro de un segmento, determinar relaciones de los valores de señal desde dentro de un segmento, determinar diferenciales de los valores de señal desde dentro de un segmento, determinar diferenciales de base temporal, determinar diferenciales normalizados, determinar diferenciales normalizados basados en el tiempo, determinar una o más constantes de degradación y determinar una o más tasas de degradación. Por ejemplo, el método diferencial normalizado puede implementarse obteniendo el diferencial entre el primer y el último punto de dato (por ejemplo valor de corriente) para cada segmento, seguido de normalización con la lectura de punto final de la señal de salida, o mediante una lectura de punto final intermedia del respectivo segmento o de otro segmento, por ejemplo. Por tanto, el método diferencial normalizado puede expresarse como: (un cambio en la corriente/el cambio correspondiente en el tiempo)/el punto final seleccionado para la normalización. Las ecuaciones generales que representan cada uno de estos métodos de determinación de parámetros de SSP son tal como sigue:

Promediado de valores de señal desde dentro de un segmento: (Prom.) =  $(i_n + i_m)/2$ , donde  $i_n$  es un primer valor de señal de salida y  $i_m$  es un segundo valor de señal de salida del segmento y donde  $i_n$  es preferiblemente mayor que  $i_m$ ;

Determinación de relaciones de los valores de señal desde dentro de un segmento: (Relación) =  $i_m/i_n$ ;

Determinación de los diferenciales de los valores de señal desde dentro de un segmento: (Dif.) =  $i_n - i_m$ ,

Determinación de los diferenciales basados en el tiempo: Diferencial basado en el tiempo (DT) =  $(i_n - i_m)/(t_m - t_n)$ , donde  $t_m$  es el tiempo en el que se midió el valor de señal de salida  $i_m$  y  $t_n$  es el tiempo en el que se midió el valor de señal de salida  $i_n$ ;

Determinación de diferenciales normalizados: Diferencial normalizado (Dif. nml) =  $(i_n - i_m)/i_{final}$ , donde  $i_{final}$  es el valor de señal de salida de punto final del segmento o tal como se describe adicionalmente más adelante;

Determinación de diferenciales normalizados basados en el tiempo: Diferencial normalizado basado en el tiempo (DnT) =  $(i_n - i_m)/(t_m - t_n)/i_{final}$ ;

Determinar una o más constantes de degradación: Constante de degradación (K) =  $[\ln(i_n) - \ln(i_m)]/[\ln(t_m) - \ln(t_n)] = \ln(i)/[-\ln(t)]$ , para una función general que relaciona el valor de señal de salida de corrientes que se degradan en función del tiempo con la concentración de analito mediante  $i = A \cdot t^K$ , donde  $\ln$  representa un operador matemático logarítmico, "A" representa un constante que incluye información de concentración de analito, "t" representa el tiempo y "K" representa la constante de degradación; y

Determinación de una o más tasas de degradación: Tasa de degradación (R) =  $[\ln(i_m) - \ln(i_n)]/(1/t_m - 1/t_n)$ , para una función exponencial de  $i = A \cdot \exp(R/t)$ , donde "exp" representa el operador de la función exponencial y "R" representa la tasa de degradación.

La lectura de punto final usada preferiblemente para la normalización es aquella que es la última corriente registrada para la excitación que está segmentándose, la última corriente registrada para el análisis o la corriente que se correlaciona mejor con la concentración de analito subyacente de la muestra. Pueden elegirse otros valores para el valor de normalización. La normalización sirve preferiblemente para reducir la influencia de diferentes concentraciones de analito de muestra sobre los parámetros de SSP determinados.

La Fig. 1D representa un método para seleccionar términos para su inclusión en una función de índice compleja que puede servir como función de SSP. En 152, se seleccionan múltiples parámetros de SSP como términos para su inclusión potencial en la función de índice compleja. Además de los parámetros de SSP, también pueden incluirse uno o más errores u otros parámetros en la función. Como con los parámetros de SSP, los parámetros de error pueden obtenerse de una señal de salida en respuesta a una especie que puede identificarse mediante luz o de la reacción redox de un analito en una muestra de un fluido biológico. Los parámetros de error también pueden obtenerse independientemente a partir de la señal de salida, tal como a partir de un termopar. Los términos de la función de índice compleja pueden incluir valores distintos de parámetros de SSP y de error, incluyendo valores que representan la concentración sin compensar del analito en la muestra y similares. En 154, se usan una o más técnicas matemáticas para determinar primeros valores de exclusión para cada término seleccionado. Las técnicas matemáticas pueden incluir regresión, regresión multivariante, y similares. Los valores de exclusión pueden ser valores p o similares. Las técnicas matemáticas también pueden proporcionar coeficientes de ponderación, constantes y otros valores relacionados con los términos seleccionados.

En 156, se aplican una o más pruebas de exclusión a los valores de exclusión para identificar uno o más términos a excluir de la función de índice compleja. Al menos un término se excluye en la prueba. Preferiblemente, la una o más pruebas de exclusión se usan para eliminar términos estadísticamente insignificantes de la función de índice compleja hasta que se obtienen los términos deseados para la función. En 157, la una o más técnicas matemáticas se repiten para identificar segundos valores de exclusión para los términos restantes. En 158, si los segundos valores de exclusión no identifican términos restantes para la exclusión de la función de índice compleja en la una o más pruebas de exclusión, los términos restantes se incluyen en la función de índice compleja. En 159, si los segundos valores de exclusión identifican términos restantes a excluir de la función de índice compleja en la una o más pruebas de exclusión, la una o más técnicas matemáticas de 157 pueden repetirse para identificar terceros valores de exclusión para los términos restantes. Estos términos restantes pueden incluirse en la función de índice compleja como en 158 o el proceso puede repetirse iterativamente como en 159 hasta que la prueba de exclusión no identifica uno o más términos a excluir. Puede encontrarse información adicional relativa al uso de pruebas de exclusión para determinar los términos y coeficientes de ponderación para funciones de índice complejas en la solicitud estadounidense n.º 13/053.722, presentada el 22 de marzo de 2011, titulada "Residual Compensation Including Underfill Error".

La Fig. 2A representa un método de compensación de error que incluye una función de conversión que incorpora compensación primaria 210 y compensación de parámetros de SSP. La salida a partir de la función de conversión que incorpora compensación primaria 210 y que incluye error residual 225 se compensa con parámetros de SSP en forma de una función de SSP 250. Por tanto, la función de SSP 250 compensa los valores de salida sin compensar 205 tras la conversión y compensación primaria. El error total 215 incluye todos los errores en el análisis, tales como errores aleatorios y/u otros tipos de error. La función de conversión 210 y la función de SSP 250 pueden implementarse como dos ecuaciones matemáticas independientes, una única ecuación matemática o de otra manera. Por ejemplo, la función de conversión 210 puede implementarse como primera ecuación matemática y la función de SSP 250 implementarse como segunda ecuación matemática.

En la Fig. 2A, valores de salida sin compensar 205 pueden ser corrientes de salida en respuesta a una señal de entrada óptica o eléctrica que genera una señal de salida que tiene una componente de corriente. Los valores de salida sin compensar pueden ser señales de salida que tienen una componente de corriente o de potencial en respuesta a la luz detectada por uno o más detectores de un sistema óptico. Los valores de salida sin compensar pueden ser potenciales de salida en respuesta a potenciometría, galvanometría u otras señales de entrada que generan una señal de salida que tiene una componente de potencial. La señal de salida responde a una especie medible en la muestra. La especie medible puede ser el analito de interés, una especie relacionada con el analito, un mediador electroquímico cuya concentración en la muestra responde a la del analito de interés, o una especie que puede identificarse mediante luz cuya concentración en la muestra responde a la del analito de interés.

La función de conversión 210 es preferiblemente a partir de una correlación de referencia predeterminada entre los valores de salida sin compensar 205 generados a partir de una muestra en respuesta a una señal de entrada de un dispositivo de medición y una o más concentraciones de analito de referencia determinadas previamente para características físicas y aspectos medioambientales conocidos de la muestra. Por ejemplo, la función de conversión 210 puede ser capaz de determinar la concentración de glucosa en una muestra de sangre a partir de los valores de salida 205 basándose en la muestra que tiene un contenido de hematocrito del 42% cuando el análisis se realiza a una temperatura constante de 25°C. En otro ejemplo, la función de conversión 210 puede ser para determinar el %-A1c en una muestra de sangre a partir de los valores de salida 205 basándose en la muestra que tiene un contenido en hemoglobina total específico cuando el análisis se realiza a una temperatura constante de 23°C. La correlación de referencia entre concentraciones de analito de muestra conocidas y valores de señal de salida sin compensar puede representarse gráficamente, matemáticamente, una combinación de los mismos, o similares. Las correlaciones de referencia pueden representarse mediante una tabla de números de programa (PNA, *program number*), otra tabla de consulta, o similares que se predeterminan y almacenan en el dispositivo de medición del sistema de biosensor.

La compensación primaria incorporada en la función de conversión 210 compensa sustancialmente la contribución/las contribuciones de error importante que introduce(n) error en los valores de salida sin compensar 205. Por tanto, en un sistema óptico de biosensor que determina el %-A1c en sangre, las contribuciones de error importante son temperatura y total hemoglobina. De manera similar, en un sistema electroquímico de biosensor que determina la concentración de glucosa en sangre, las contribuciones de error importante son temperatura y hematocrito.

La función primaria que proporciona la compensación primaria puede ser de naturaleza algebraica, por tanto pueden usarse ecuaciones algebraicas lineales o no lineales para expresar la relación entre los valores de salida sin compensar y las contribuciones de error. Por ejemplo, en un sistema de biosensor de %-A1c, la temperatura (T) y la hemoglobina total (THb) son las contribuciones de error importante. De manera similar al error de hematocrito en análisis de glucosa en sangre, diferentes contenidos en hemoglobina total de muestras de sangre pueden dar como resultado diferentes señales de A1c conduciendo erróneamente a que se determinen diferentes concentraciones de A1c para la misma concentración de A1c subyacente. Por tanto, una ecuación algebraica para compensar estos

errores puede ser  $A1c = a_1 \cdot S_{A1c} + a_2 / S_{A1c} + a_3 \cdot THb + a_4 \cdot THb^2$ , donde A1c es la concentración de analito tras la conversión de los valores de salida sin compensar y la compensación primaria para total hemoglobina,  $S_{A1c}$  es los valores de salida compensados para la temperatura (por ejemplo reflectancia o adsorción) que representan A1c, y THb es el valor de hemoglobina total calculado mediante  $THb = d_0 + d_1 / S_{THb} + d_2 / S_{THb}^2 + d_3 / S_{THb}^3$ , donde  $S_{THb}$  es la señal de reflectancia de THb corregida para la temperatura obtenida del sensor de prueba. Los efectos de temperatura para  $S_{A1c}$  y  $S_{THb}$  se corrigen con la relación algebraica  $S_{A1c} = S_{A1c}(T) + [b_0 + b_1 \cdot (T - T_{ref}) + b_2 \cdot (T - T_{ref})^2]$  y  $S_{THb} = [S_{THb}(T) \cdot C_0 + C_1 \cdot (T - T_{ref})] / [C_2 \cdot (T - T_{ref})^2]$ . Mediante sustitución algebraica, la concentración de analito compensada primaria A puede calcularse con conversión de los valores de salida sin compensar y compensación primaria para las contribuciones de error importante de temperatura y hemoglobina total que se integran en una única ecuación algebraica.

La función primaria también puede incluir una función basada en la pendiente, una función de índice compleja u otra función de compensación que se centre en la reducción de un error importante, tal como temperatura y hematocrito o temperatura y total hemoglobina, en el análisis. Para un ejemplo de analito glucosa basado en la pendiente, el error total observado de un sistema de biosensor que incluye un dispositivo de medición y un sensor de prueba puede expresarse en términos de  $\Delta S/S$  (desviación de pendiente normalizada) o  $\Delta G/G$  (error de glucosa relativo). Pueden encontrarse técnicas de compensación primaria basadas en la pendiente adecuadas en la publicación internacional n.º WO 2009/108239, presentada el 6 de diciembre de 2008, titulada "Slope-Based Compensation" y en la publicación internacional n.º WO 2010/077660, presentada el 8 de diciembre 2009, titulada "Complex Index Functions", por ejemplo.

Funciones primarias preferibles que implementan una compensación basada en la pendiente son funciones de índice que pueden determinarse usando valores de parámetro de error a partir del análisis del analito, tal como las señales intermedias de la señal de salida que responde al analito, o de fuentes independientes de la señal de salida que responde al analito, tal como termopares, electrodos adicionales, y similares. Los parámetros de error pueden ser cualquier valor en respuesta a uno o más errores en la señal de salida. Por tanto, los parámetros de error pueden extraerse directa o indirectamente 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 usarse para formar el término o términos que constituyen la función de índice, tal 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.

Una función de índice responde a al menos un parámetro de error. Una función de índice puede generar un número calculado que correlaciona el error de análisis con un parámetro de error, tal como hematocrito o temperatura, y representa la influencia de este parámetro de error sobre el sesgo. Las funciones de índice pueden determinarse experimentalmente como una regresión u otra ecuación que relaciona la desviación de concentraciones de analito determinadas a partir de una pendiente de referencia con el parámetro de error. Por tanto, la función de índice representa la influencia del parámetro de error sobre la desviación de pendiente, la desviación de pendiente normalizada o el sesgo porcentual que surge del error total en el análisis.

Las funciones de índice son complejas cuando incluyen combinaciones de términos modificados por coeficientes de ponderación de términos. Una función de índice compleja tiene al menos dos términos, cada uno modificado por un coeficiente de ponderación de términos. La combinación es preferiblemente una combinación lineal, pero pueden usarse otros métodos de combinación que proporcionan coeficientes de ponderación para los términos. Por ejemplo, una función de índice compleja puede tener una combinación lineal de términos con coeficientes de ponderación tal como sigue:  $f(\text{de índice compleja}) = a_1 + (a_2)(R3/2) + (a_3)(R4/3) + (a_4)(R5/4) + (a_5)(R3/2)(G) + (a_6)(R4/3)(G) + (a_7)(R3/2)(Temp) + (a_8)(R4/3)(Temp) + (a_9)(Temp) + (a_{10})(G) + \dots$ , donde  $a_1$  es una constante y no un coeficiente de ponderación,  $a_2 - a_{10}$  son independientemente coeficientes de ponderación de términos, G es la concentración determinada de analito de la muestra sin compensación, y Temp es la temperatura. Cada uno de los coeficientes de ponderación de términos ( $a_2 - a_{10}$ ) va seguido de su término asociado -- (R3/2), (R4/3), (R5/4), (R3/2)(G), (R4/3)(G), (R3/2)(Temp), (R4/3)(Temp), (Temp) y (G). Pueden usarse otras funciones de índice complejas incluyendo no lineales y otras combinaciones de términos con coeficientes de ponderación.

Los coeficientes de ponderación de términos asignan la contribución de cada término a la función. Por tanto, permiten que cada término tenga una asignación diferente a la función. Dos o más de los coeficientes de ponderación de términos pueden ser iguales o asignar de manera similar la contribución de sus respectivos términos a la función. Sin embargo, al menos dos coeficientes de ponderación son diferentes o asignan de manera diferente la contribución de sus respectivos términos a la función. De esta manera, los coeficientes de ponderación de términos pueden seleccionarse para permitir el efecto de un término sobre otro término en relación con la función global, reduciendo o eliminando así el error de las interacciones de los términos cuando se usa la función de índice compleja. Los coeficientes de ponderación de términos pueden tener cualquier valor, preferiblemente valores numéricos distintos de uno o cero, ya que un coeficiente de ponderación de 1 puede no asignar la contribución del término y un coeficiente de ponderación de 0 dará como resultado la exclusión del término. Los coeficientes de ponderación de términos no son un único valor o constante que puede aplicarse mediante disposición algebraica a todos los términos. Los coeficientes de ponderación de términos pueden determinarse a través del procesamiento

estadístico de los datos recogidos de una combinación de múltiples concentraciones de analito, diferentes niveles de hematocrito, diferentes niveles de hemoglobina total, diferentes temperaturas, y similares.

5 Adicionalmente, una función de índice compleja no es solo una "función compleja" en sentido matemático, requiriendo o implicando así el uso de un número imaginario (un número con la raíz cuadrada de uno negativo). Una función de índice compleja puede incluir uno o más números imaginarios, tal como uno de los términos o coeficientes de ponderación, pero no está limitada o restringida a tener algún número imaginario.

10 Cada término en una función de índice compleja puede incluir uno o más parámetros de error. Los términos pueden seleccionarse con una o más pruebas de exclusión. Más preferiblemente, las funciones primarias son funciones de índice complejas, tales como las descritas en la publicación internacional n.º WO 2010/077660, presentada el 8 de diciembre de 2009, titulada "Complex Index Functions". Pueden usarse otras técnicas de compensación primaria.

15 El error residual 225 puede expresarse generalmente mediante  $\text{Error residual} = \text{error total observado} - \text{error corregido para la función primaria}$ . Puede considerarse que el error residual 225 que permanece en la concentración de analito no compensada mediante la función primaria surge de una condición operativa, variación de fabricación y/o error aleatorio. Del error total en los valores de salida sin compensar 205, la compensación primaria elimina al menos el 40% de este error de la concentración de analito compensada 225, preferiblemente al menos el 50%. Preferiblemente, la compensación primaria elimina del 40% al 75% del error total en los valores de salida sin compensar, y más preferiblemente del 50% al 85%.

20 La Fig. 2B representa un método de compensación de error que incluye una función de conversión 210 y compensación de parámetros de SSP. La salida a partir de la función de conversión 210 que incluye un error total 215 se compensa con parámetros de SSP en forma de una función de SSP 250 para proporcionar compensación primaria. Por tanto, la función de SSP 250 compensa los valores de salida sin compensar 205 tras la conversión. El error total 215 incluye error primario y residual. El error total 215 también puede incluir un error aleatorio y/u otros tipos de error. La función de conversión 210 y la función de SSP 250 pueden implementarse como dos ecuaciones matemáticas independientes, una única ecuación matemática, o de otra manera. Por ejemplo, la función de conversión 210 puede implementarse como primera ecuación matemática, y la función de SSP 250 implementarse como segunda ecuación matemática.

25 En la Fig. 2B, la función de conversión 210 y los valores de salida sin compensar 205 pueden considerarse similares a los comentados con respecto a la Fig. 2A, excepto porque la función de conversión 210 no internaliza la compensación primaria. Cuando la muestra es sangre y el analito es glucosa, la compensación proporcionada mediante la función de SSP 250 puede estar limitada sustancialmente una compensación para su error de análisis que surge de temperatura y/o hematocrito. Por tanto, caracterizando el sistema de biosensor con respecto al cambio de temperatura y/o de hematocrito, pueden compensarse los efectos de la temperatura y/o el hematocrito mediante la función de SSP 250.

30 La Fig. 2C representa un método de compensación de error que incluye una función de conversión 210, compensación primaria, primera compensación residual y segunda compensación residual proporcionada por la función de compensación de SSP. La salida a partir de la función de conversión 210 que incluye un error total 215 se compensa con una compensación primaria en forma de una función primaria 220. El error residual restante 225 se compensa con una compensación residual en forma de una primera función residual 230 en respuesta al error de autodiagnóstico de los usuarios. El error residual restante 235 se compensa con parámetros de SSP en forma de una función de SSP 250. Por tanto, la función de SSP 250 compensa los valores de salida sin compensar 205 tras la conversión, compensación primaria y primera compensación residual. El error total 215 incluye error primario y residual. El error total 215 también puede incluir un error aleatorio y/u otros tipos de error. La función de conversión 210, la función primaria 220, la primera función residual 230 y la función de SSP 250, que sirve como segunda función residual en este ejemplo, pueden implementarse como cuatro ecuaciones matemáticas independientes, una única ecuación matemática, o de otra manera. Por ejemplo, la función de conversión 210 puede implementarse como primera ecuación matemática, mientras que la función primaria 220, la primera función residual 230 y la función de SSP 250 se combinan y se implementan como segunda ecuación matemática.

35 En la Fig. 2C, la función de conversión 210 y los valores de salida sin compensar 205 pueden considerarse similares a los comentados con respecto a la Fig. 2A. La función primaria 220 puede considerarse una función de índice compleja que implementa una compensación basada en la pendiente, tal como se comentó previamente. La primera función residual 230 que proporciona al menos una parte de la compensación residual se aplica además de compensar el error importante con la función primaria 220.

40 El error residual observado carecía sustancialmente del error eliminado del error total mediante los valores de la función primaria 220. El error total incluye un error de fuentes sustancialmente diferentes y/o casos de prueba, tal como error de temperatura y de hematocrito determinado en un entorno controlado (descrito sustancialmente mediante la función primaria) frente a un error de condición operativa que se origina desde fuera de un entorno controlado (descrito sustancialmente mediante la función residual) y una variación de fabricación. Centrándose en el error residual en una situación particular, tal como el autodiagnóstico de los usuarios por sujetos inexpertos, y

encontrando al menos una función residual asociada con el error residual, puede mejorarse el rendimiento de medición del sistema de biosensor. El error residual que permanece tras la aplicación de la primera función residual 230 puede reducirse adicionalmente con la aplicación de una segunda función residual en forma de una función de SSP 250.

5 En este ejemplo, aunque el error descrito por la función de SSP puede ser o bien de un entorno controlado o bien de un entorno no controlado, el error es preferiblemente un error no aleatorio de un entorno no controlado que permanece tras el uso de una función de conversión que incluye compensación primaria, una función de conversión más compensación primaria, y/o el error que permanece tras el uso de una función de conversión más  
10 compensación de función primaria y primera residual. La segunda función residual puede seleccionarse para compensar deficiencias sistemáticas en la compensación proporcionada por las funciones primaria o primaria y primera residual. Preferiblemente, el error corregido mediante la función de SSP muestra una menor correlación con las funciones primaria y/o primera residual que con la función de SSP.

15 Además de incluir compensación primaria, primera compensación residual y al menos una compensación de SSP, el método de compensación de error representado en la Fig. 2C puede incluir la capacidad de ajustar la compensación proporcionada por la compensación primaria en relación con la compensación proporcionada por la compensación residual en relación con la compensación proporcionada por la compensación de SSP. La compensación residual también puede incluir la capacidad de ajustar la compensación proporcionada por la primera función residual en  
20 relación con la compensación proporcionada por la función de SSP.

La compensación de error proporcionada por la compensación primaria en relación con la compensación proporcionada por las compensaciones residual y de SSP puede ajustarse porque la función o funciones que constituyen la primera compensación residual pueden tomarse a partir de valores predeterminados almacenados en  
25 el dispositivo de medición como base de datos o de otro modo para un intervalo de temperatura y/o de hematocrito limitado, mientras que las funciones primaria y de SSP pueden determinarse a partir de un intervalo completo de contenido en temperatura y hematocrito de muestra. Por tanto, las funciones primaria y de SSP pueden determinarse a partir de entradas adquiridas durante el análisis de una muestra, aunque un número finito de primeras funciones residuales puede predeterminarse y almacenarse en el dispositivo de medición. La  
30 compensación de error proporcionada por las compensaciones primaria y de SSP en relación con la compensación proporcionada por la primera compensación residual también puede ajustarse, porque puede producirse alguna superposición entre el error descrito por la función primaria, la función de SSP y una o más funciones residuales. Puede haber otros motivos para ajustar la compensación de error proporcionada por las compensaciones primaria y de SSP en relación con la compensación proporcionada por la compensación residual.

35 Un método de ajuste de la compensación de error proporcionada por las compensaciones primaria y de SSP en relación con la compensación proporcionada por la primera compensación residual incluye el uso de coeficientes de ponderación de función. La compensación en una forma general, en la que la compensación de error proporcionada por las compensaciones primaria y de SSP se ajusta en relación con la compensación proporcionada por la  
40 compensación residual, puede expresarse como: Función primaria + WC1\*función residual + WC2\*función de SSP, donde WC1 y WC2 son los coeficientes de ponderación de función para los dos tipos de compensación. El coeficiente de ponderación WC de función puede seleccionarse en función de la temperatura y/o el hematocrito para contribuciones de compensación variables de la primera función residual y la función de SSP. De manera similar, la compensación que incluye una o más funciones residuales y una función de SSP en la que las funciones residuales se modifican cada una mediante un coeficiente de ponderación de función puede adoptar las siguientes formas  
45 generales:

Concentración de analito compensada = corriente nA / (Pendiente<sub>Cal</sub> \* (1 + función primaria + WC1\*residual1 + WC2\*residual2... + WC3\*función de SSP)),

50 o usando la forma general alternativa de residual:

Concentración de analito compensada = corriente nA / (Pendiente<sub>Cal</sub> \* (1+función primaria) \* (1+WC1\*residual1) \* (1+WC2\*residual2)... \* (1+WC3\*función de SSP)),

55 donde WC1, WC2, y WC3 son coeficientes de ponderación de función que tienen valores entre 0 y 1 y permiten que se reduzca el efecto de la función residual/las funciones residuales y función de SSP cuando las condiciones se encuentran fuera de las usadas para desarrollar la función residual. Aunque son similares en funcionamiento a los coeficientes de ponderación de términos comentados previamente, los coeficientes de ponderación de función asignan la contribución de cada función de compensación a la compensación total en respuesta al error total.  
60

Residual1 es el primer nivel de compensación residual tras la función de compensación primaria, mientras que Residual2 es el siguiente nivel de compensación residual, pero puede no estar disponible si no se encuentra una fuente de error/función de índice. Residual1 y Residual2 son preferiblemente independientes entre sí y de la función primaria. Preferiblemente, la función de SSP es independiente de las funciones primera y residual.  
65

Los coeficientes de ponderación de función para la compensación primaria frente a la primera compensación residual, frente a la compensación de SSP pueden predeterminarse y almacenarse en el dispositivo de medición en forma de una tabla o a través de otros medios. Por ejemplo, los valores WC1, WC2, y WC3 pueden caracterizarse en una tabla bidimensional en función de la temperatura y el hematocrito. De esta manera, la tabla de coeficientes de ponderación de función puede estructurarse para mejorar el rendimiento de medición del sistema de biosensor reduciendo el efecto de la función residual o funciones residuales sobre la concentración determinada de analito cuando el contenido en hematocrito de la muestra y la temperatura a la que se realiza el análisis están relativamente cerca de las condiciones en las que se obtuvieron los datos que se usaron para determinar la función de conversión 210. Puede encontrarse información adicional que aborda la compensación residual y los coeficientes de ponderación en la solicitud estadounidense n.º 13/053.722, presentada el 22 de marzo de 2011, titulada "Residual Compensation Including Underfill Error".

Los sistemas de biosensor que tienen la capacidad para generar valores externos de salida adicionales a los del analito o de la especie que puede identificarse mediante el mediador/luz en respuesta al analito también pueden beneficiarse de los métodos de compensación de error descritos previamente. Los sistemas de este tipo usan generalmente el valor o valores de salida adicional(es) para compensar interferencias y otras contribuciones restando de alguna manera el valor o valores de salida adicional(es) de la señal de salida que responde a analito. Los parámetros de error pueden extraerse directa o indirectamente a partir de la señal de salida del análisis y/u obtenerse independientemente a partir de la señal de salida. Por tanto, los valores externos de salida adicionales a aquellos del analito o del mediador en respuesta al analito pueden usarse para formar términos, tales como los descritos en la publicación internacional n.º WO 2009/108239, presentada el 6 de diciembre 2008, titulada "Slope-Based Compensation," y similares.

La Fig. 3A y la Fig. 3B ilustran las señales de salida en forma de reflectancia en función del tiempo de un sistema de flujo laminar óptico, en el que dos canales de reacción química y detección óptica realizan el mismo análisis para aumentar la exactitud. Cada canal de detección detecta señales de reflectancia tanto de A1c como de hematocrito total (THb). La Fig. 3A muestra la respuesta típica de perfil de reflectancia para canales 1 y 2, y 3 y 4, respectivamente de dos tiras independientes dentro del sensor de prueba de flujo laminar. Los canales 1 y 3 son las señales de salida de reflectancia de A1c, mientras que los canales 2 y 4 son las señales de salida de reflectancia de hemoglobina total. La Fig. 3B muestra una base temporal más larga para los canales 1 y 3. Teniendo una señal de punto final para cada canal, se aplicó SSP al perfil de reflectancia continuo para cada canal. La señal de salida (perfil de reflectancia de A1c) se segmentó en cinco segmentos, que se denominan D1-1, D1-2, D1-3, D1-4 y D1-5 para el punto de lectura de A1c del canal 1 (CH1) y D3-1, D3-2, D3-3, D3-4 y D3-5 para el punto de lectura de A1c del canal 3 (CH3).

Los gráficos muestran dos segmentos antes de la reflectancia mínima (Min-R) (D1-1 y D1-2), uno inmediatamente después de Min-R (D1-3), uno en la fase de inicio de aproximación a un estado estacionario (D1-4), y uno que representa la última fase hacia la señal de punto final R-100 (D1-5). Las señales de salida se segmentaron y se procesaron usando un diferencial basado en el tiempo,  $\frac{\Delta R}{\Delta t}$ , que carece de unidades. Pueden usarse otros métodos de segmentación y procesamiento de las señales de salida.

En la Fig. 3A y en la Fig. 3B, el eje x se expresa en valores numéricos que internalizan el tiempo debido a intervalo de adquisición de datos irregular. Antes y justo después de Min-R, la unidad de tiempo es de 0,3 segundos por  $\sim 0,25$ . Aunque después de que haya pasado Min-R, cada valor numérico representa 3 segundos, lo que conduce a 300 segundos en la lectura de punto final R-100. Por tanto, para los números de base temporal 2 a 7 en el eje x, cada número incluye 4 puntos de datos separados por 0,3 segundos (se incluyen 4 puntos de datos entre 2 y 3 a lo largo del eje x). De manera similar, para los números de base temporal 7 a 42 en el eje x, 1 punto de dato, separado por 3 segundos, se incluye por número de base temporal. Con respecto a la duración real del análisis, el número de base temporal 10 en el eje x de la Fig. 3A representa aproximadamente 30 segundos que tienen que haber pasado desde el inicio del análisis. En la Fig. 3B, el número de base temporal 40 sobre el eje x representa aproximadamente 120 segundos que tienen que haber pasado desde el inicio del análisis, y el número de base temporal 40 representa el paso de aproximadamente 300 segundos desde el inicio de la reacción.

Los segmentos de señal de salida se procesan entonces para proporcionar parámetros de SSP y sus términos cruzados y entonces se consideran como términos para su inclusión potencial en la función de índice compleja, que sirvió como función de SSP. La tabla 1, a continuación, lista los coeficientes de ponderación seleccionados en vista de la(s) prueba(s) de exclusión que resultan de una regresión multivariable de parámetros de SSP y términos cruzados que combinan un parámetro de SSP con un valor adicional. Se usó el software MINITAB versión 14 con la regresión multivariante de combinaciones lineales de opción de variables múltiples elegidas para realizar la regresión multivariable. Pueden usarse otras opciones de análisis estadístico o regresión puede usarse para determinar los coeficientes de ponderación para los términos.

Tabla 1 - Resultados de la regresión multivariable óptica de la señal de salida de canal 1.

Términos	Coefficientes de ponderación
Temp	0,032659
MR1	1,3669

D1-1*A1	0,13053
D1-3*A1	1,3798
D1-4*A1	-3,1767
D1-5*A1	-170,02
D3-1*A3	0,24341
D3-2*A3	0,26661
D3-3*A3	-0,20696
D1-1*A3	-0,12288
D1-5*A3	114,50
D3-1*A1	-0,24499
D3-2*A1	-0,28015
A1Mt1D1-3	-0,48557
A1Mt1D1-5	29,822
Mt1*D1-3	1,4891
Mt1*D1-5	-166,94

La función compleja de índice resultante que servía como la función de SSP para el canal 1 puede representarse tal como sigue:

$$\text{Función SSP } CH1 = -0.88664 + .03266 * T + 1.367 * MR1 + .1305 * D1-1 * A1 + 1.3798 * D1-3 * A1 - 3.177 * D1-4 * A1 - 170 * D1-5 * A1 + .2434 * D3-1 * A3 + .2666 * D3-2 * A3 - .207 * D3-3 * A3 - .1229 * D1-1 * A3 + 114.5 * D1-5 * A3 - .245 * D3-1 * A1 - .2802 * D3-2 * A1 - .4856 * A1Mt1D1-3 + 29.82 * A1Mt1D1-5 + 1.489 * Mt1 * D1-3 - 166.9 * Mt1 * D1-5$$

5

donde -0,88664 es una constante, T es la temperatura, MR1 es la reflectancia a la reflectancia mínima (Min-R) del canal 1, A1 es la concentración de A1c determinada a partir del canal 1 usando la función de conversión que internaliza la compensación primaria, A3 es el valor de A1c del canal 3, D1-1 a D1-5 son los parámetros de SSP de los segmentos de señal de salida D1-1 a D1-5 en la Fig. 3A, y Mt1 es el tiempo en el que se registró la reflectancia Min-R del canal 1.

10

La Fig. 3C muestra el gráfico de correlación que relaciona el error residual tras conversión y compensación primaria con la capacidad de la función de SSP para describir el error residual en relación con la concentración de %-A1c de referencia de las muestras para el canal 1. Por tanto, la función de SSP para el canal 1 era capaz de describir casi el 60% (R<sup>2</sup>=59,3) del error que permanece tras convertir los valores de salida sin compensar y aplicar compensación primaria para compensar el error total de temperatura y de hemoglobina. Preferiblemente, la función de SSP describirá al menos el 50% del error residual que permanece tras la aplicación de las funciones de conversión y compensación primaria a los valores de salida sin compensar del sensor de prueba.

15

20

Un proceso similar se repitió para la señal de salida del canal 3. Los resultados se presentan en la tabla 2, a continuación.

Tabla 2 - Resultados de la regresión multivariable óptica de la señal de salida del canal 3.

Términos	Coefficientes de ponderación
Temp	0,028506
D1-1*A1	0,18950
D1-2*A1	0,14789
D1-5*A1	-38,919
D3-3*A3	1,2120
D3-5*A3	-194,99
D1-1*A3	-0,18606
D1-2*A3	-0,14913
D1-4*A3	-4,4662
D3-2*A1	-0,038527
D3-5*A1	165,77
A3MR3D3-3	-5,757
A3MR3D3-5	501,29

A3MRt3D3-5	-8,354
Mt3*D3-2	0,031573
Mt3*D3-4	3,4435

La función compleja de índice resultante que servía como la función de SSP para el canal 3 puede representarse tal como sigue:

$$\begin{aligned} \text{Función SSP CH3} = & -0.68117 + 0.02851 \cdot T' + 0.1895 \cdot D1 - 1 \cdot A1' + 0.14789 \cdot D1 - 2 \cdot A1' - 38.919 \cdot D1 - \\ & 5 \cdot A1' + 1.212 \cdot D3 - 3 \cdot A3' - 195 \cdot D3 - 5 \cdot A3' - 0.18606 \cdot D1 - 1 \cdot A3' - 0.14913 \cdot D1 - 2 \cdot A3' - \\ & 4.4662 \cdot D1 - 4 \cdot A3' - 0.038527 \cdot D3 - 2 \cdot A1' + 165.77 \cdot D3 - 5 \cdot A1' - 5.757 \cdot A3MR3D3 - \\ & 3' + 501.29 \cdot A3MR3D3 - 5' - 8.354 \cdot A3MRt3D3 - 5' + 0.031573 \cdot Mt3 \cdot D3 - \\ & 2' + 3.4435 \cdot Mt3 \cdot D3 - 4' \end{aligned}$$

5

La Fig. 3D muestra el gráfico de correlación que relaciona el error residual tras conversión y compensación primaria con la capacidad de la función de SSP para describir el error residual en relación con la concentración de %A1c de referencia de las muestras para el canal 3. De nuevo, la función de SSP para el canal 3 era capaz de describir casi el 60% ( $R^2=57,8$ ) del error que permanece tras convertir los valores de salida sin compensar y aplicar la compensación primaria. Ambas funciones de SSP CH1 y CH3 eran las funciones de compensación que representan los errores relativos de los canales 1 y 3 ( $\frac{\Delta A1c}{A1c}$ )<sub>1</sub>, ( $\frac{\Delta A1c}{A1c}$ )<sub>3</sub>. La compensación se llevó a cabo tal como sigue:  $A1c_{comp1} = A1c_{raw1}/(1 + SSP1)$  y  $A1c_{comp3} = A1c_{raw1}/(1 + SSP3)$ . El valor de A1c final se determinó con la relación general  $A1c_{final} = (A1c_{comp1} + A1c_{comp3})/2$ , y era el promedio de los canales 1 y 3.

15

La Fig. 3E y la Fig. 3F comparan los resultados del análisis usando una función de conversión con una compensación primaria algebraica internalizada frente a usando la misma función de conversión con compensación primaria internalizada y la adición de función de compensación de SSP. Se usaron cinco lotes diferentes de sensores de prueba para los análisis y se combinaron sus datos. La mejora en la desviación estándar de sesgo porcentual entre los análisis proporcionados mediante la función de SSP era de aproximadamente el 10%, con una mejora adicional en el rendimiento de medición que surge de que el sesgo porcentual medio que se mueve más cerca de cero (-0,011 frente a 0,043). Preferiblemente, la función de SSP proporciona una mejora de al menos el 5%, más preferiblemente al menos 8%, en la desviación estándar de sesgo porcentual para cinco lotes diferentes de sensores de prueba.

25

La tabla 3, a continuación, resume los rendimientos de lote individuales. Para cada lote de sensores de prueba, una mejora en el rendimiento de medición surge de la reducción en la desviación estándar de sesgo porcentual, de que el sesgo porcentual medio se mueva más cerca de cero, o de ambos.

30 Tabla 3 - Rendimiento de medición de lotes de sensores de prueba individuales

		Lote n.º 1	Lote n.º 2	Lote n.º 3	Lote n.º 4	Lote n.º 5	Global
Conversión+ Primaria	Sesgo % medio	0,049	0,029	0,062	0,111	-0,039	0,042
	DE de sesgo %	0,332	0,258	0,317	0,238	0,215	0,276
Conversión+ Primaria + SSP	Sesgo % medio	-0,044	-0,056	0,068	-0,002	-0,019	-0,011
	DE de sesgo %	0,299	0,225	0,261	0,242	0,190	0,246

35

La Fig. 4A ilustra las señales de salida de un análisis amperométrico electroquímico cuando se aplican dos excitaciones relativamente largas separadas por una relajación relativamente larga a una muestra de sangre que contiene glucosa. Un análisis de este tipo puede realizarse en una muestra de sangre usando un dispositivo de medición y un sensor de prueba. La muestra de sangre incluía 100 mg/dl de glucosa e incluía el 40% (peso/peso) de hematocrito. La primera excitación de la señal de entrada generaba corrientes de salida 1, mientras que la segunda excitación de la señal de entrada generaba corrientes de salida 2. La primera excitación no se usa para determinar la concentración del analito (glucosa) en la muestra (sangre), sino que funciona principalmente oxidando el mediador que ha experimentado reducción durante el almacenamiento del sensor de prueba. La corriente final de las corrientes de salida 2 (a los 30 segundos) es la lectura de punto final y se usa con una función de conversión para determinar la concentración de analito de la muestra. El análisis se realizó a aproximadamente 25°C.

40

La Fig. 4B muestra las líneas de dosis-respuesta cuando este análisis se realizó en múltiples muestras de sangre a aproximadamente 25°C, pero con contenidos en hematocrito del 20%, del 40% y del 60% y concentraciones de glucosa de desde 0 hasta 700 mg/dl. Para cada análisis, la concentración de analito de la muestra se determinó directamente a partir de la lectura de punto final de la segunda excitación, por tanto a los 30 segundos en relación con la Fig. 4A. Como puede verse en la divergencia entre las líneas, el efecto de hematocrito puede dar como resultado hasta el  $\pm 30\%$  de sesgo frente a la concentración de referencia determinada con un instrumento de referencia YSI en plasma.

Las corrientes de salida de las excitaciones primera y segunda se segmentaron. Las corrientes de salida de la primera excitación se dividieron en los siguientes segmentos:

Segmento 1 (denominado "0,9"): puntos de datos 1 a 3. Estos puntos de datos se midieron en el plazo de 0,9 segundos de la aplicación de la señal de entrada a la muestra, con un punto de dato medido a intervalos de 0,3 segundos. Este segmento incluía un total de 3 puntos de dato.

Segmento 2 (denominado "1,8"): puntos de datos 4 a 6. El punto de dato 1,8 representa el 6º punto de dato medido y es el último punto de dato incluido en este segmento. Por tanto, el segmento 2 incluye los puntos de datos registros tras el punto de dato registrado de 0,9 segundos (que se incluye en el segmento 1) hasta e incluyendo el punto de dato registrado a los 1,8 segundos desde la aplicación inicial de la señal de entrada a la muestra. Este segmento incluía un total de 3 puntos de dato.

Segmento 3 (denominado "2,7"): puntos de datos 7 a 9. Este segmento incluía un total de 3 puntos de dato.

Segmento 4 (denominado "3,6"): puntos de datos 10 a 12. Este segmento incluía un total de 3 puntos de dato.

Segmento 5 (denominado "4,8"): puntos de datos 13 a 16. Este segmento incluía 4 puntos de dato.

Segmento 6 (denominado "6"): puntos de datos 17 a 20. Este segmento incluía 4 puntos de dato.

Segmento 7 (denominado "7,2"): puntos de datos 21 a 24. Este segmento incluía 4 puntos de dato.

Segmento 8 (denominado "8,4"): puntos de datos 25 a 28. Este segmento incluía 4 puntos de dato.

Segmento 9 (denominado "9,9"): puntos de datos 30 a 33. Este segmento incluía 4 puntos de dato.

Se usó un intervalo de segmentación irregular para segmentar las señales de salida de las dos excitaciones de entrada. El intervalo de segmentación se inició a los 0,9 segundos (segmento 1 a segmento 4), aumentó hasta los 1,2 segundos (segmento 5 a segmento 8) y terminó con un intervalo de 1,5 segundos (segmento 9). A medida que la degradación en las corrientes de señal de salida se volvía menos profunda, se usó un intervalo de segmentación relativamente largo para proporcionar una mejor definición a los parámetros de SSP resultantes. Por tanto, se prefieren intervalos de segmentación que aumentan la definición entre los parámetros de SSP.

Como la primera excitación no se usa para determinar la concentración del analito en la muestra, la segunda excitación se segmentó y se procesó de manera similar a una señal de salida continua tal como se describió previamente. Las corrientes de salida de la segunda excitación se dividieron de manera similar en los siguientes segmentos: 20,9, 21,8, 22,7, 23,6, 24,8, 26, 27,2, 28,4 y 29,9. Se usaron los mismos intervalos de segmentación irregulares para segregar las corrientes de salida de la segunda excitación.

Los segmentos de señal de salida se procesaron entonces para proporcionar parámetros de SSP. Se usó el método diferencial normalizado para procesar los segmentos de señal de salida para dar parámetros de SSP obteniendo el diferencial entre el primer y el último punto de dato (valor de corriente) para cada segmento, seguido de normalización con la lectura de punto final de la señal de salida continua medida a los 29,9 segundos. La Fig. 4C representa gráficamente los diferenciales de cada segmento de señal de salida normalizado mediante la lectura de punto final de la segunda excitación. Por ejemplo, el segmento "9,9" se determinó con  $(i_{9sec} - i_{9,9sec})/i_{29,9sec}$  y el segmento "20,9" se determinó con  $(i_{20,3sec} - i_{20,9sec})/i_{29,9sec}$ .

La Fig. 4D representa gráficamente los diferenciales de cada segmento de señal de salida normalizados mediante la lectura de punto final de la excitación de la que se registraron los valores de segmento. Por ejemplo, usando diferenciales normalizados para segmento, el segmento "9,9<sub>snd</sub>" =  $(i_{9sec} - i_{9,9sec})/i_{9,9sec}$ , donde el segundo valor de corriente de 9,9 es el último valor de corriente registrado de la primera excitación de entrada, y el segmento "20,9<sub>snd</sub>" =  $(i_{20,3sec} - i_{20,9sec})/i_{29,9sec}$ , donde el segundo valor de corriente de 29,9 es el último valor de corriente registrado de la segunda excitación de entrada.

La Fig. 4E representa gráficamente los diferenciales basados en el tiempo de cada segmento de señal de salida normalizados mediante la lectura de punto final de la excitación de la que se registraron los valores de segmento. Por ejemplo, el diferencial normalizado basado en el tiempo puede representarse mediante "9,9<sub>td</sub>" =  $(i_{9sec} - i_{9,9sec})/(9s)$

- 9,9s)/i<sub>9,9sec</sub> y "20,9<sub>tnd</sub>" = (i<sub>20,3sec</sub> - i<sub>20,9sec</sub>)/(20,3s - 20,9s)/i<sub>29,9sec</sub>. Estos son gradientes de tiempo (corrientes divididas entre el tiempo) dentro de cada segmento con normalización mediante la lectura de punto final de segmento. Pueden usarse otros métodos para procesar los segmentos de señal de salida.

5 Una vez procesados para dar parámetros de SSP, múltiples parámetros de SSP, parámetros de error y valores que representan la concentración sin compensar de analito de la muestra pueden considerarse como términos para su inclusión potencial en la función de índice compleja, que servía como la función de SSP. La tabla 4, a continuación, lista los coeficientes de ponderación seleccionados en vista de la(s) prueba(s) de exclusión de una regresión multivariable de parámetros de SSP, parámetros de error y la concentración de glucosa sin compensar determinada a partir de corriente de punto final 2 de la segunda excitación, tal como se representa en la Fig. 4A. Se usó el software MINITAB versión 14 con la opción de regresión multivariante de combinaciones lineales de múltiples variables elegida para realizar la regresión multivariable. Pueden usarse otras opciones de análisis estadístico o regresión para determinar los coeficientes de ponderación para los términos.

15 Tabla 4 - Resultados de una regresión multivariable de dos excitaciones.

Términos	Coefficientes de ponderación
6	0,64347
8,4	0,9601
20,9	42,281
21,8	-170,670
23,6	-8,0624
28,4	80,595
G	0,0028633
R2/1	12,143
R2	8,825
0,9*G	-0,0009523
20,9*G	0,016148
21,8*G	-0,067240
27,2*G	-0,039550
R2/1*G	-0,0043275
20,9*R2/1	-64,138
21,8*R2/1	271,09
28,4*R2/1	-116,44

La función compleja de índice resultante que servía como la función de SSP puede representarse tal como sigue:

$$\begin{aligned} \text{Función SSP} = & -12.384 + 0.64347*6' + 0.9601*8.4' + 42.281*10.8' - 170.67*11.7' - 8.0624*13.5' \\ & + 80.595*18.3' + 0.002863*G' + 12.143*R2/1' + 8.825*R2' - 0.0009523*0.9*G' + \\ & 0.016148*20.9*G' - 0.06724*21.8*G' - 0.03955*28.2*G' - 0.0043275*R2/1*G' - \\ & 64.138*20.9*R2/1' + 271.09*21.8*R2/1' - 116.44*28.4*R2/1' \end{aligned}$$

20 donde G es la concentración de glucosa sin compensar de la muestra, R2/1 es la lectura de punto final de la salida de la segunda excitación con respecto a la lectura de punto final de la salida de la primera excitación, y R2 es la lectura de punto final de la salida de la segunda excitación con respecto a la lectura inicial de la salida de la segunda excitación. La función de SSP generará un valor de todos los parámetros dentro de la función, que representa el error total de sistema en forma de  $\frac{\Delta}{S/S}$ . Por tanto,  $G_{comp} = \frac{(i_{raw} - Int)}{[(S_{cal} * (1 + SSP))]}$  como valor de glucosa compensado para hematocrito, donde  $i_{raw}$  es el valor de señal de salida usado para determinar la concentración de analito de la muestra y Int puede ser 0.

30 La Fig. 4F compara el error relativo total ( $\frac{\Delta}{G/G}$ ) de las concentraciones de analito sin compensar y compensadas mediante la función de SSP determinadas a partir de múltiples muestras de sangre que incluyen desde el 20% hasta el 60% (volumen/volumen) de hematocrito y concentraciones de glucosa de desde aproximadamente 50 hasta 700 mg/dl a aproximadamente 25°C. Tal como se muestra en la figura, se proporcionaba una reducción en el error relativo de aproximadamente el 50% cuando la función de SSP proporcionaba compensación primaria. Preferiblemente, la función de SSP proporciona una determinada concentración de analito con el 30% menos, más preferiblemente el 40% menos e incluso más preferiblemente el 50% menos, de error relativo que la compensación de analito sin compensar determinada a partir de la señal de salida y la función de conversión.

La Fig. 5A ilustra las señales de entrada aplicadas al sensor de prueba para un análisis amperométrico controlado electroquímico, en el que seis excitaciones relativamente cortas están separadas por cinco relajaciones de duración variable. Además de las seis excitaciones aplicadas a los electrodos de trabajo y contraelectrodos, una segunda señal de entrada se aplica a un electrodo adicional para generar una señal de salida secundaria. La señal de entrada se aplicó al electrodo adicional tras completar la señal de entrada analítica aplicada entre los electrodos de trabajo y contraelectrodos, pero puede aplicarse en otros tiempos. La señal de entrada aplicada al electrodo adicional incluía un séptimo pulso de voltaje superior. Las líneas continuas describen los potenciales de entrada sustancialmente constantes, mientras que los puntos superpuestos indican los tiempos que tardan las mediciones de corriente. Esta señal de entrada se aplicó a múltiples sensores de prueba usados para determinar la concentración de glucosa de sangre de múltiples estudios clínicos internos. Un análisis de este tipo puede realizarse en una muestra de sangre usando un dispositivo de medición y un sensor de prueba.

Las excitaciones de la señal de entrada analítica de la Fig. 5A incluían anchuras de pulso de aproximadamente 0,2, aproximadamente 0,4 y aproximadamente 0,5 segundos. Aunque pueden usarse otras anchuras de pulso, se prefieren anchuras de pulso de desde aproximadamente 0,1 hasta aproximadamente 0,5 segundos. Anchuras de pulso mayores de 2 segundos son menos preferidas. Las excitaciones analíticas están separadas por relajaciones de aproximadamente 0,5 y aproximadamente 1 segundo y se proporcionaron mediante circuitos abiertos. Aunque pueden usarse otras anchuras de relajación, se prefieren anchuras de relajación de desde aproximadamente 0,3 hasta aproximadamente 1,5 segundos. La anchura de relajación directamente anterior a la excitación que incluye la medición de corriente a partir de la que se determina la concentración del analito es preferiblemente menor de 1,5 segundos. Se prefieren menos anchuras de relajación mayores de 5 segundos. Además de circuitos abiertos, pueden proporcionarse relajaciones mediante otros métodos que no aplican un potencial que provoca de manera apreciable que el analito y/o el mediador experimenten una reacción redox electroquímica. Preferiblemente, la aplicación de la señal de entrada analítica y la medición de las corrientes de salida asociadas de la muestra se completa en siete segundos o menos.

Una señal de salida secundaria en forma de una corriente de un electrodo adicional puede considerarse un parámetro de error que describe el contenido en hematocrito de una muestra de sangre. El contenido en hematocrito de la muestra puede considerarse un parámetro de error, porque un error en los valores de concentración puede surgir de realizar un análisis en un contenido de hematocrito distinto de aquel en el 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.

La Fig. 5B ilustra los valores de corriente de salida registrados a partir de las seis excitaciones amperométricas y la señal de salida secundaria. Se determinaron parámetros de SSP a partir de estas señales de salida normalizando el diferencial de cada señal segmentada mediante la corriente  $i_{5,4}$ , que se usa para representar la lectura de punto final del análisis. La corriente de  $i_{5,4}$  se usó para representar la lectura de punto final, como los múltiples valores de corriente registrados, describiendo esta lectura de corriente de la mejor manera la concentración de analito de la muestra. Aunque puede seleccionarse otro valor como lectura de punto final para la normalización, preferiblemente la lectura de punto final usada para la normalización es la que está correlacionada de la mejor manera con la concentración de analito subyacente de la muestra.

Las corrientes de salida de las excitaciones individuales se segmentaron y se convirtieron en parámetros de SSP tal como sigue:  $d12 = (i_{1,1}-i_{1,2})/i_{5,4}$ ,  $d13 = (i_{1,2}-i_{1,3})/i_{5,4}$ ,  $d14 = (i_{1,3}-i_{1,4})/i_{5,4}$ ,  $d15 = (i_{1,4}-i_{1,5})/i_{5,4}$ , ... Las corrientes de salida de la señal de salida secundaria se normalizaron mediante  $i_{7,4}$ . Los parámetros de SSP determinados a partir de la Fig. 5B fueron d12, d13, d14, d15, d22, d32, d33, d34, d42, d43, d44, d52, d53, d54, d62, d63, d64, d72, d73, d74. Pueden usarse otros parámetros de SSP.

El error residual restante (RRE) presente tras la compensación mediante las funciones primera y la primera residual puede representarse generalmente mediante:  $dG/G_1 = (G_{comp1} - G_{ref})/G_{ref}$ . Una vez procesados para dar parámetros de SSP, los múltiples parámetros de SSP, términos cruzados de los parámetros de SSP, y valores que representan la concentración sin compensar de analito de la muestra pueden considerarse como términos para su inclusión potencial en la función de índice compleja, que servía como la función de SSP. La tabla 5, a continuación, enumera los coeficientes de ponderación seleccionados en vista de la prueba/las pruebas de exclusión que resultan de una regresión multivariable. Se usó el software MINITAB versión 14 con la opción regresión multivariante de combinaciones lineales de múltiples variables opción elegida para realizar la regresión multivariable. Pueden usarse otras opciones de análisis estadístico o regresión puede usarse para determinar los coeficientes de ponderación para los términos.

Tabla 5 - Resultados de regresión multivariable de excitación múltiple.

Términos	Coefficientes de ponderación
Temp	0,011077
d12	0,11892
d22	-0,19642

d33	-14,314
d34	18,401
d42	0,30470
d63	4,8410
d73	2,5512
d15G	-0,0021700
d64G	-0,0068789
d72G	0,009718
7d13	-0,00030004
7d33	0,0074282
7d34	-0,009218
7d53	-0,0018402
d22d54G	0,049078
d62d72G	-0,014893
7d22G	-0,00000218

La función compleja de índice resultante que servía como la función de SSP puede representarse tal como sigue:

$$\begin{aligned} \text{Función SSP} = & -0.31619 - 0.111077 * T + 0.1189 * d12 - 0.1964 * d22 - 14.31 * d33 + 18.4 * d34 + 0.3047 \\ & * d42 + 4.841 * d63 + 2.551 * d73 - 0.00217 * D15G - 0.006879 * d64G + \\ & .009718 * d72G - 0.0003 * 7d13 + 0.007428 * 7d33 - 0.009218 * 7d34 - \\ & .00184 * 7d53 + 0.04908 * d22d54G - 0.01489 * d62d72G - 2.18e-6 * 7d22G \end{aligned}$$

5 donde G es la concentración de glucosa sin compensar de la muestra, T es la temperatura, 7d13 es un ejemplo de un término cruzado formado por la lectura de punto final de séptimos tiempos de pulso d13, y d22d54G es un ejemplo de un término cruzado formado multiplicando d22, d54 y G.

10 Se realizaron análisis usando cuatro lotes de fabricación diferentes de sensores de prueba para realizar aproximadamente 158 análisis. Aproximadamente 79 de estos análisis eran de pruebas de HCP, mientras que los aproximadamente 79 restantes procedían de autodiagnóstico de los usuarios. Los sensores de prueba de biosensor varían de lote a lote en su capacidad para producir de manera reproducible la misma señal de salida en respuesta a la misma señal de entrada y concentración de analito de muestra. Aunque es preferible equipar el dispositivo de medición con una única correlación de referencia para la función de conversión, hacer esto limita la varianza de fabricación que puede producirse entre lotes diferentes de sensores de prueba.

15 La Fig. 6A es un gráfico de correlación que compara el error total con el error predicho de las concentraciones de analito determinadas usando solo la función primaria. La Fig. 6B es un gráfico de correlación que compara el error total con el error predicho de las concentraciones de analito determinadas usando las funciones primera y primera residual. La Fig. 6C es un gráfico de correlación que compara el error total con el error predicho de las concentraciones de analito determinadas usando las funciones primaria, primera residual y de SSP.

20 Se observaron mejoras progresivas en el rendimiento de medición a partir de la primera función residual y la función de SSP en relación con función primaria compensación sola. Este era especialmente el caso para los puntos de dato dispersados. La mejora puede verse en la reducción progresiva de la desviación estándar de sesgo porcentual término S (valor de DE, 0,0518, 0,0423, 0,0314) con respecto a la línea de regresión del error total (dG/G), o el aumento de los valores de coeficiente de correlación R<sup>2</sup> (71,7%, 81,1% y 89,6%).

25 Por tanto, la concentración de analito compensada puede determinarse generalmente con la relación (concentración determinada a partir de la compensación primaria y primera residual)/(1 + función de SSP). La Fig. 6D y la Fig. 6E comparan los resultados de compensación de la compensación primaria + primera residual y adicional con la función de SSP. En la Fig. 6D, el sesgo en se expresa en tanto por ciento puro, es decir, %-sesgo = 100% \* (G<sub>final</sub> - G<sub>ref</sub>) / G<sub>ref</sub> con límite expandido ±100% \* (10/G<sub>ref</sub>) tras 100 mg/dl. En la Fig. 6E, el %-sesgo se expresa como por ciento puro para G ≥ 100 mg/dl, y sesgo (G<sub>final</sub> - G<sub>ref</sub>) para G < 100 mg/dl con un límite fijado del ±10%. Estas dos expresiones son equivalentes, pero la Fig. 6D muestra más fácilmente la mejora en el rendimiento de medición en la región con bajo contenido en glucosa con la adición de función de compensación de SSP.

30 La Fig. 7A representa la señal de entrada aplicada a los electrodos de trabajo y contraelectrodos de un sensor de prueba para un análisis voltamétrico controlado y amperométrico controlado combinado electroquímico. La señal de entrada incluía dos excitaciones amperométricas seguido de cinco excitaciones voltamétricas. Las excitaciones estaban separadas por seis relajaciones de duración variable. Las líneas discontinuas representan la señal de

5 entrada y muestran que las excitaciones amperométricas se aplicaron a un voltaje/potencial sustancialmente constante, mientras que las excitaciones voltamétricas son de forma triangular, teniendo así un potencial que cambia con el tiempo. En este ejemplo, la tasa de barrido de voltaje era de 0,5 V/segundo para las excitaciones voltamétricas, aunque pueden usarse otras tasas de barrido. Las corrientes de salida medidas de la muestra para cada excitación en microamperios (uA) se representan mediante líneas sólidas correspondientes. Se registraron valores de corriente de salida aproximadamente cada 10 milisegundos para cada excitación voltamétrica. Aunque las excitaciones amperométricas produjeron una degradación continua, las excitaciones voltamétricas proporcionaron una degradación en dos etapas con respecto al tiempo de la parte delantera y trasera de cada excitación voltamétrica. Un análisis de este tipo puede realizarse en una muestra de sangre usando un dispositivo de medición y un sensor de prueba.

15 Las excitaciones amperométricas de la señal de entrada de la Fig. 7A tienen anchuras de pulso de aproximadamente 0,5 y 0,25 segundos. Las excitaciones voltamétricas de la señal de entrada analítica incluían anchuras de pulso de aproximadamente 0,4 segundos. Aunque pueden usarse otras anchuras de pulso, se prefieren anchuras de pulso de desde aproximadamente 0,1 hasta aproximadamente 0,5 segundos. Se prefieren menos anchuras de pulso mayores de 2 segundos. Preferiblemente, el intervalo de escaneo de la excitación voltamétrica a partir de la que se determina la concentración de analito de la muestra está dentro del intervalo de meseta de la especie medible, de modo que el redox de reacción electroquímica de la especie medible está limitado sustancialmente por difusión.

20 Las excitaciones analíticas voltamétricas estaban separadas por relajaciones de aproximadamente 1 segundo y se proporcionaban mediante circuitos abiertos. Aunque pueden usarse otras anchuras de relajación, se prefieren anchuras de relajación desde aproximadamente 0,3 hasta aproximadamente 1,5 segundos. La anchura de relajación que precede directamente a la excitación que incluye la medición de corriente a partir de la que se determinó la concentración del analito es preferiblemente menor de 1,5 segundos. Se prefieren menos las anchuras de relajación de más de 3 segundos. Además de circuitos abiertos, pueden proporcionarse relajaciones mediante otros métodos que no aplican un potencial que provoque de manera apreciable que el analito y/o el mediador experimenten una reacción redox electroquímica durante la relajación. Preferiblemente, la aplicación de la señal de entrada analítica y la medición de las corrientes de salida asociadas de la muestra se completa en ocho segundos o menos.

30 La Fig. 7B muestra las corrientes obtenidas para múltiples análisis de la tercera excitación voltamétrica de la señal de entrada de siete excitaciones que tiene dos excitaciones amperométricas y cinco excitaciones voltamétricas. El análisis se realizó sobre muestras de sangre incluyendo aproximadamente 80 mg/dl de glucosa como analito y el 25%, el 40% el o 55% hematocrito de volumen. La tabla 6, a continuación, muestra el tiempo desde la aplicación de la señal de entrada hasta la muestra y el tiempo dentro del pulso para el valor de corriente de señal de salida registrado a partir de la tercera excitación voltamétrica.

Tabla 6 - Valores de corriente medidos para la señal de salida

Tiempo desde la aplicación de señal de entrada, s	Tiempo dentro de un pulso, s	Corriente medida, uA.
4,81	0,01	10,05638
4,86	0,06	5,94202
4,91	0,11	4,706399
5	0,2	3,766113
5,01	0,21	3,57111
5,11	0,31	2,729612
5,2	0,4	2,208661

40 La Fig. 7C muestra las corrientes obtenidas de la tercera excitación voltamétrica cuando las muestras de sangre incluían aproximadamente 400 mg/dl de glucosa. Como puede verse en la figura, el contenido en hematocrito de la muestra tenía un mayor efecto sobre las corrientes de salida para las muestras de sangre de concentración de glucosa mayor.

45 La Fig. 7D representa cómo las corrientes de salida de la tercera excitación voltamétrica se segmentaron para proporcionar tres segmentos de señal de salida "4,8", "4,85" y "5" a partir de la excitación. Los segmentos se marcaron con el tiempo tras el inicio de la señal de entrada correspondiente al primer valor de corriente de cada segmento.

50 En este ejemplo, las corrientes de salida de las cinco excitaciones voltamétricas controladas se segmentaron en dos segmentos para la parte delantera de la excitación y en un segmento para la parte inversa de la excitación. Por tanto, se determinaron tres parámetros de SSP de cada excitación voltamétrica controlada. Pueden calcularse parámetros de SSP adicionales de una o más de las excitaciones para las partes o bien delantera o bien inversa de la excitación.

55

Entonces se determinaron los parámetros de SSP a partir de las corrientes de salida de la tercera excitación voltamétrica. Aunque pueden usarse otros métodos de determinación de parámetros de SSP, se usaron cada uno de los métodos descritos previamente para proporcionar tres parámetros de SSP “4,8”, “4,85” y “5” para la tercera excitación voltamétrica como en la tabla 7, a continuación.

5

Tabla 7 - Determinación de parámetros SSP

Par. de SSP	Prom.	Relación	Dif.	Dif. nml	DT	DnT	K de degradación	R de degradación
“4,8”	7,9992	0,5908	4,114	1,862	82,287	37,256	0,293	0,006
“4,85”	4,8540	0,6338	2,175	0,985	43,518	7,036	0,378	0,039
“5”	2,8898	0,6184	1,362	0,616	15,138	3,246	0,745	0,212

Para realizar la compensación, se determinaron parámetros de SSP a partir de los segmentos de las excitaciones voltamétricas restantes usando el método de generación de parámetros de SSP diferencia normalizado basado en el tiempo, normalizando el diferencial de cada señal segmentada mediante la corriente  $i_{5,2}$ , que representaba la lectura de punto final de la tercera excitación y se midió a los 5,2 segundos tras el inicio de la aplicación de la señal de entrada a la muestra. Para esta señal de entrada controlada, las señales de salida de cada excitación se normalizaron con la lectura de punto final de la excitación. Por tanto, se determinaron tres parámetros de SSP de cada una de las cinco excitaciones voltamétricas representadas en la Fig. 7A. Si el punto final de análisis se ha usado en oposición a cada punto final intermedio de las excitaciones para determinar los parámetros de SSP,  $i_8$  habría sido el valor de normalización.

10

15

Por tanto, se usó el método de generación de parámetros de SSP diferencial normalizado basado en el tiempo,  $[(i_t - i_{EP})/i_{EP}]$ , donde el valor de  $i_{EP}$  usado para normalización era la corriente de punto final de cada excitación. Las corrientes de salida de las excitaciones voltamétricas individuales se segmentaron y se convirtieron en parámetros de SSP tal como sigue: 4,8 =  $(i_{4,81} - i_{4,86}) / (4,86 - 4,81) / i_{5,2}$ , 4,85 =  $(i_{4,86} - i_5) / (5 - 4,86) / i_{5,2}$ , y 5 =  $(i_{5,01} - i_{5,2}) / (5,2 - 5,01) / i_{5,2}$ , como ejemplo. Este método general se aplicó a las corrientes de salida de las cinco excitaciones voltamétricas de la Fig. 7A para producir los parámetros de SSP como en la tabla 8, a continuación.

20

25 Tabla 8 - Parámetros de SSP de excitaciones voltamétricas controladas

Excitación voltamétrica	Parámetros de SSP
3	$“2,0” = (i_{2,01} - i_{2,06}) / (2,06 - 2,01) / i_{2,4}$ $“2,05” = (i_{2,06} - i_{2,2}) / (2,2 - 2,06) / i_{2,4}$ $“2,2” = (i_{2,21} - i_{2,4}) / (2,4 - 2,21) / i_{2,4}$
4	$“3,4” = (i_{3,41} - i_{3,46}) / (3,46 - 3,41) / i_{3,8}$ $“3,45” = (i_{3,46} - i_{3,6}) / (3,6 - 3,46) / i_{3,8}$ $“3,6” = (i_{3,61} - i_{3,8}) / (3,8 - 3,61) / i_{3,8}$
5	$“4,8” = (i_{4,81} - i_{4,86}) / (4,86 - 4,81) / i_{5,2}$ $“4,85” = (i_{4,86} - i_5) / (5 - 4,86) / i_{5,2}$ $“5” = (i_{5,01} - i_{5,2}) / (5,2 - 5,01) / i_{5,2}$
6	$“6,2” = (i_{6,21} - i_{6,26}) / (6,26 - 6,21) / i_{6,6}$ $“6,25” = (i_{6,26} - i_{6,4}) / (6,4 - 6,26) / i_{6,6}$ $“6,4” = (i_{6,41} - i_{6,6}) / (6,6 - 6,41) / i_{6,6}$
7	$“7,6” = (i_{7,61} - i_{7,66}) / (7,66 - 7,61) / i_8$ $“7,65” = (i_{7,66} - i_{7,8}) / (7,8 - 7,66) / i_8$ $“7,8” = (i_{7,81} - i_8) / (8 - 7,81) / i_8$

Una función de índice compleja determinada a partir de estos parámetros de SSP para proporcionar una función de SSP puede representarse tal como sigue:

$$\begin{aligned}
 \text{Función SSP} = & -1.4137 - 0.0059269 * '2.0' - 0.38649 * '2.05' + 1.605 * '2.2' - 2.3567 * '3.6' \\
 & + 2.1962 * '4.85' - 1.9223 * '6.25' + 0.87157 * '6.4' + 0.27137 * '7.65' - 0.00021187 * \\
 & '2G' - 0.0039181 * '2.2G' + 0.00026258 * '3.4G' + 0.0064633 * '3.45G' + \\
 & 0.0037505 * '3.6G' - 0.014191 * '4.85G' + 0.0078856 * '6.25G'
 \end{aligned}$$

30

donde G es la concentración de glucosa sin compensar de la muestra y “2,0”\*G es un ejemplo de un término cruzado formado por el producto del parámetro de SSP “2,0” y la concentración de glucosa sin compensar de la muestra.

35

La concentración de glucosa sin compensar de la muestra se determinó con la relación general  $G = (i_{5,2} - Int)/S_{cal}$ , donde  $i_{5,2}$  es el valor de corriente medido después de 5,2 segundos tras haber iniciado la señal de entrada de la tercera excitación voltamétrica controlada,  $Int$  es la ordenada en origen de una correlación de referencia, que puede ser 0, y  $S_{cal}$  es la correlación de referencia que relaciona corrientes de salida del dispositivo de medición con concentraciones de analito de muestra conocidas determinadas con un instrumento de referencia. En este ejemplo, la corriente de punto final de la tercera excitación voltamétrica se usó para determinar la concentración de analito de la muestra; sin embargo, también puede usarse una corriente intermedia desde dentro de una excitación para determinar la concentración de analito de la muestra. La tabla 9 a continuación muestra cómo se determinó una concentración de analito de muestra tanto a partir de una corriente intermedia a los 5,0 segundos y a partir de la corriente de punto final de 5,2 segundos de la tercera excitación voltamétrica. Las pendientes y las ordenadas en origen en la tabla 9 se predeterminaron a partir de regresiones de múltiples lecturas de corriente a múltiples niveles de glucosa.

Tabla 9 - Concentraciones de corriente intermedias y de punto final

YSI, mg/dl	$i_{5,0}$ , uA	$i_{5,2}$ , uA	$G_{5,0}$ , mg/dl	$G_{5,2}$ , mg/dl	%sesgo_5,0	%sesgo_5,2
79,2	1,71	1,14	83,81	80,01	5,8	1,0
170,5	3,61	2,61	170,29	172,18	-0,1	1,0
278,5	5,88	4,34	273,66	280,25	-1,7	0,6
452,0	9,90	7,12	457,29	455,06	1,2	0,7
PendienteRC	0,0219	0,0159				
Ordenada en origenRC	-0,1279	-0,1333				

Las concentraciones de analito de referencia para las muestras se determinaron con un instrumento de referencia YSI. Los valores de pendiente y de ordenada en origen para la correlación de referencia se determinaron previamente para una muestra de sangre que incluía una concentración de glucosa conocida de 175 mg/dl y un contenido de hematocrito del 40%. Los valores de corriente de salida registrados para las muestras a 5,0 segundos y a 5,2 segundos se usaron con la correlación de referencia para determinar las concentraciones de analito de muestra. Los sesgos porcentuales para las concentraciones de analito determinadas se determinaron en relación con las concentraciones de analito de referencia.

Aunque puede usarse compensación además de la función de SSP para señales de entrada voltamétricas controladas, en este ejemplo la función de SSP se usó para proporcionar compensación primaria generalmente de acuerdo con la Fig. 2B usando la relación general  $G_{comp} = G/(1 + \text{función de SSP})$ , donde  $G_{comp}$  es la concentración de analito compensada para parámetro de SSP de la muestra. O bien la concentración de analito  $G_{5,0}$  o bien la concentración de analito  $G_{5,2}$  determinadas a partir de la tabla 7 pueden compensarse de esta manera. Los métodos de compensación de SSP comentados previamente también pueden usarse con concentraciones de analito determinadas de estas maneras.

La Fig. 7E muestra las corrientes medidas a los 5,2 segundos de la tercera excitación voltamétrica controlada para muestras de sangre que incluyen aproximadamente 80 mg/dl, 170 mg/dl, 275 mg/dl o 450 mg/dl de glucosa con niveles de hematocrito del 25%, del 40% o del 55% en volumen. Como puede verse a partir del gráfico, hay una mayor divergencia con respecto a la línea 40% Hct mediante las muestras de Hct del 25% y el 55% a mayores concentraciones de glucosa. La concentración de glucosa de referencia de las muestras se determinó con un instrumento de referencia YSI en el laboratorio.

La Fig. 7F muestra las lecturas de glucosa obtenidas del dispositivo de medición con y sin compensación proporcionada por la función de SSP. La concentración de analito sin compensar ( $G$ ) de cada muestra se determinó con la relación general  $G = (i_{5,2} - Int)/S_{cal}$ , donde  $Int$  y  $S_{cal}$  son de una correlación de referencia determinada en el laboratorio con un instrumento de referencia YSI de múltiples análisis. La concentración de analito compensada ( $G_{comp}$ ) de cada muestra se determinó con la relación general  $G_{comp} = G/(1 + \text{función de SSP})$ . Como puede verse en la figura, las concentraciones de analito compensadas están agrupadas más estrechamente para las diferentes concentraciones de analito y volúmenes de Hct.

La Fig. 7G compara el error relativo entre las concentraciones de analito glucosa compensadas con SSP y sin compensar determinadas para las muestras de sangre. Incluso a una alta concentración de glucosa, las concentraciones de analito compensadas con SSP están cerca de la línea de error 0, especialmente en comparación con las concentraciones de analito determinadas sin compensar. La desviación estándar de sesgo porcentual para las concentraciones de analito sin compensar determinadas era del 13,5%, mientras que concentraciones de analito determinadas compensadas para la función de SSP eran del 5,9%. Por tanto, la función de compensación de SSP proporcionó una reducción de aproximadamente el 56% ( $13,5 - 5,9 / 13,5 * 100$ ) en error relativo en comparación con las concentraciones de analito determinadas sin compensación de SSP.

La Fig. 8 ilustra una representación esquemática de un sistema de biosensor 800 que determina una concentración de analito en una muestra de un fluido biológico. El sistema de biosensor 800 incluye un dispositivo de medición 802

y un sensor de prueba 804. El dispositivo de medición 802 puede implementarse en cualquier instrumento analítico, incluyendo un dispositivo de mesa, un dispositivo portátil o manual, o similares. El dispositivo de medición 802 y el sensor de prueba 804 pueden adaptarse para implementar un sistema de sensor electroquímico, un sistema de sensor óptico, una combinación de los mismos, o similares.

5 El sistema de biosensor 800 determina la concentración de analito de la muestra a partir de un método de compensación de error que incluye al menos una función de conversión, al menos una función de SSP y la señal de salida. El método de compensación de error puede mejorar el rendimiento de medición del sistema de biosensor 800 determinando la concentración de analito de la muestra. El sistema de biosensor 800 puede utilizarse para  
10 determinar concentraciones de analito, incluyendo las de glucosa, ácido úrico, lactato, colesterol, bilirrubina, y similares. Aunque se muestra una configuración particular, el sistema de biosensor 800 puede tener otras configuraciones, incluyendo aquellas con componentes adicionales.

15 El sensor de prueba 804 tiene una base 806 que forma un depósito 808 y un canal 810 con una abertura 812. El depósito 808 y el canal 810 pueden cubrirse con una tapa con un orificio de ventilación. El depósito 808 define un volumen parcialmente encerrado. El depósito 808 puede contener una composición que ayuda a retener una muestra líquida tal como polímeros hinchables en agua o matrices poliméricas porosas. Pueden depositarse reactivos en el depósito 808 y/o el canal 810. 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  
20 sensor de prueba 804 puede tener otras configuraciones.

En un sistema de sensor óptico, la interfaz de muestra 814 tiene un portal óptico o abertura para ver la muestra. El portal óptico puede cubrirse mediante un material esencialmente transparente. La interfaz de muestra 814 puede tener portales ópticos en lados opuestos del depósito 808.

25 En un sistema electroquímico, la interfaz de muestra 814 tiene conductores conectados a un electrodo de trabajo 832 y un contraelectrodo 834 a partir de los que puede medirse la señal de salida analítica. La interfaz de muestra 814 también puede incluir conductores conectados a uno o más electrodos adicionales 836 a partir de los que pueden medirse señales de salida secundarias. Los electrodos pueden estar sustancialmente en el mismo plano o en más de un plano. Los electrodos pueden disponerse sobre una superficie de la base 806 que forma el depósito 808. Los electrodos pueden extenderse al interior de o adentrarse en el depósito 808. Una capa dieléctrica puede cubrir parcialmente los conductores y/o los electrodos. La interfaz de muestra 814 puede tener otros electrodos y conductores.

30 El dispositivo de medición 802 incluye un conjunto de circuitos eléctricos 816 conectado a una interfaz de sensor 818 y a una pantalla opcional 820. El conjunto de circuitos eléctricos 816 incluye un procesador 822 conectado a un generador de señales 824, un sensor de temperatura opcional 826 y un medio de almacenamiento 828.

35 El generador de señales 824 proporciona una señal de entrada eléctrica a la interfaz de sensor 818 en respuesta al procesador 822. En sistemas ópticos, la señal de entrada eléctrica puede usarse para hacer funcionar o controlar el detector y la fuente de luz en la interfaz de sensor 818. En sistemas electroquímicos, la señal de entrada eléctrica puede transmitirse mediante la interfaz de sensor 818 a la interfaz de muestra 814 para aplicar la señal de entrada eléctrica a la muestra del 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 de manera continua o como múltiples excitaciones, secuencias o ciclos. El generador de señales 824 también puede registrar una señal de salida a partir de la interfaz de sensor como un generador-registrador.

40 El sensor de temperatura opcional 826 determina la temperatura de la muestra en el depósito del sensor de prueba 804. La temperatura de la muestra puede medirse, calcularse a partir de la señal de salida, o presuponerse que es igual o similar a una medición de la temperatura ambiental o 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 usarse otras técnicas para determinar la temperatura de la muestra.

45 El medio de almacenamiento 828 puede ser una memoria magnética, óptica o de semiconductor, otro dispositivo de almacenamiento, o similares. El medio de almacenamiento 828 puede ser un dispositivo de memoria fijo, un dispositivo de memoria retirable, tal como una tarjeta de memoria, accederse de manera remota, o similares.

50 El procesador 822 implementa el análisis de analito y el tratamiento de datos usando código de software legible por ordenador y datos almacenados en el medio de almacenamiento 828. El procesador 822 puede iniciar el análisis de analito en respuesta a la presencia del sensor de prueba 804 en la interfaz de sensor 818, la aplicación de una muestra al sensor de prueba 804, en respuesta a la entrada de usuario, o similares. El procesador 822 dirige el generador de señales 824 para proporcionar la señal de entrada eléctrica a la interfaz de sensor 818. El procesador 822 recibe la temperatura de la muestra del sensor de temperatura 826. El procesador 822 recibe la señal de salida a partir de la interfaz de sensor 818. La señal de salida se genera en respuesta a la reacción del analito en la muestra. La señal de salida puede generarse usando un sistema óptico, un sistema electroquímico, o similares. El  
55  
60  
65

procesador 822 determina concentraciones de analito a partir de señales de salida usando un método de compensación que incluye una función de conversión y al menos una función de SSP tal como se comentó previamente. Una vez que se determinan los segmentos deseados para el sistema de biosensor, pueden implementarse como la rutina de segmentación en el dispositivo de medición. El procesador 822 selecciona que valores de la señal de salida son para procesar para dos o más segmentos para el procesamiento de parámetros de SSP basándose en una rutina de segmentación predeterminada almacenada en el medio de almacenamiento 828. Los resultados del análisis de analito pueden emitirse a la pantalla 820, un receptor remoto (no mostrado), y/o puede almacenarse en el medio de almacenamiento 828.

La correlación de referencia entre concentraciones de analito de referencia y señales de salida del dispositivo de medición 802 y otras correlaciones, tales como funciones de índice, pueden representarse gráficamente, matemáticamente, una combinación de los mismos, o similar. Las ecuaciones de correlación pueden representarse mediante una tabla de números de programa (PNA), otra tabla de consulta, o similares, que se almacena en el medio de almacenamiento 828. Las constantes y los coeficientes de ponderación también pueden almacenarse en el medio de almacenamiento 828.

También pueden proporcionarse instrucciones relativas a la implementación del análisis de analito mediante el código de software legible por ordenador almacenado en el medio de almacenamiento 828. El código puede ser código de objeto 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, incluyendo la determinación de tasas de degradación, constantes K, relaciones, funciones, y similares en el procesador 822.

En sistemas electroquímicos, la interfaz de sensor 818 tiene contactos que conectan o se comunican eléctricamente con los conductores en la interfaz de muestra 814 del sensor de prueba 804. La interfaz de sensor 818 transmite la señal de entrada eléctrica desde el generador de señales 824 a través de los contactos a los conectores en la interfaz de muestra 814. La interfaz de sensor 818 también transmite la señal de salida desde la muestra a través de los contactos al procesador 822 y/o generador de señales 824.

En los sistemas ópticos de absorción de luz y generados por luz, la interfaz de sensor 818 incluye un detector que recoge y mide la luz. El detector recibe luz del sensor líquido a través del portal óptico en la interfaz de muestra 814. En un sistema óptico de absorción de luz, la interfaz de sensor 818 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 la absorción mediante un producto de reacción. La interfaz de sensor 818 dirige un haz incidente desde la fuente de luz a través del portal óptico en la interfaz de muestra 814. El detector puede estar situado en ángulo tal como 45° con respecto al portal óptico para recibir la luz reflejada de vuelta desde la muestra. El detector puede situarse adyacente a un portal óptico en el otro lado de la muestra de la fuente de luz para recibir luz transmitida a través de la muestra. El detector puede estar situado en otra ubicación para recibir luz reflejada y/o transmitida.

La pantalla de visualización opcional 820 puede ser analógica o digital. La pantalla de visualización 820 puede incluir un LCD, un LED, un OLED, un fluorescente de vacío, u otra pantalla de visualización adaptada para mostrar una lectura numérica. Pueden usarse otras tecnologías de presentación visual. La pantalla de visualización 820 se comunica eléctricamente con el procesador 822. La pantalla de visualización 820 puede ser independiente del dispositivo de medición 802, tal como cuando en comunicación inalámbrica con el procesador 822. Alternativamente, la pantalla de visualización 820 puede eliminarse del dispositivo de medición 802, tal como cuando el dispositivo de medición 802 se comunica eléctricamente con un dispositivo informático remoto, una bomba de dosificación de medicación, y similares.

En uso, una muestra líquida para su análisis se transfiere al depósito 808 introduciendo el líquido en la abertura 812. La muestra líquida fluye a través del canal 810, llenando el depósito 808 mientras expulsa el aire contenido previamente. La muestra líquida reacciona químicamente con los reactivos depositados en el canal 810 y/o el depósito 808.

El sensor de prueba 802 está dispuesto en relación con el dispositivo de medición 802, de modo que la interfaz de muestra 814 está en comunicación eléctrica y/u óptica con la interfaz de sensor 818. La comunicación eléctrica incluye la transferencia de señales de entrada y/o salida entre contactos en la interfaz de sensor 818 y conductores en la interfaz de muestra 814. La comunicación óptica incluye la transferencia de luz entre un portal óptico en la interfaz de muestra 814 y un detector en la interfaz de sensor 818. La comunicación óptica también incluye la transferencia de luz entre un portal óptico en la interfaz de muestra 814 y una fuente de luz en la interfaz de sensor 818.

El procesador 822 dirige el generador de señales 824 para proporcionar una señal de entrada a la interfaz de sensor 818. En un sistema óptico, la interfaz de sensor 818 hace funcionar el detector y la fuente de luz en respuesta a la señal de entrada. En un sistema electroquímico, la interfaz de sensor 818 proporciona la señal de entrada a la muestra a través de la interfaz de muestra 814. El procesador 822 recibe la señal de salida generada en respuesta a la reacción redox del analito en la muestra tal como se comentó previamente.

El procesador 822 determina la concentración de analito de la muestra a partir de las señales de salida usando un sistema de compensación que incluye una función de conversión y al menos una función de SSP. El procesador 822 también puede implementar funciones primarias y/o residuales en el sistema de compensación. También pueden implementarse otras compensaciones y funciones mediante el procesador 822.

5

**REIVINDICACIONES**

- 1.- Un método para determinar una concentración de analito en una muestra, que comprende:
- 5 aplicar una señal de entrada a una muestra que incluye un analito;
- generar una señal de salida en respuesta a una concentración del analito en la muestra y la señal de entrada (110) y proporcionar un valor de salida sin compensar (205);
- 10 determinar un valor compensado del valor de salida sin compensar (205) en respuesta a una función de conversión (210), una función primaria (220), una función residual (230) y una función de procesamiento de señales segmentadas (250); y
- 15 determinar la concentración de analito en la muestra con el valor compensado (260).
- 2.- El método según la reivindicación 1, en el que la función de conversión proporciona un error total que se compensa mediante la función primaria.
- 3.- El método según la reivindicación 1, en el que la función primaria proporciona un error residual inicial que se compensa mediante la función residual.
- 20 4.- El método según la reivindicación 1, en el que la función residual proporciona un error residual restante que se compensa mediante la función de procesamiento de señales segmentadas.
- 25 5.- El método según la reivindicación 4, en el que la función residual responde a un error de autodiagnóstico de los usuarios.
- 6.- El método según la reivindicación 1, en el que la función de procesamiento de señales segmentadas compensa el valor de salida sin compensar tras la compensación mediante la función de conversión, la función primaria y la función residual.
- 30 7.- El método según la reivindicación 1, en el que la función de conversión, la función primaria, la función residual y la función de procesamiento de señales segmentadas se implementan como cuatro ecuaciones matemáticas independientes.
- 35 8.- El método según la reivindicación 1, en el que la función de conversión, la función primaria, la función residual y la función de procesamiento de señales segmentadas se implementan como una única ecuación matemática.
- 9.- El método según la reivindicación 1, en el que la función primaria está en forma de una función de índice compleja que implementa una compensación basada en la pendiente.
- 40 10.- El método según la reivindicación 1, en el que la función de procesamiento de señales segmentadas compensa un error no aleatorio del valor de salida sin compensar, siendo el error no aleatorio el error de un entorno no controlado que permanece tras la compensación del valor de salida sin compensar mediante la función de conversión, la función primaria y la función residual.
- 45 11.- El método según la reivindicación 1, que comprende además ajustar la compensación proporcionada por la función primaria en relación con la compensación proporcionada por la función residual.
- 50 12.- El método según la reivindicación 1, que comprende además ajustar la compensación proporcionada por la función residual en relación con la compensación proporcionada por la función de procesamiento de señales segmentadas.
- 55 13.- El método según la reivindicación 1, en el que una o más de la función residual y la función de procesamiento de señales segmentadas incluyen coeficientes de ponderación de función seleccionados en función de uno o más de temperatura y hematocrito para variar las contribuciones de compensación de al menos una de la función residual y la función de procesamiento de señales segmentadas.
- 60 14.- El método según la reivindicación 1, en el que la función primaria incluye un coeficiente de ponderación de función que está predeterminado y almacenado en un dispositivo de medición en forma de una tabla.
- 15.- Un sistema de biosensor (800), para determinar una concentración de analito en una muestra, comprendiendo el sistema de biosensor (800):
- 65 un sensor de prueba (804) que tiene una interfaz de muestra (814) en comunicación eléctrica u óptica con un depósito (808) formado por el sensor de prueba (804); y

- 5 un dispositivo de medición (802) que tiene un procesador (822) conectado a una interfaz de sensor (818) a través de un generador de señales (824), teniendo la interfaz de sensor (818) comunicación eléctrica u óptica con la interfaz de muestra (814), teniendo el procesador (822) comunicación eléctrica con un medio de almacenamiento (828) y estando configurado para instruir al generador de señales (824) para aplicar una señal de entrada eléctrica u óptica a la interfaz de sensor (818, 110),
- 10 determinar una señal de salida en respuesta a la señal de entrada y la concentración del analito en la muestra a partir de la interfaz de sensor (818, 120),
- 15 proporcionar un valor salida sin compensar (205),
- 15 compensar al menos el 50% de un error total (215) en el valor de salida sin compensar (205) con una función primaria (220),
- 20 tras compensar al menos el 50% del error total (215), compensar un error residual inicial (225) en el valor de salida sin compensar (205) con una función residual (230),
- 20 tras compensar el error residual inicial (225), compensar un error residual restante (235) del valor de salida sin compensar (205) con una función de procesamiento de señales segmentadas (250),
- 25 determinar un valor compensado (260) basándose en las compensaciones con la función primaria (220), la función residual (230) y la función de procesamiento de señales segmentadas (250), y
- 25 basándose en el valor compensado (260), determinar una concentración de analito (260) del valor de salida sin compensar (250) en la muestra.

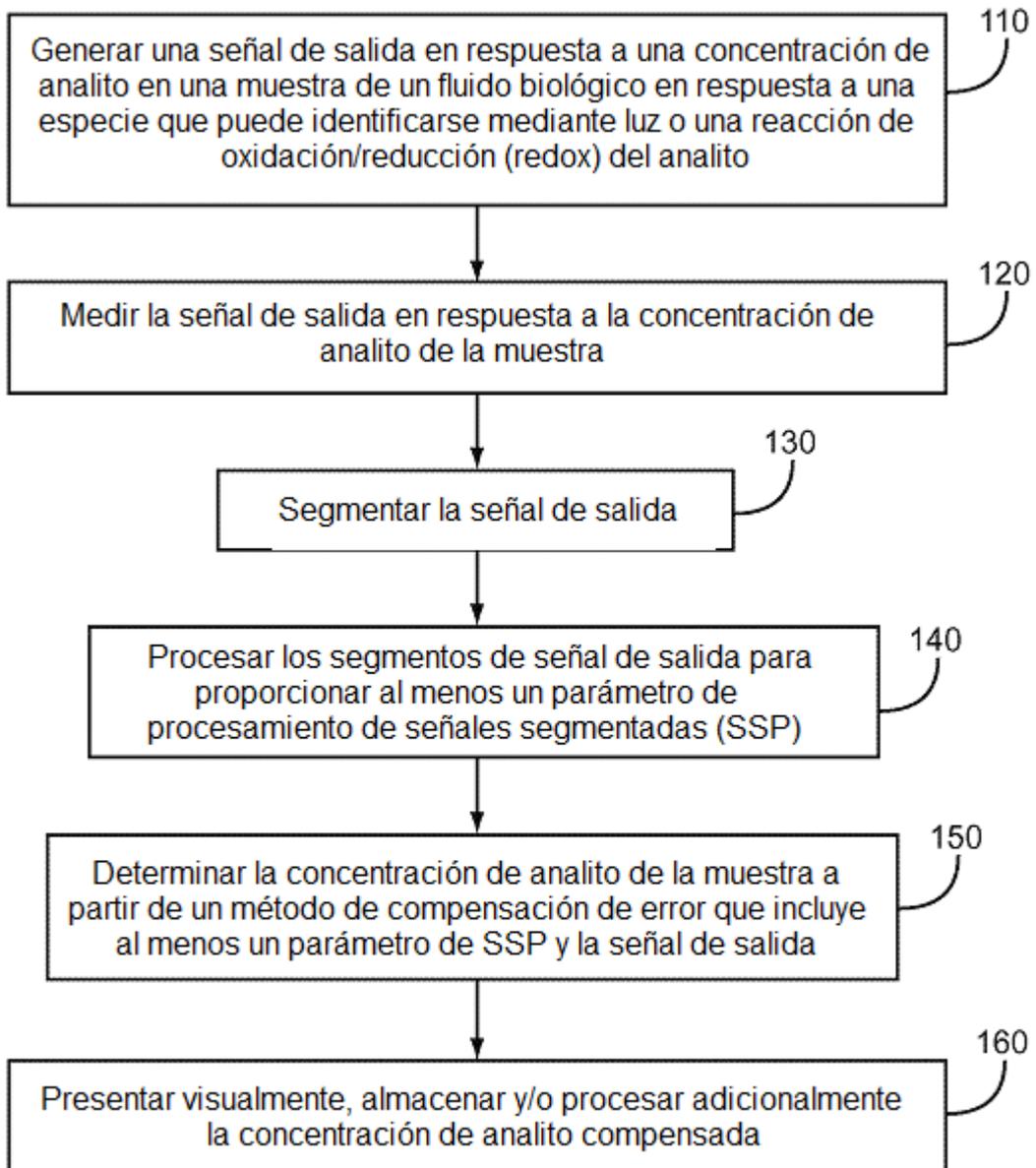


FIG. 1A

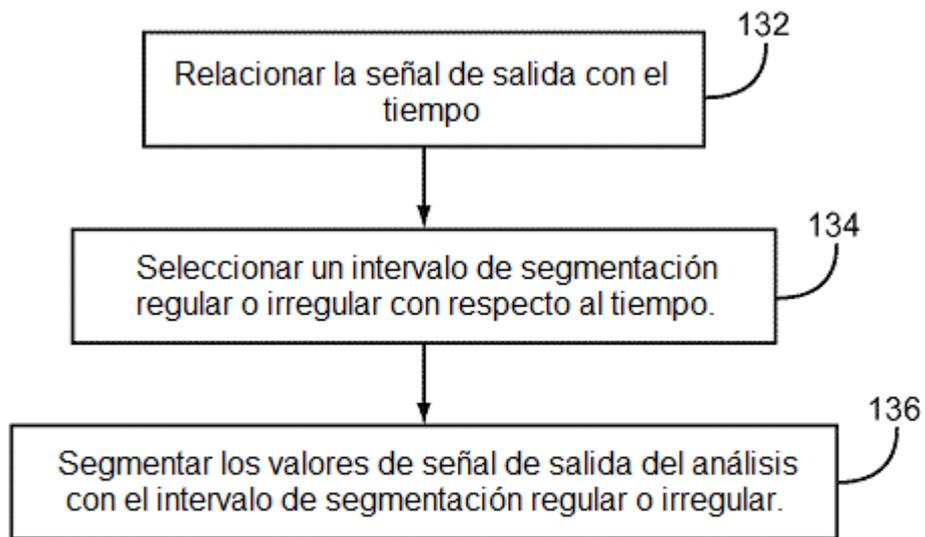


FIG.1B

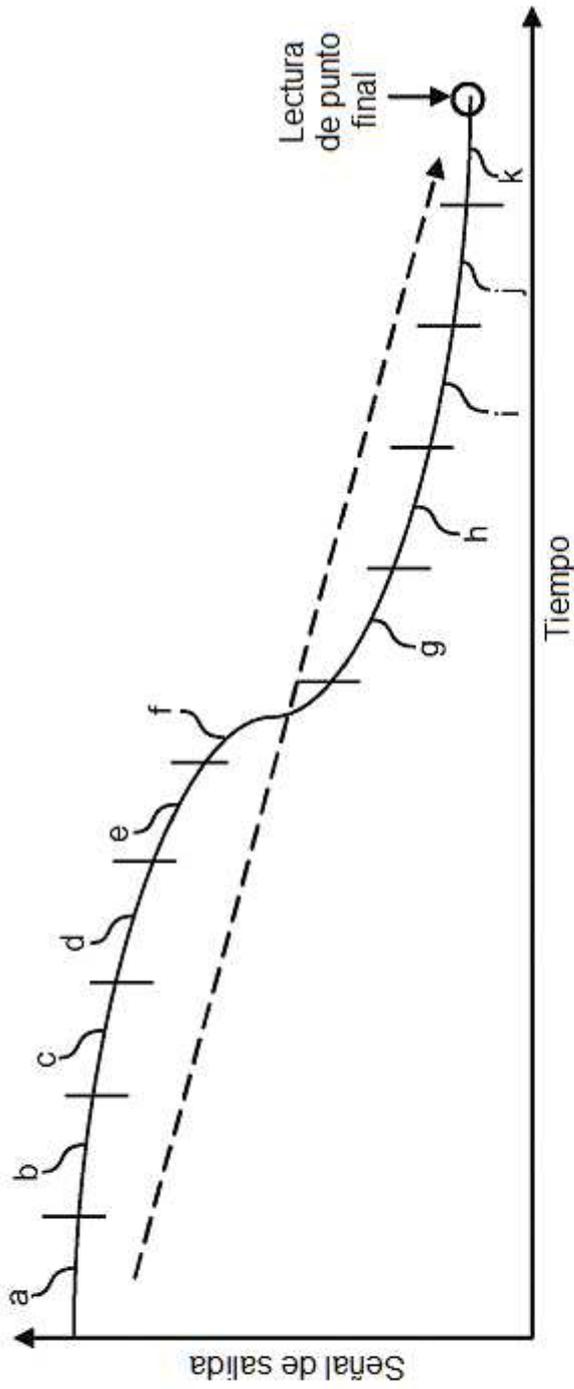


FIG. 1B-1

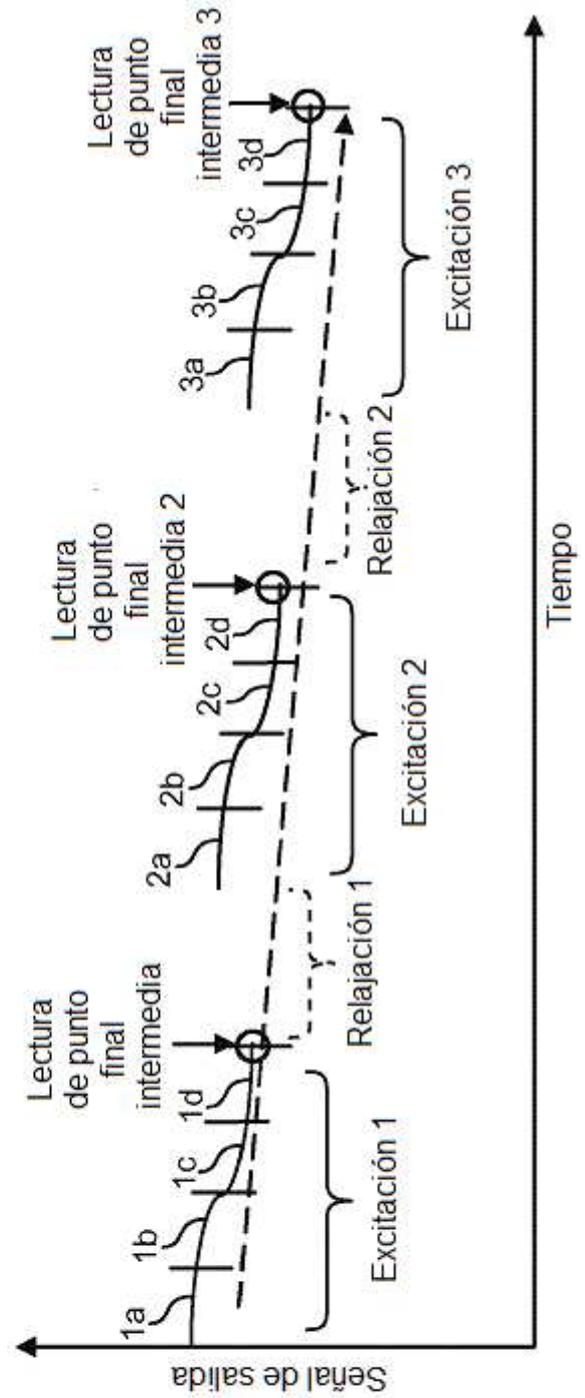


FIG. 1B-2

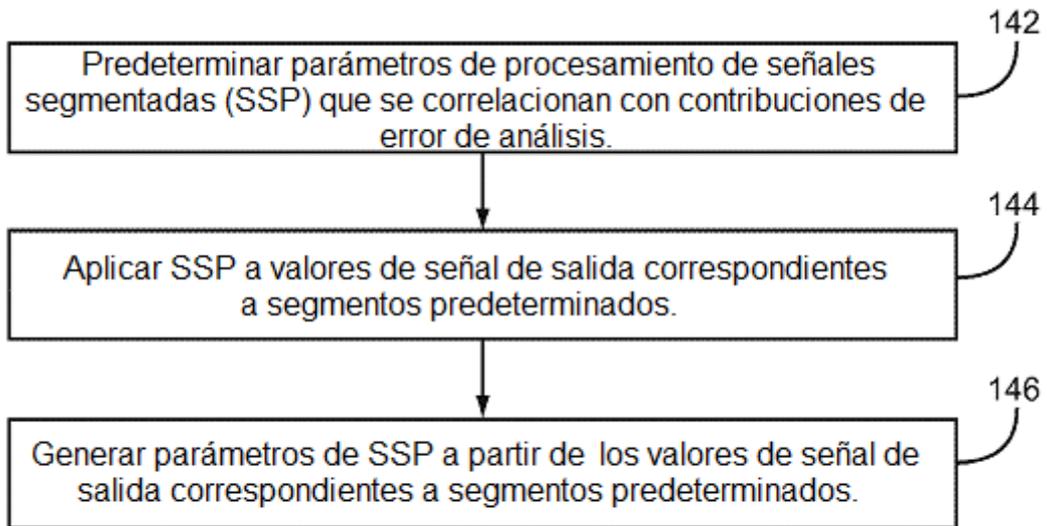


FIG.1C

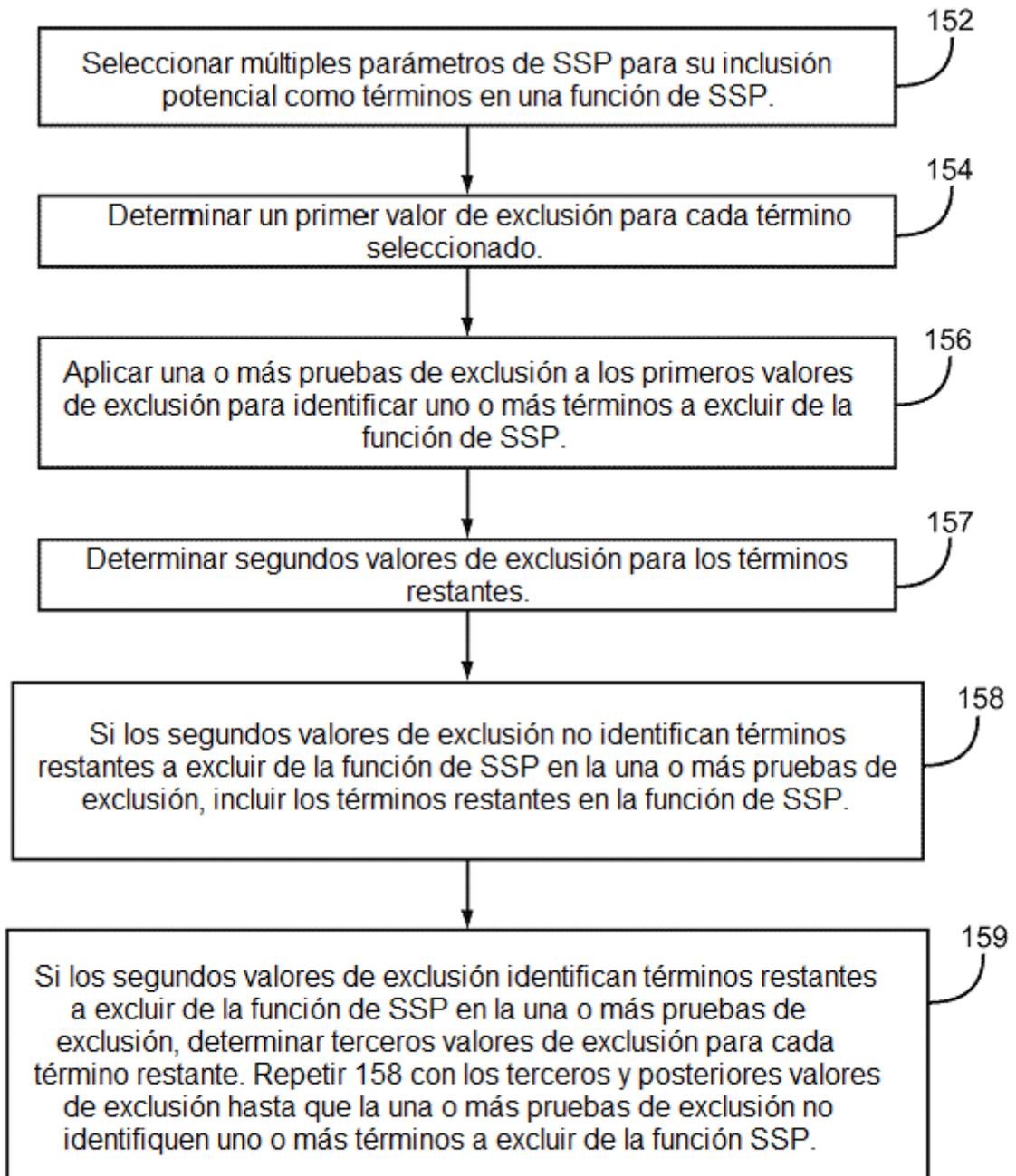


FIG. 1D

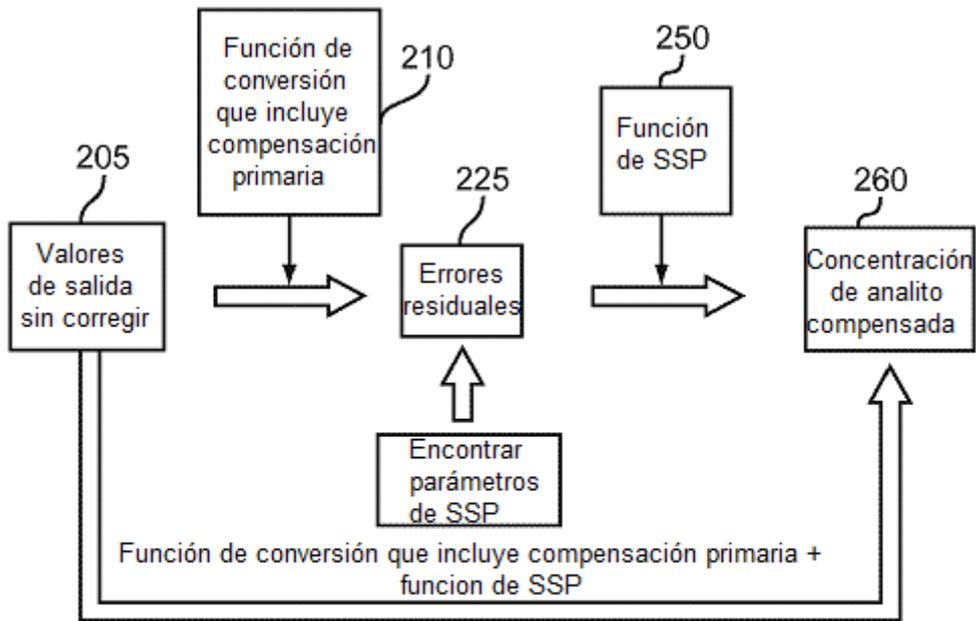


FIG. 2A

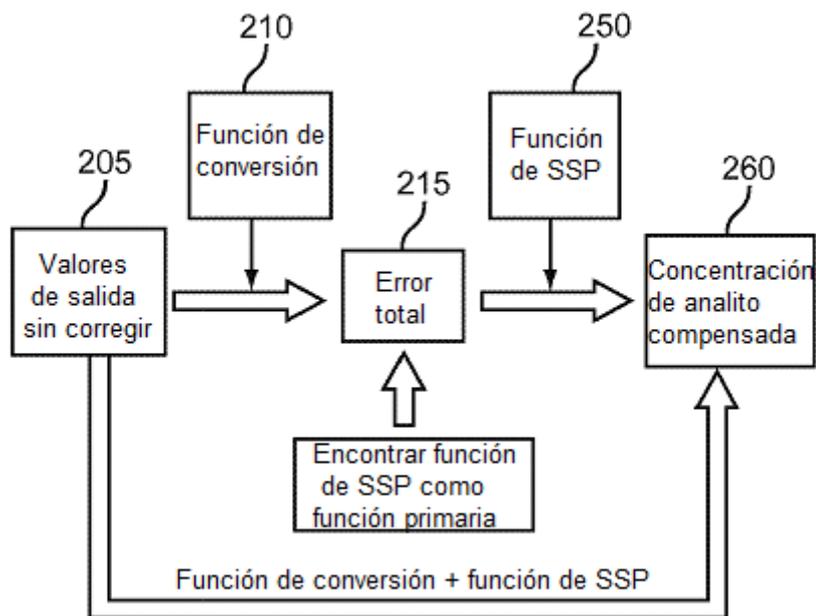


FIG. 2B

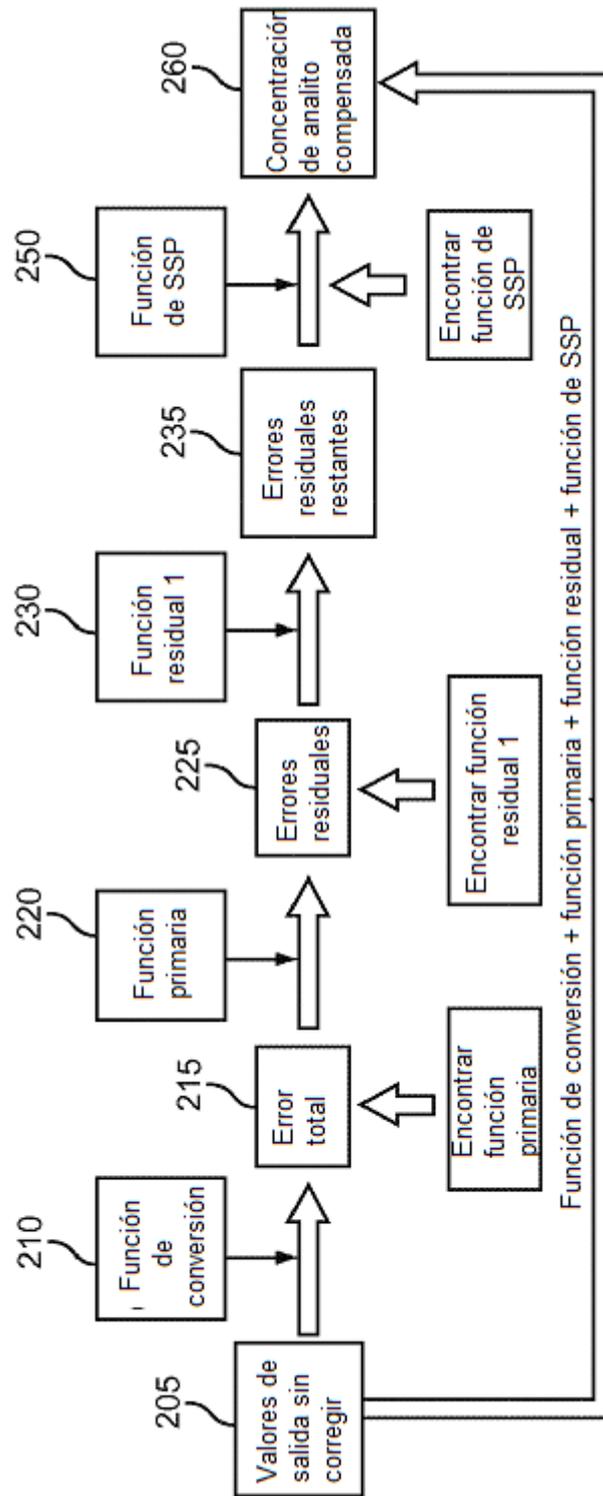


FIG.2C

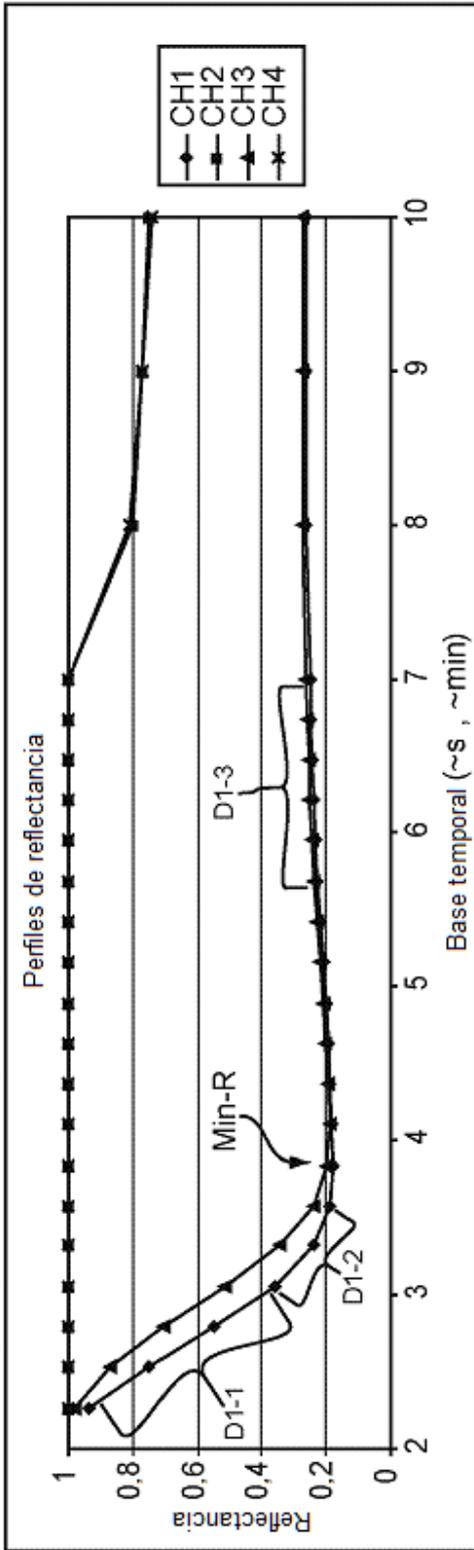


FIG. 3A

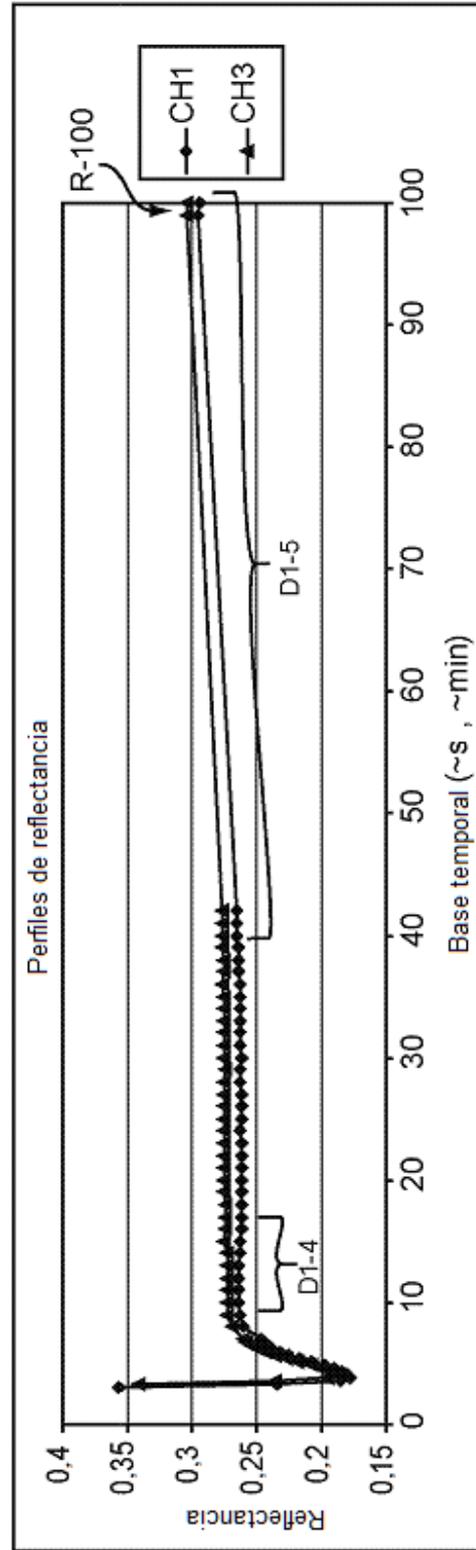


FIG. 3B

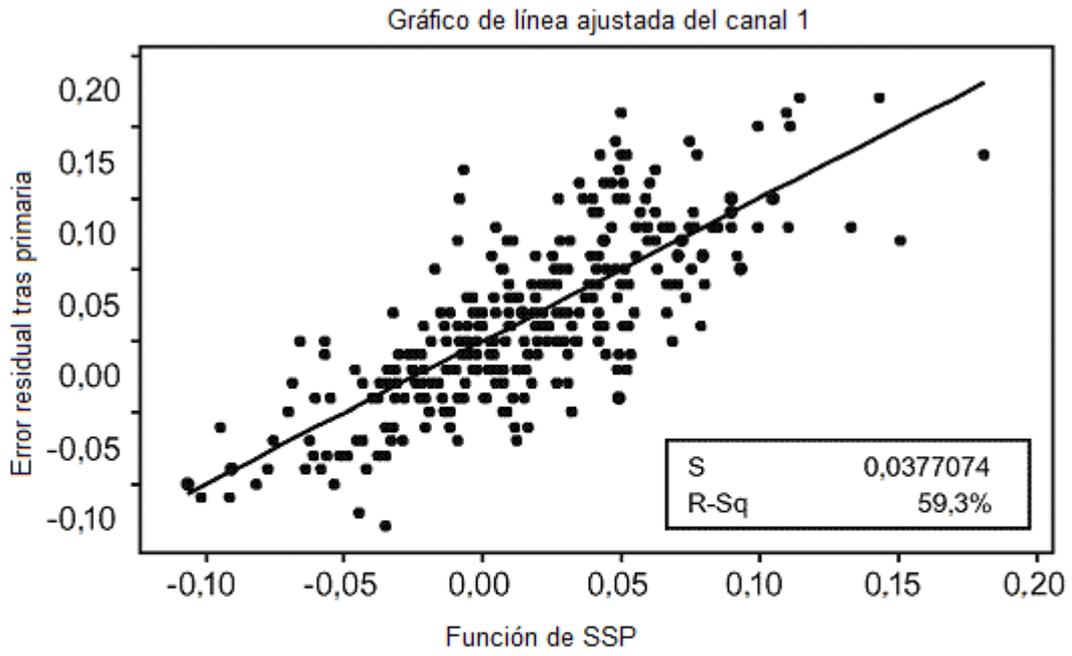


FIG.3C

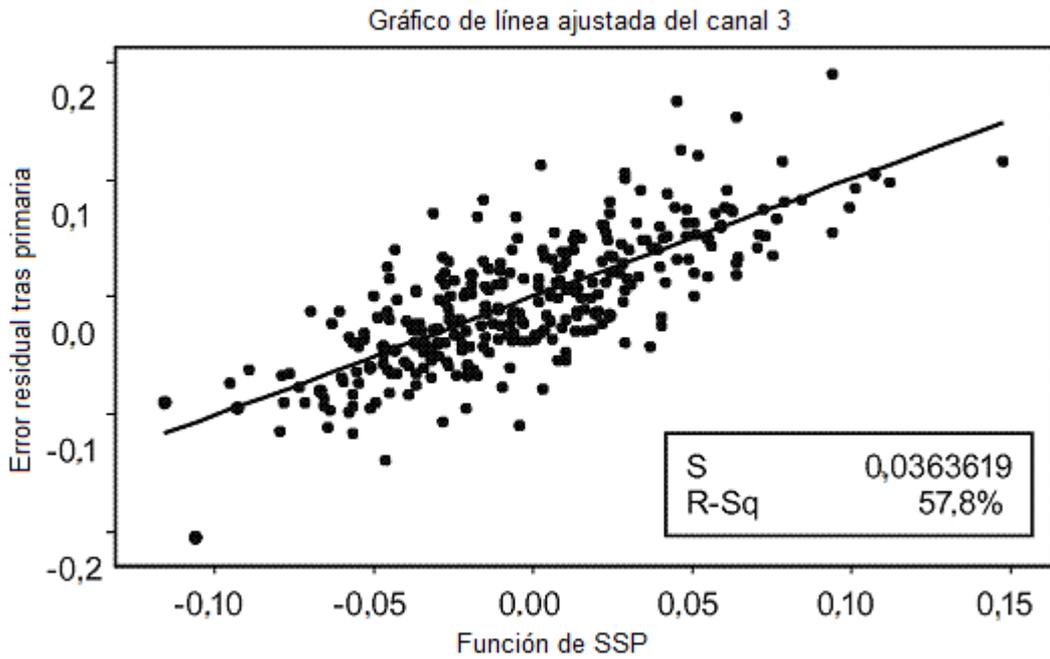


FIG.3D

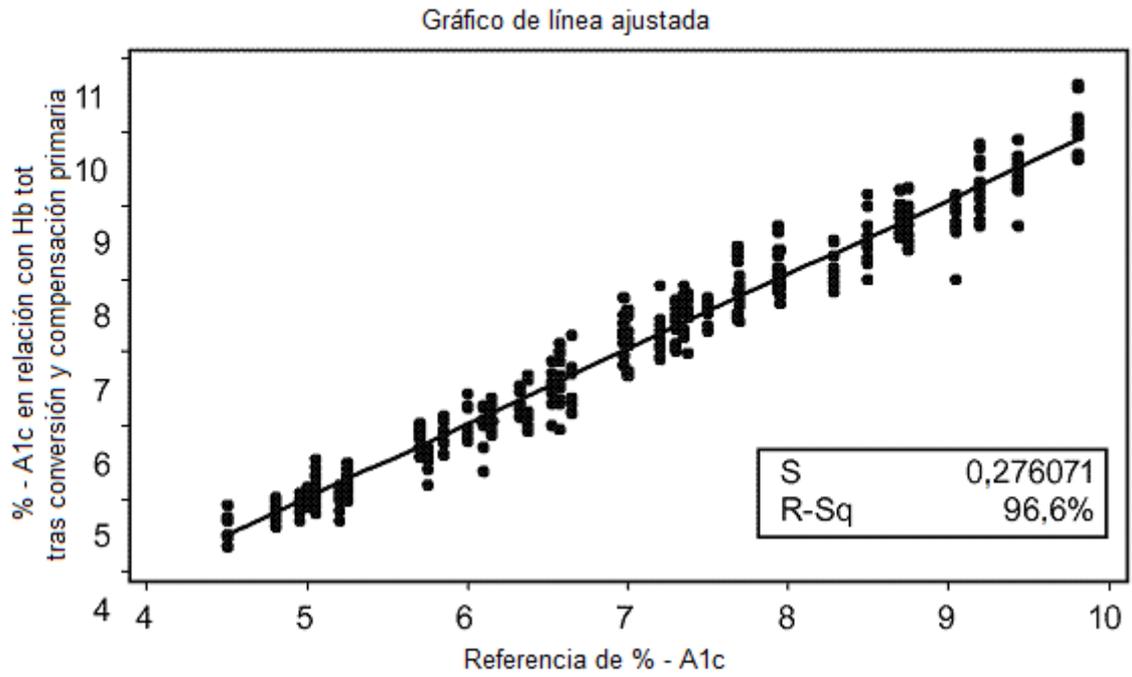


FIG.3E

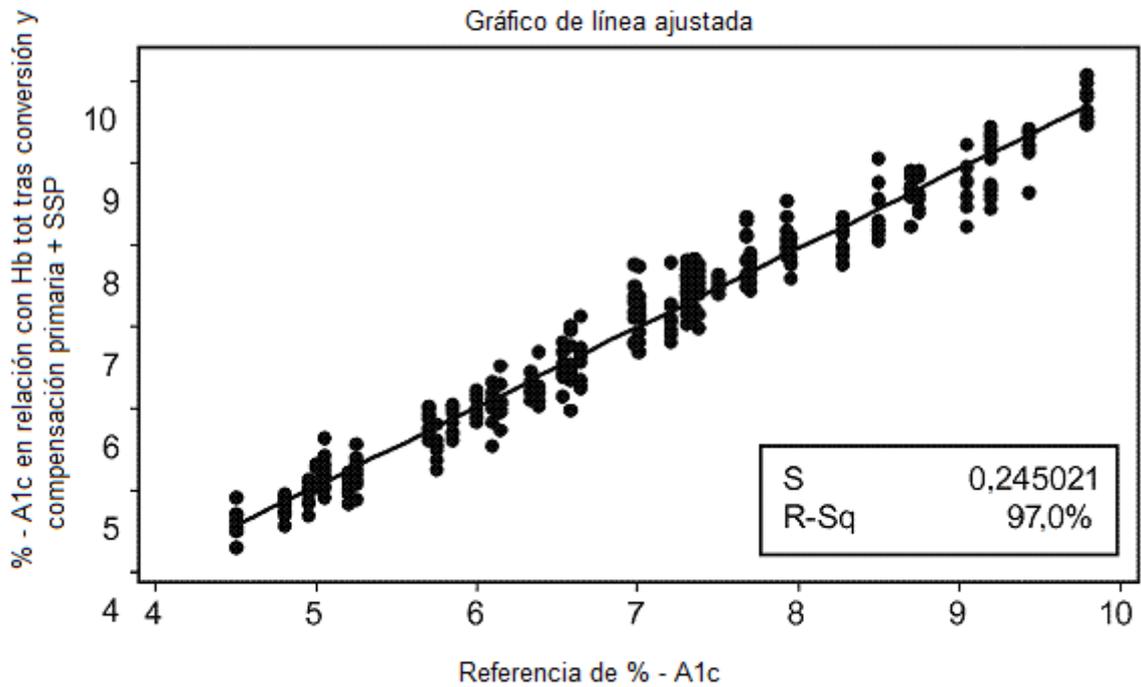


FIG.3F

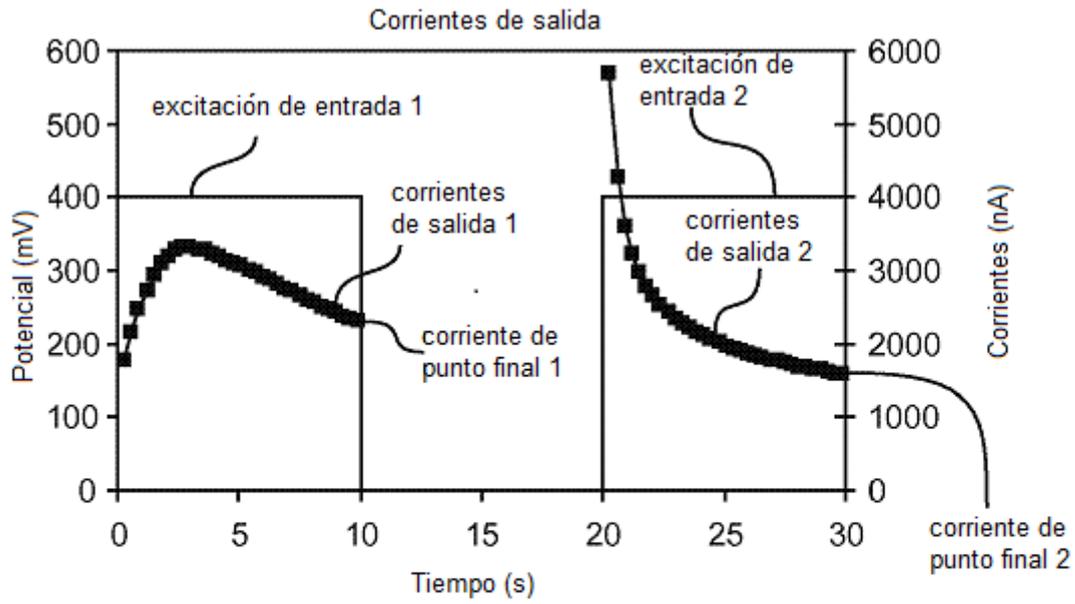


FIG.4A

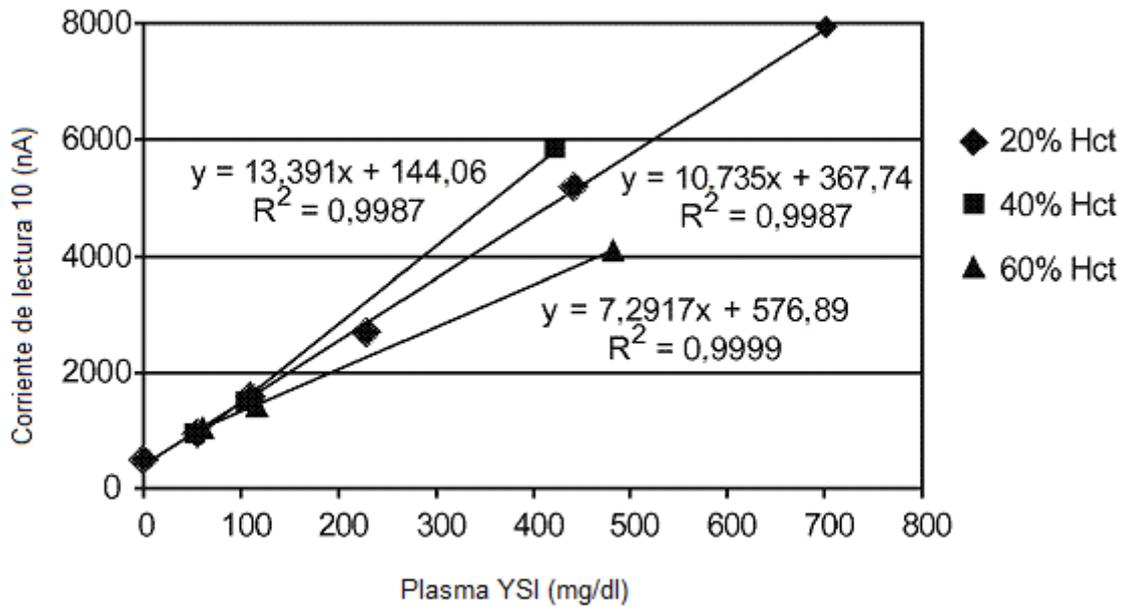


FIG.4B

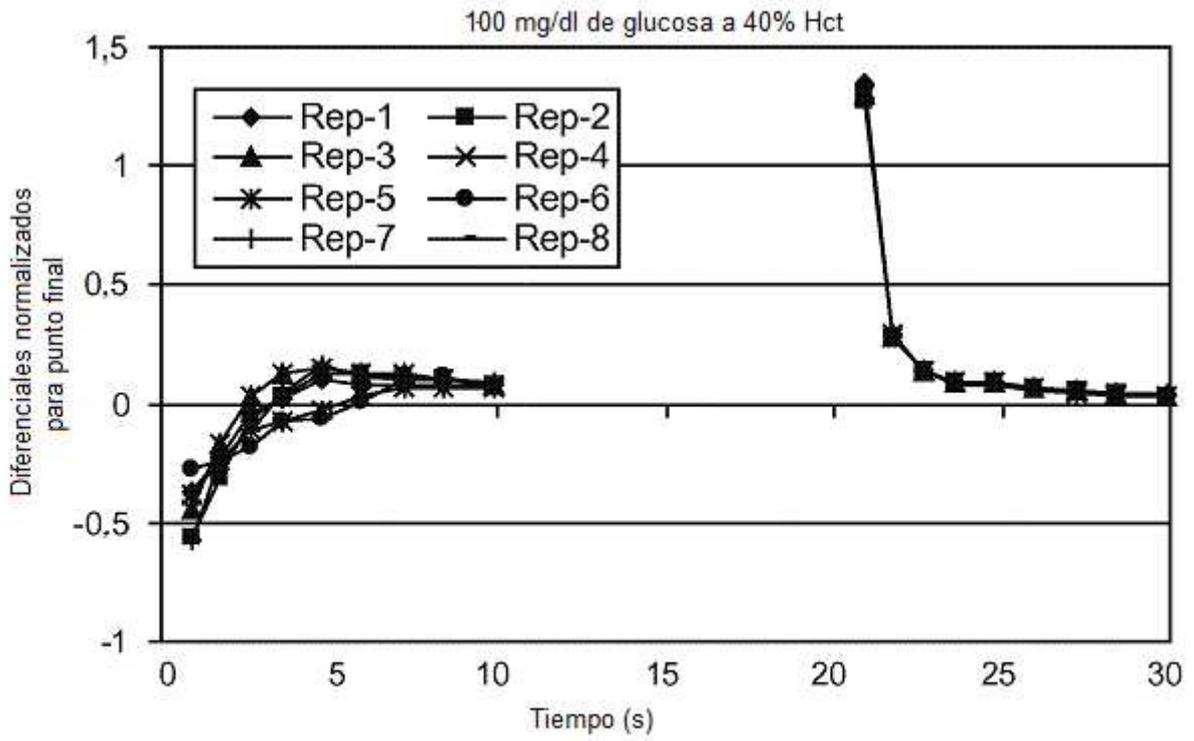


FIG. 4C

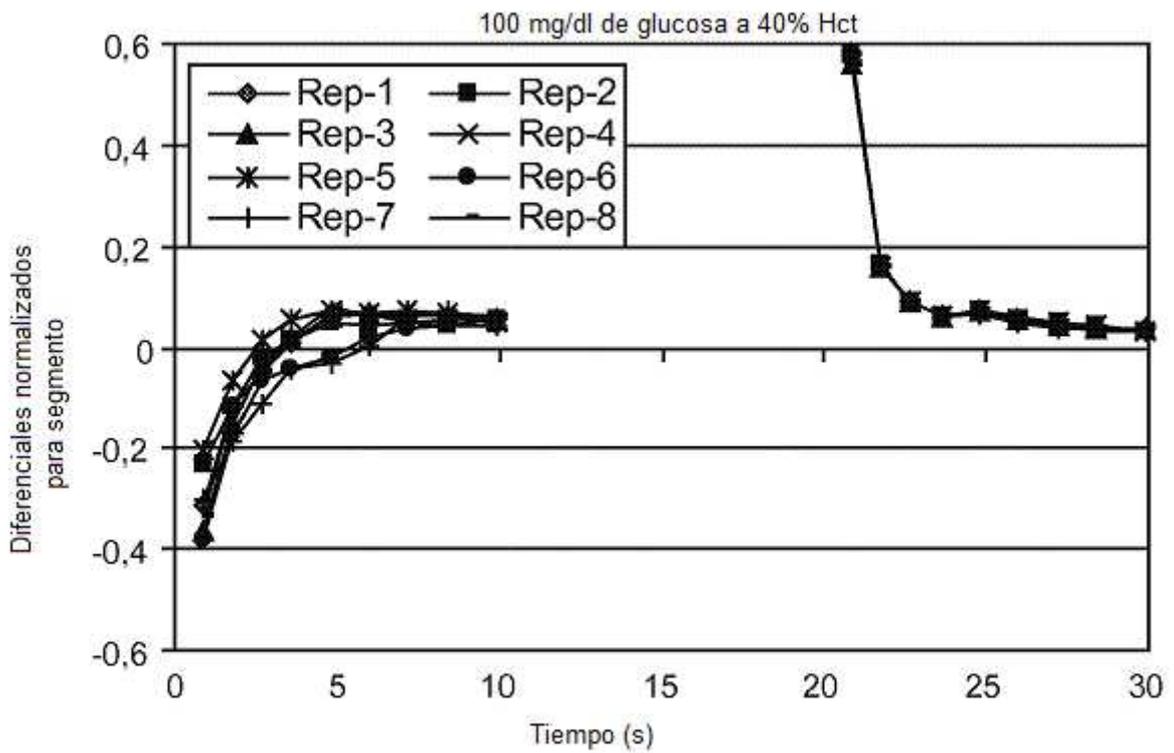


FIG. 4D

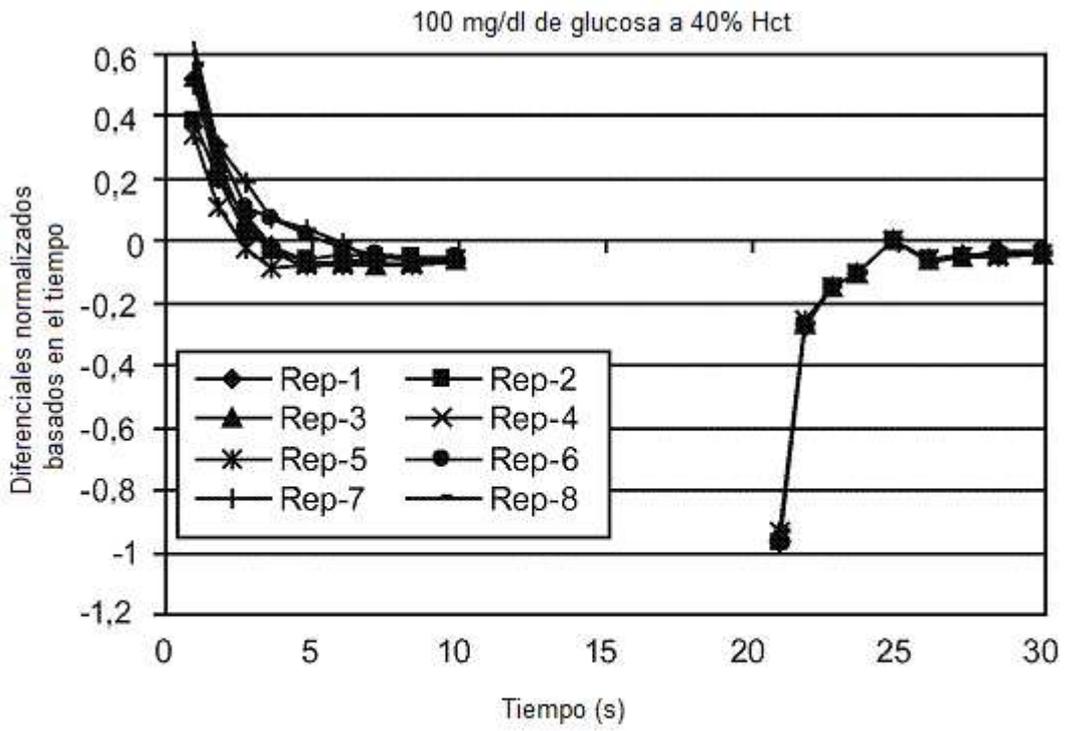


FIG. 4E

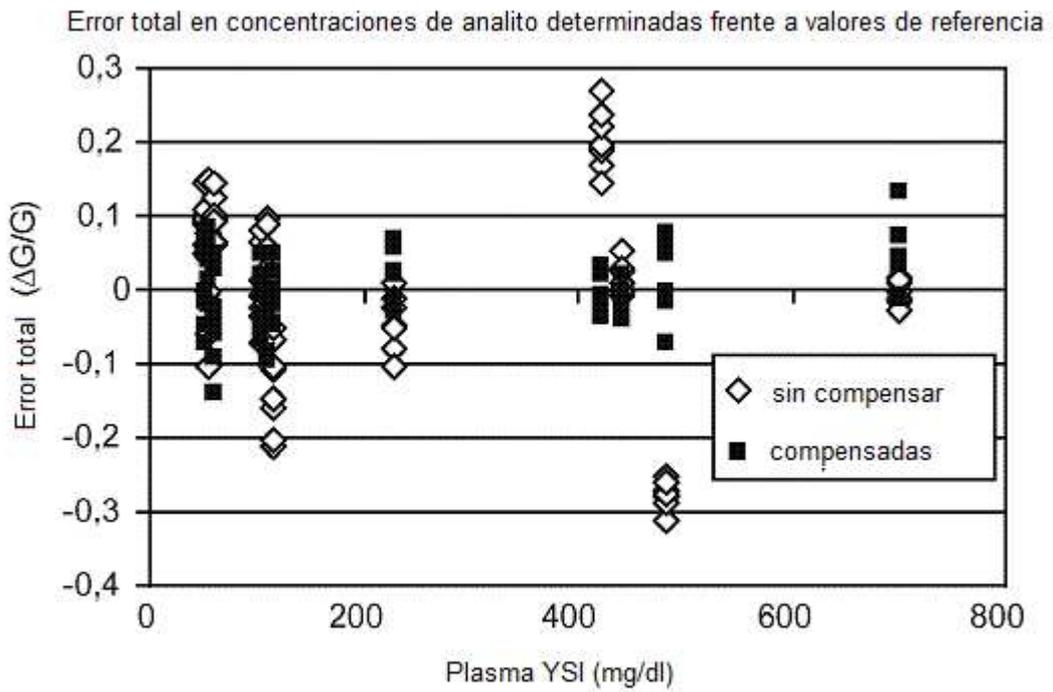


FIG. 4F

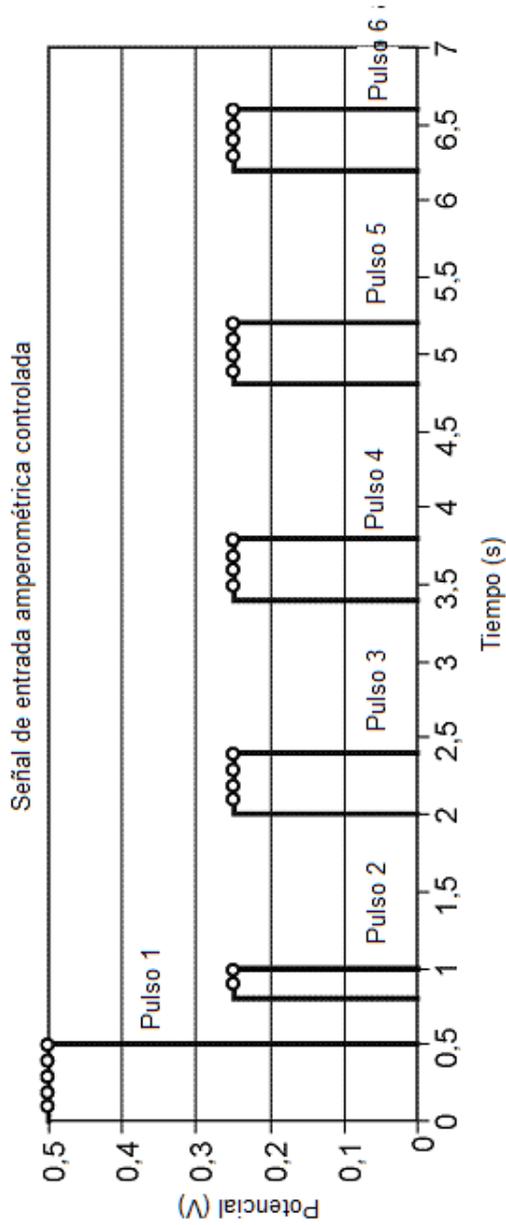
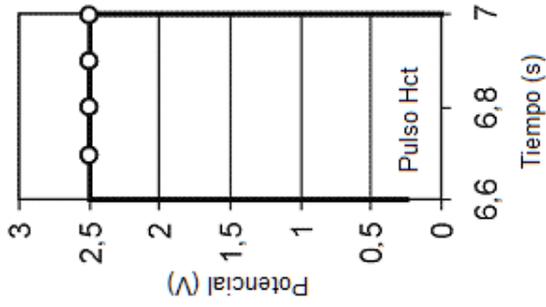


FIG. 5A

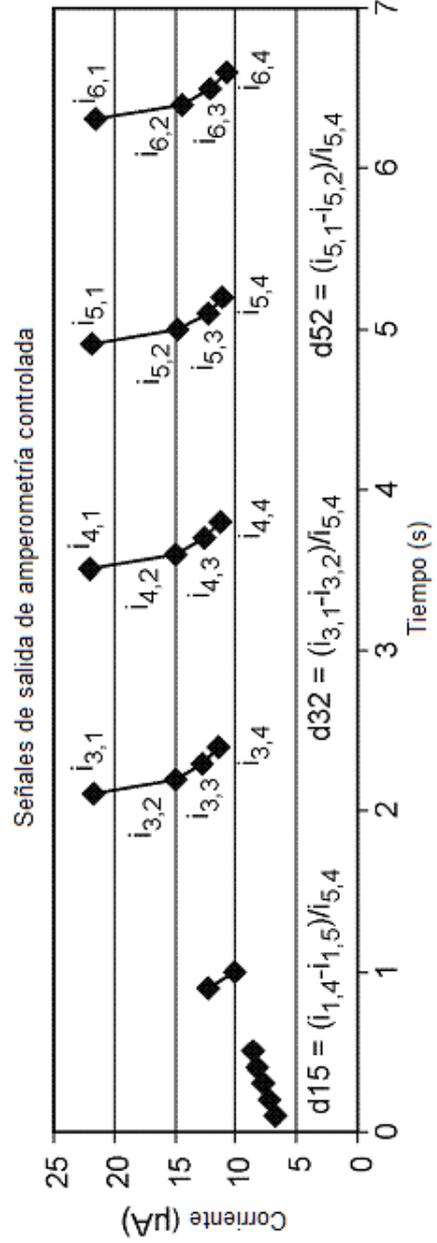
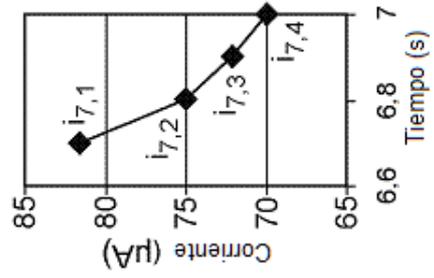


FIG. 5B

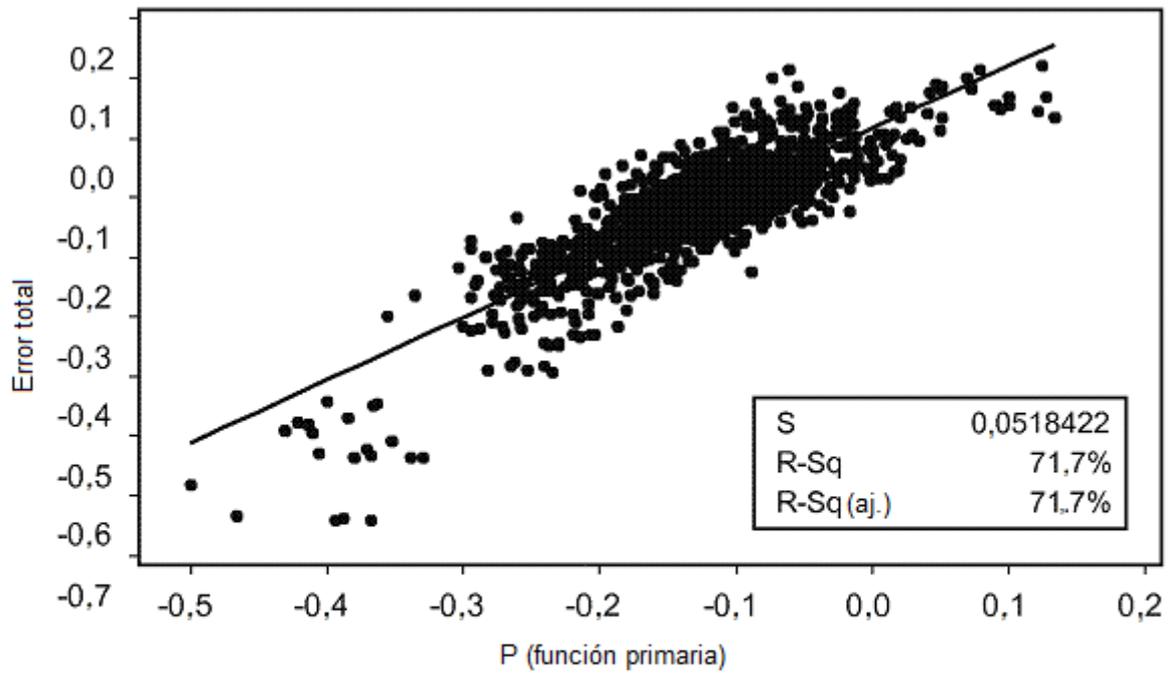


FIG.6A

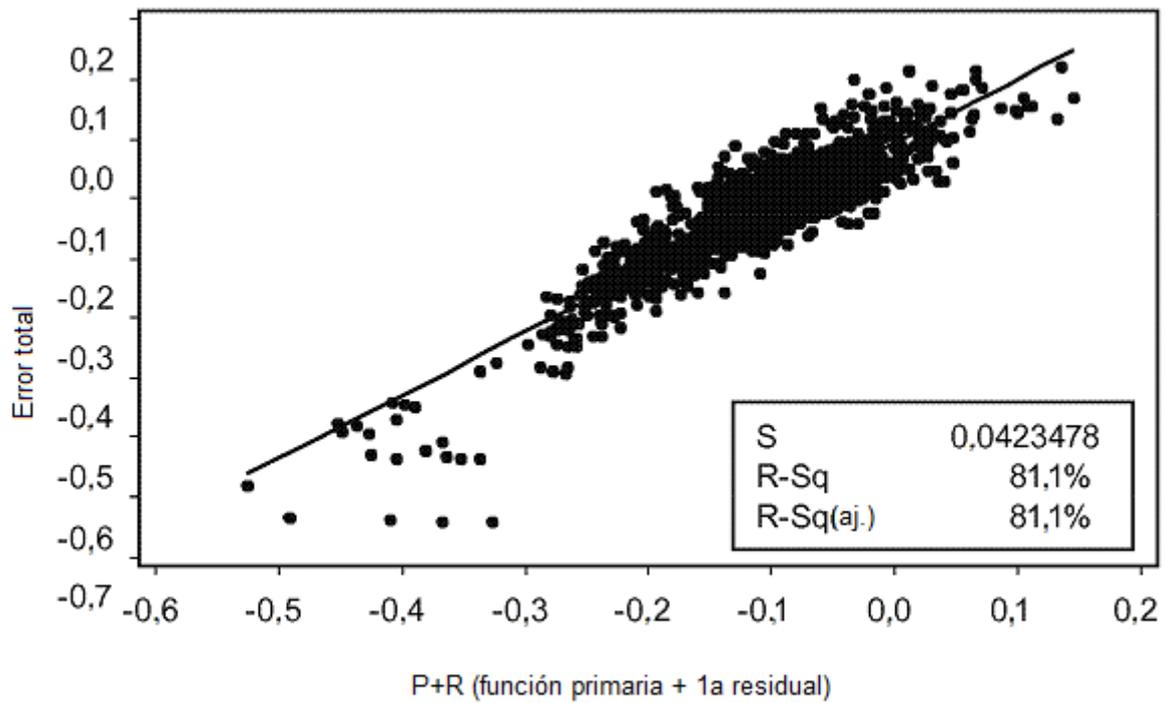


FIG.6B

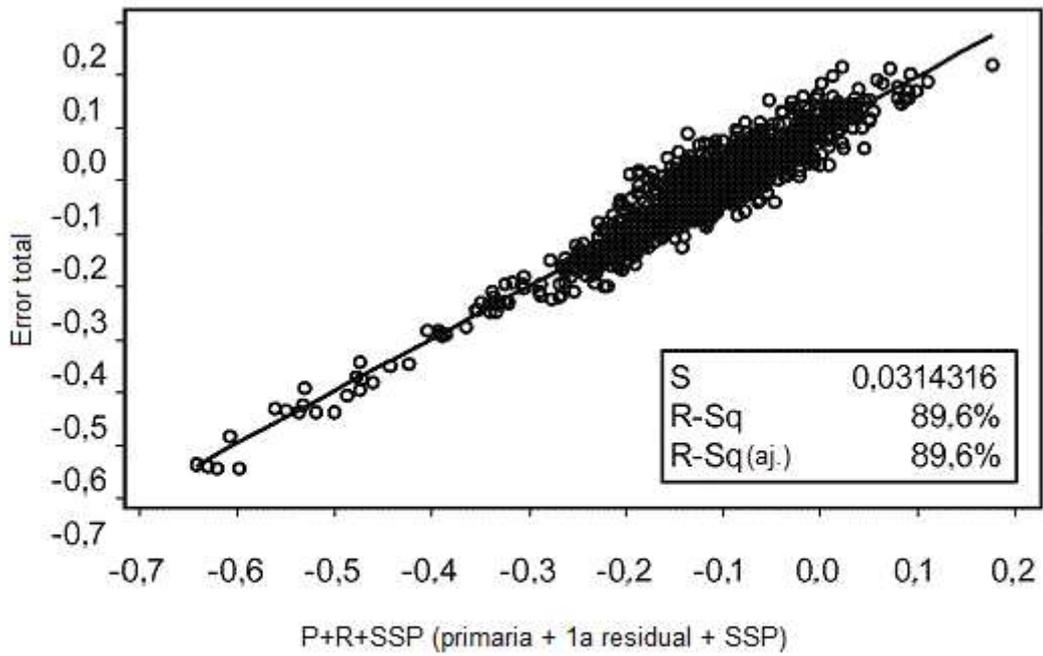


FIG.6C

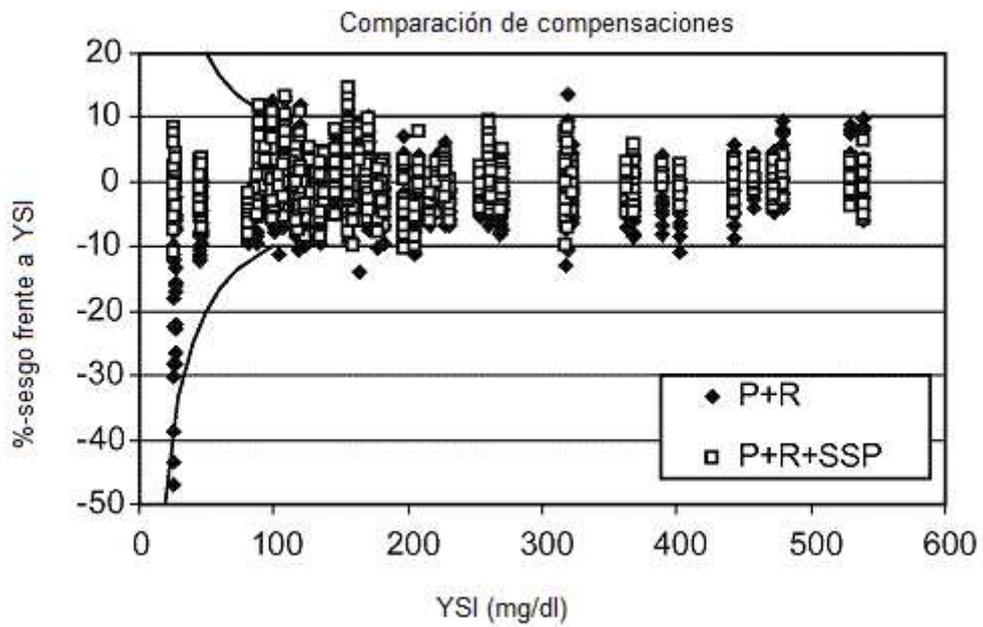


FIG.6D

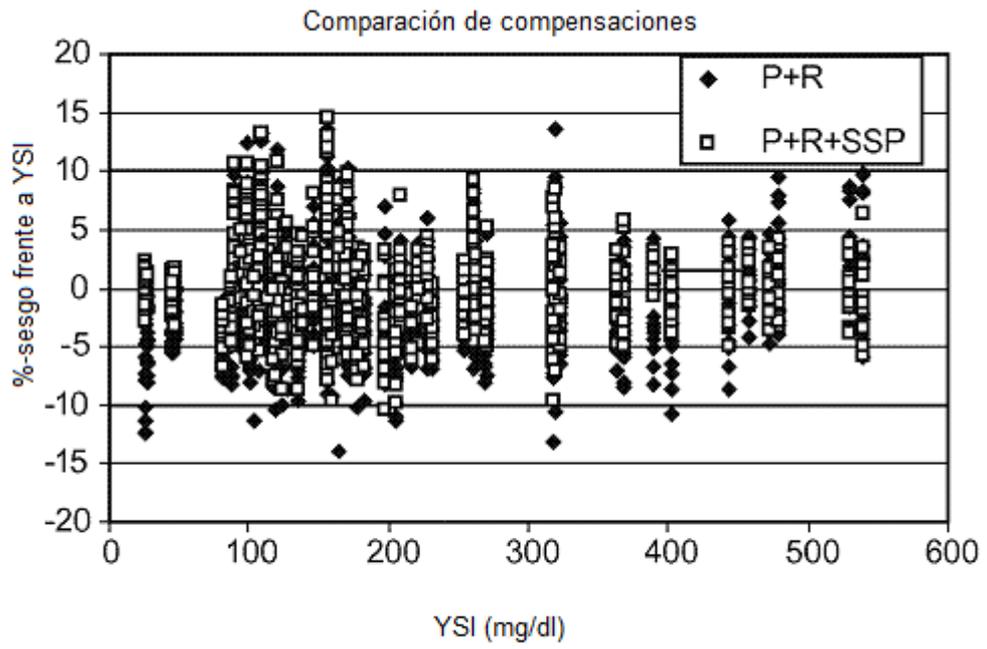


FIG. 6E

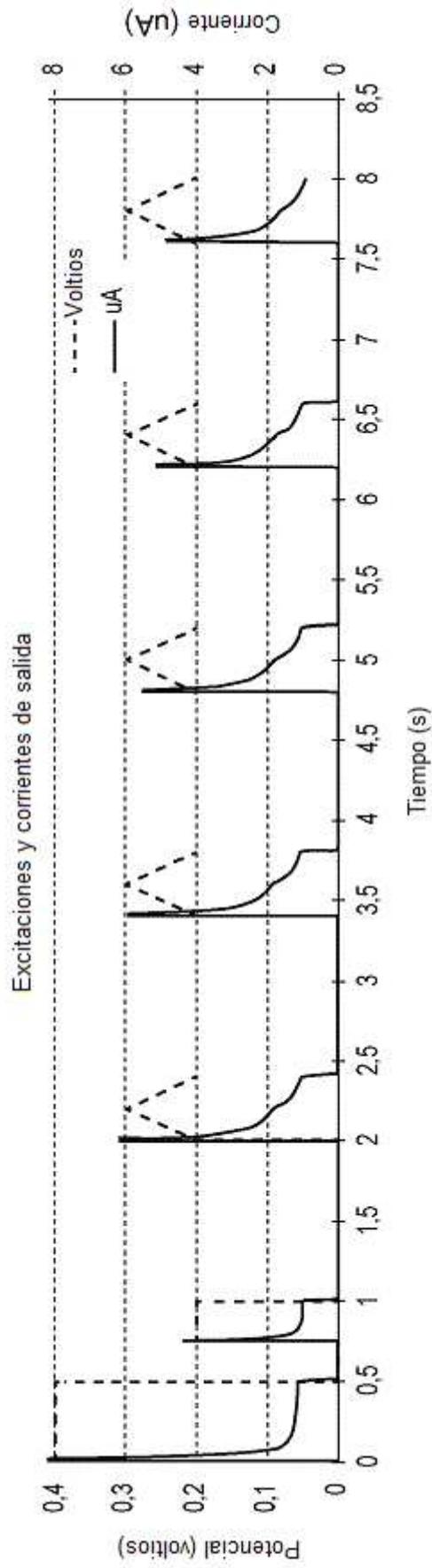
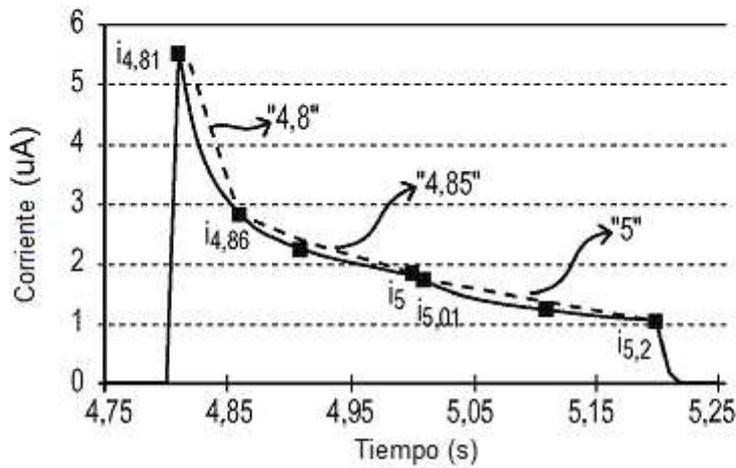
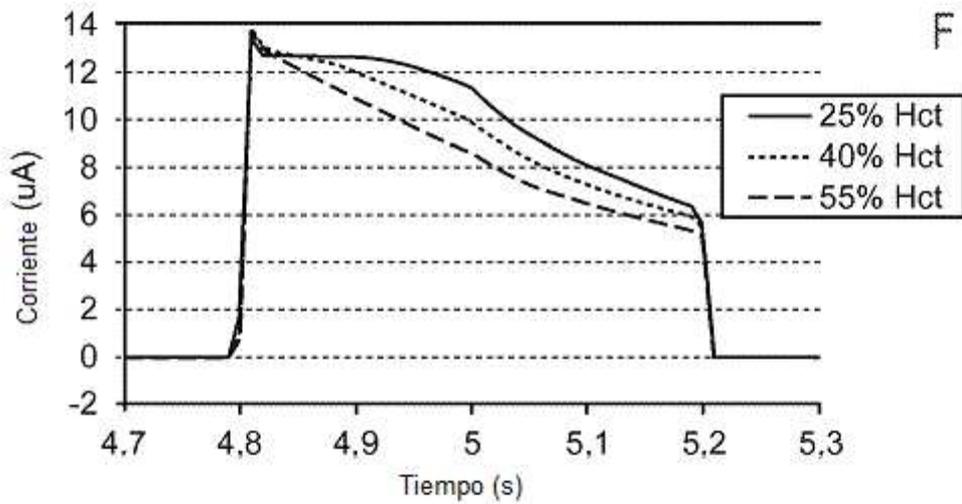
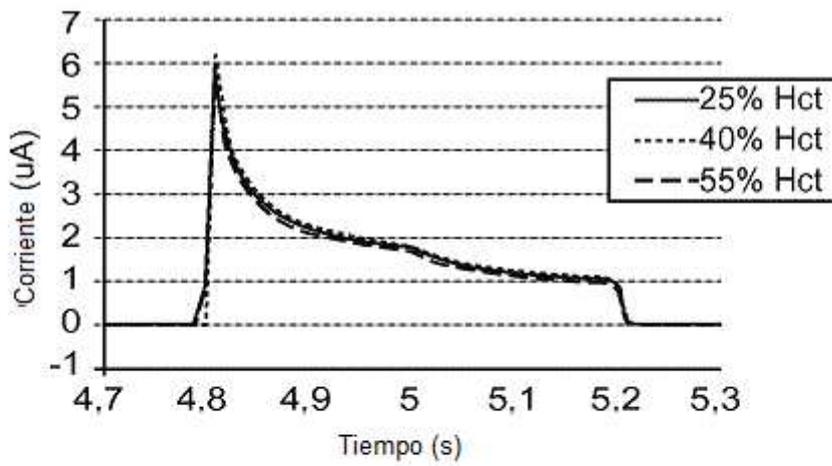
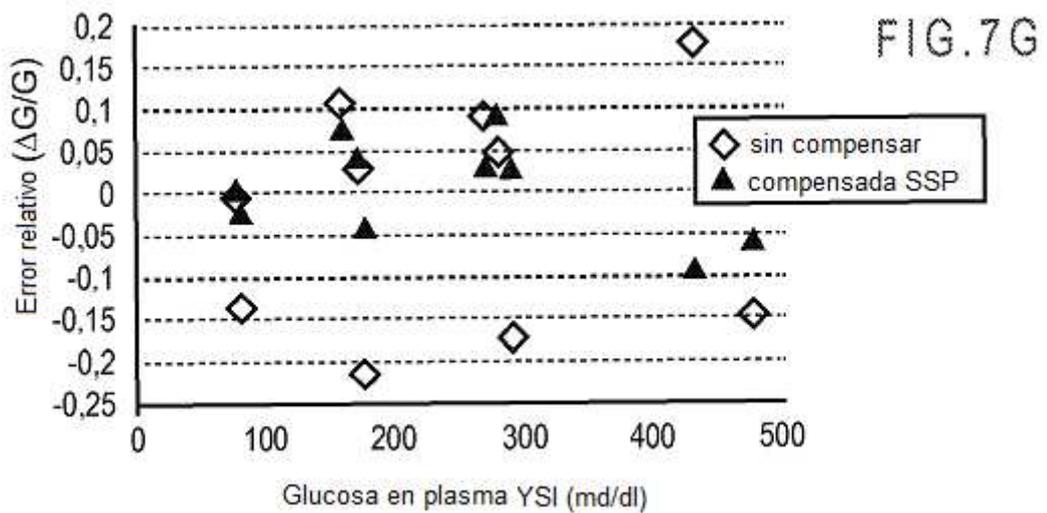
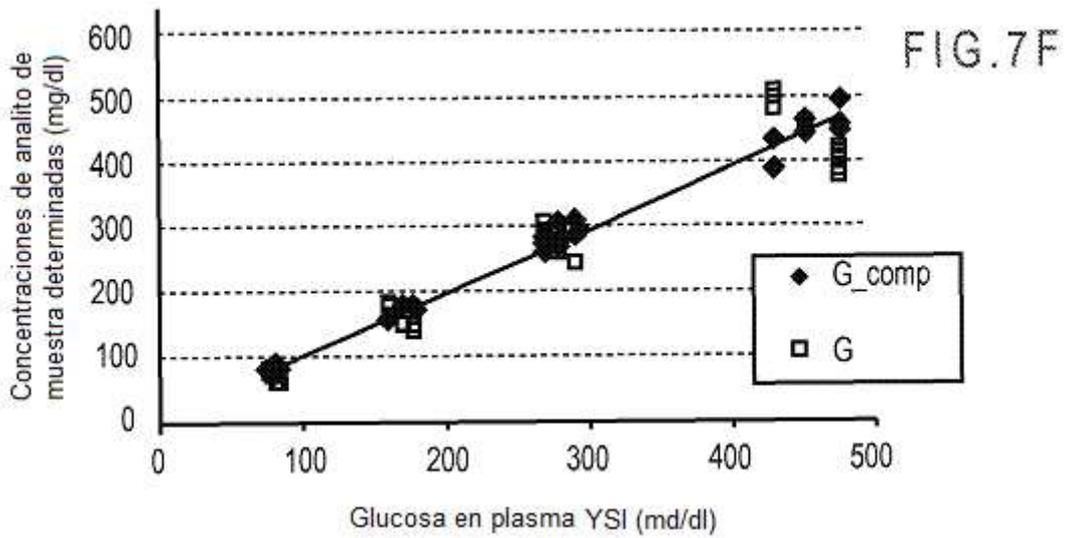
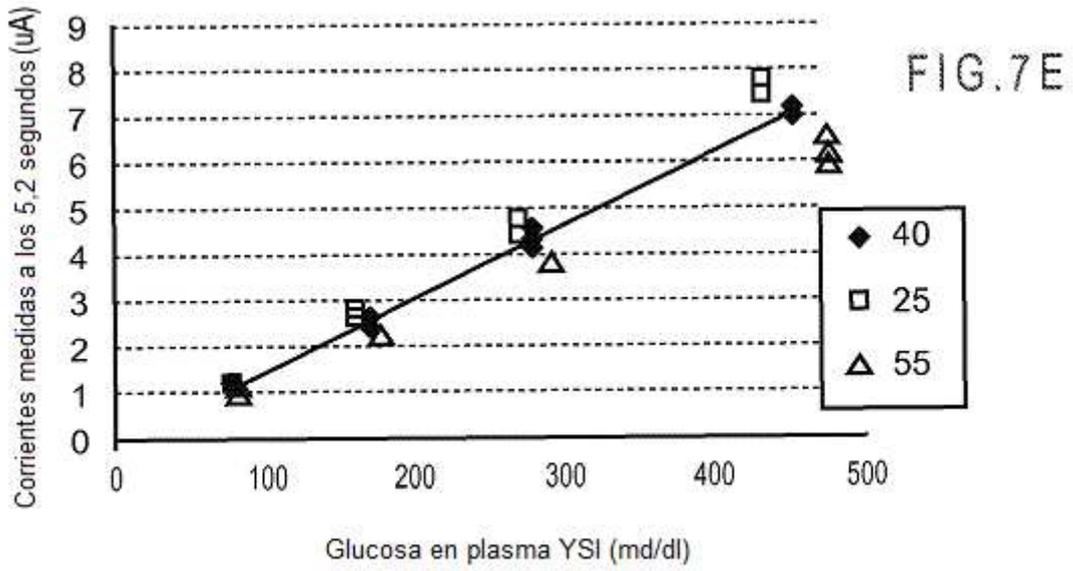


FIG.7A





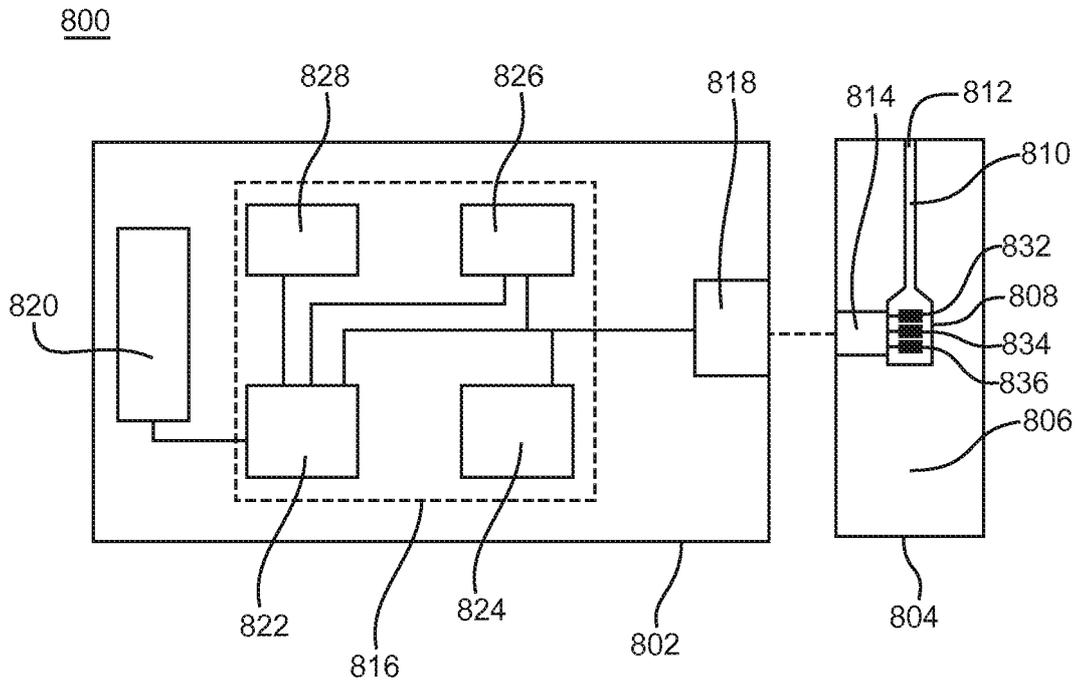


FIG. 8