

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 768 201**

51 Int. Cl.:

**G01N 21/25** (2006.01)

**G01N 21/27** (2006.01)

**G01N 35/00** (2006.01)

**G01N 33/487** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.06.2014 PCT/EP2014/062015**

87 Fecha y número de publicación internacional: **18.12.2014 WO14198716**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.06.2014 E 14730133 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.11.2019 EP 3008449**

54 Título: **Procedimiento de calibración para fotometría y sistema de análisis asociado**

30 Prioridad:

**12.06.2013 EP 13171586**

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

**22.06.2020**

73 Titular/es:

**F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (100.0%)  
Grenzacherstrasse 124  
4070 Basel, CH**

72 Inventor/es:

**HORSTMANN, MARTIN y  
LANG, FRIDL**

74 Agente/Representante:

**LINAGE GONZÁLEZ, Rafael**

ES 2 768 201 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

Procedimiento de calibración para fotometría y sistema de análisis asociado

5 **Campo de la invención**

La invención se refiere a un procedimiento para calibrar mediciones fotométricas de una muestra biológica con un reactivo, y a un sistema de análisis correspondiente.

10 **Antecedentes y técnica relacionada**

Una forma de analizar una muestra biológica es usar fotometría. Típicamente, se miden los espectros de luz dispersa o la transmisión a ciertas longitudes de onda. No todas las moléculas tienen un espectro de dispersión o transmisión que resulta útil. Se pueden mezclar soluciones que contienen un reactivo en la muestra biológica para alterar sus propiedades espectrales. Se pueden seleccionar diferentes reactivos que presentan cambios en las propiedades espectrales dependiendo de una propiedad física, tal como la concentración de una molécula o analito determinado. Para que estas mediciones sean útiles, se deben calibrar los cambios en las propiedades espectrales en función de la propiedad física.

La solicitud de patente europea EP 1 975 623 A2 divulga un analizador de muestras adaptado para proporcionar una curva de calibración, y para adquirir un resultado de análisis procesando datos de medición obtenidos midiendo la muestra de medición basada en la curva de calibración.

25 **Sumario**

La invención proporciona un procedimiento y un análisis como se define en las reivindicaciones independientes. Se proporcionan modos de realización en las reivindicaciones dependientes.

El término 'analizador' se refiere a un dispositivo que puede funcionar para ejecutar uno o múltiples análisis en muestras biológicas tales como sangre, orina, saliva u otros tipos de muestras. Un analizador puede funcionar para determinar por medio de diversos procedimientos químicos, biológicos, físicos, ópticos u otros procedimientos técnicos un parámetro de la muestra o un componente de la misma, denominándose en lo sucesivo el parámetro 'valor de medición'. Un analizador puede funcionar para medir dicho parámetro de la muestra o de al menos un reactivo y devolver el valor de medición obtenido. La lista de posibles resultados de análisis devueltos por el analizador comprende, sin limitación, concentraciones del reactivo en la muestra, un resultado digital (sí o no) que indica la existencia del reactivo en la muestra (correspondiente a una concentración por encima del nivel de detección), parámetros ópticos, secuencias de ADN o ARN, datos obtenidos de espectroscopia de masas de proteínas o metabolitos y parámetros físicos o químicos de diversos tipos.

Como apreciará un experto en la técnica, se pueden realizar aspectos de la presente invención como un aparato, procedimiento o producto de programa informático. En consecuencia, los aspectos de la presente invención pueden tomar la forma de un modo de realización de equipo informático completamente, un modo de realización de programa informático completamente (incluyendo soporte lógico inalterable, programa informático residente, microcódigo, etc.) o un modo de realización que combine aspectos de programa informático y de equipo informático que en conjunto se pueden denominar en el presente documento, en general, "circuito", "módulo" o "sistema". Además, los aspectos de la presente invención pueden tomar la forma de un producto de programa informático realizado en uno o más medios legibles por ordenador que tienen un código ejecutable por ordenador realizado en los mismos.

Se puede utilizar cualquier combinación de uno o más medios legibles por ordenador. El medio legible por ordenador puede ser un medio de señal legible por ordenador o un medio de almacenamiento legible por ordenador. Un 'medio de almacenamiento legible por ordenador' como se usa en el presente documento engloba cualquier medio de almacenamiento tangible que pueda almacenar instrucciones que sean ejecutables por un procesador de un dispositivo informático. El medio de almacenamiento legible por ordenador se puede denominar medio de almacenamiento no transitorio legible por ordenador. El medio de almacenamiento legible por ordenador también se puede denominar medio legible por ordenador tangible. En algunos modos de realización, un medio de almacenamiento legible por ordenador también puede almacenar datos a los que puede acceder el procesador del dispositivo informático. Ejemplos de medios de almacenamiento legibles por ordenador incluyen, pero no se limitan a: un disquete, un disco duro magnético, un disco duro de estado sólido, memoria rápida, una memoria USB, memoria de acceso aleatorio (RAM), memoria de solo lectura (ROM), un disco óptico, un disco magnetoóptico y el archivo de registro del procesador. Ejemplos de discos ópticos incluyen discos compactos (CD) y discos versátiles digitales (DVD), por ejemplo, discos CD-ROM, CD-RW, CD-R, DVD-ROM, DVD-RW o DVD-R. El término medio de almacenamiento legible por ordenador también se refiere a diversos tipos de medios de registro a los que el dispositivo informático puede acceder por medio de una red o enlace de comunicación. Por ejemplo, se pueden recuperar datos a través de un módem, a través de Internet o a través de una red de área local. Se puede transmitir el código ejecutable por ordenador realizado en un medio legible por ordenador usando cualquier medio apropiado,

incluyendo, pero sin limitarse a, inalámbrico, por cable, cable de fibra óptica, RF, etc., o cualquier combinación adecuada de los anteriores.

Un medio de señal legible por ordenador puede incluir una señal de datos propagada con código ejecutable por ordenador realizado en la misma, por ejemplo, en banda base o como parte de una onda portadora. Dicha señal propagada puede tomar cualquiera de una variedad de formas, incluyendo, pero sin limitarse a, electromagnética, óptica o cualquier combinación adecuada de las mismas. Un medio de señal legible por ordenador puede ser cualquier medio legible por ordenador que no sea un medio de almacenamiento legible por ordenador y que pueda comunicar, propagar o transportar un programa para su uso mediante o en conexión con un sistema, aparato o dispositivo de ejecución de instrucciones.

'Memoria informática' o 'memoria' es un ejemplo de un medio de almacenamiento legible por ordenador. Memoria informática es cualquier memoria que sea directamente accesible a un procesador. 'Almacenamiento informático' o 'almacenamiento' es otro ejemplo de un medio de almacenamiento legible por ordenador. Almacenamiento informático es cualquier medio de almacenamiento legible por ordenador no volátil. En algunos modos de realización, almacenamiento informático también puede ser una memoria informática o viceversa.

Un 'procesador' como se usa en el presente documento engloba un componente electrónico que puede ejecutar un programa o instrucción ejecutable por máquina o código ejecutable por ordenador. Se debe interpretar que las referencias a que el dispositivo informático comprende "un procesador" posiblemente contienen más de un procesador o núcleo de procesamiento. El procesador puede ser, por ejemplo, un procesador de múltiples núcleos. Un procesador también se puede referir a una colección de procesadores dentro de un único sistema informático o distribuidos entre múltiples sistemas informáticos. El término dispositivo informático también se debe interpretar para referirse posiblemente a una colección o red de dispositivos informáticos, comprendiendo cada uno un procesador o procesadores. El código ejecutable por ordenador se puede ejecutar mediante múltiples procesadores que pueden estar dentro del mismo dispositivo informático o que incluso pueden estar distribuidos a lo largo de múltiples dispositivos informáticos.

El código ejecutable por ordenador o instrucciones ejecutables por máquina pueden comprender instrucciones ejecutables por máquina o un programa que provoca que un procesador realice un aspecto de la presente invención. El código ejecutable por ordenador para llevar a cabo operaciones para aspectos de la presente invención se puede escribir en cualquier combinación de uno o más lenguajes de programación, incluyendo un lenguaje de programación orientado a objetos, tal como Java, Smalltalk, C++ o similares, y lenguajes convencionales de programación por procedimientos, tales como el lenguaje de programación "C" o lenguajes de programación similares, y compilar en instrucciones ejecutables por máquina. En algunos casos, el código ejecutable por ordenador puede estar en forma de un lenguaje de nivel alto o en una forma precompilada y usarse junto con un intérprete que genera las instrucciones ejecutables por máquina sobre la marcha.

Las instrucciones ejecutables por máquina se pueden ejecutar completamente en el ordenador del usuario, parcialmente en el ordenador del usuario, como un paquete de programas informáticos autónomo, parcialmente en el ordenador del usuario y parcialmente en un ordenador remoto o completamente en el ordenador remoto o servidor. En la última situación, el ordenador remoto se puede conectar al ordenador del usuario a través de cualquier tipo de red, incluyendo una red de área local (LAN) o una red de área amplia (WAN), o se puede establecer la conexión a un ordenador externo (por ejemplo, a través de Internet usando un proveedor de acceso de Internet).

Se describen aspectos de la presente invención con referencia a diagramas de flujo, ilustraciones y/o diagramas de bloques de procedimientos, aparatos (sistemas) y productos de programa informático de acuerdo con modos de realización de la invención. Se entenderá que cada bloque o una parte de los bloques del diagrama de flujo, ilustraciones y/o diagramas de bloques se puede implementar mediante instrucciones de programa informático en forma de código ejecutable por ordenador cuando sea aplicable. Se entiende además que, cuando no sean mutuamente excluyentes, se pueden combinar combinaciones de bloques en diferentes diagramas de flujo, ilustraciones y/o diagramas de bloques. Se pueden proporcionar estas instrucciones de programa informático a un procesador de un ordenador de uso general, ordenador de uso especial u otro aparato de procesamiento de datos programable para producir una máquina, de modo que las instrucciones, que se ejecutan por medio del procesador del ordenador u otro aparato de procesamiento de datos programable, creen medios para implementar las funciones/acciones especificadas en el diagrama de flujo y/o bloque o bloques del diagrama de bloques.

También se pueden almacenar estas instrucciones de programa informático en un medio legible por ordenador que pueda dirigir un ordenador, otro aparato de procesamiento de datos programable u otros dispositivos para que funcionen de una manera determinada, de modo que las instrucciones almacenadas en el medio legible por ordenador produzcan un artículo de fabricación, incluyendo instrucciones que implementan la función/acción especificada en el diagrama de flujo y/o bloque o bloques del diagrama de bloques.

También se pueden cargar las instrucciones de programa informático en un ordenador, otro aparato de procesamiento de datos programable u otros dispositivos para provocar que se realice una serie de etapas de funcionamiento en el ordenador, otro aparato programable u otros dispositivos para producir un procedimiento

implementado por ordenador, de modo que las instrucciones que se ejecutan en el ordenador u otro aparato programable proporcionan procedimientos para implementar las funciones/acciones especificadas en el diagrama de flujo y/o bloque o bloques del diagrama de bloques.

5 Una 'interfaz de equipo informático' como se usa en el presente documento engloba una interfaz que permite que el procesador de un sistema informático interactúe y/o controle un dispositivo y/o aparato informático externo. Una interfaz de equipo informático puede permitir que un procesador envíe señales de control o instrucciones a un dispositivo y/o aparato informático externo. Una interfaz de equipo informático también puede permitir que un procesador intercambie datos con un dispositivo y/o aparato informático externo. Ejemplos de una interfaz de equipo informático incluyen, pero no se limitan a: un bus serie universal, puerto IEEE 1394, puerto paralelo, puerto IEEE 1284, puerto serie, puerto RS-232, puerto IEEE-488, conexión Bluetooth, conexión de red inalámbrica de área local, conexión TCP/IP, conexión por Ethernet, interfaz de tensión de control, interfaz MIDI, interfaz de entrada analógica e interfaz de entrada digital.

15 En un aspecto, la invención proporciona un procedimiento para determinar una propiedad física de una muestra biológica, como se define en la reivindicación 1.

Una propiedad física como se usa en el presente documento engloba una propiedad de la muestra biológica que se puede medir. En particular, la propiedad física también puede ser una propiedad intensiva de la muestra biológica. Esto, por ejemplo, puede ser la presencia o concentración de una molécula determinada dentro de la muestra biológica. Una muestra biológica como se usa en el presente documento engloba una muestra que comprende material generado por un sistema biológico. Un sistema biológico puede incluir partes o productos de un organismo vivo o productos químicos o materiales derivados o replicados de un organismo. Por ejemplo, se puede copiar ADN o ARN mediante un procedimiento de RCP, aunque el material no se genere directamente por un organismo, se derivó originalmente de un sistema biológico u organismo.

El procedimiento comprende la etapa de adquirir un conjunto de señales de calibración preliminares de un primer lote de un reactivo usando un analizador automático de acuerdo con un protocolo de calibración. El analizador automático adquiere las señales de calibración preliminares usando un primer módulo de fotometría. Esencialmente, el conjunto de señales de calibración preliminares son un conjunto de mediciones fotométricas. Un primer lote como se usa en el presente documento es simplemente un lote de reactivo que se denomina primer lote. La terminología 'primer lote' pretende ser una etiqueta para identificar un lote determinado. Por ejemplo, el término 'primer lote' se podría reemplazar por 'un primer lote de reactivo'. Un analizador automático, como se usa en el presente documento, engloba un sistema para realizar automáticamente una medición o procesamiento de una muestra biológica.

Un módulo de fotometría, como se usa en el presente documento, engloba un instrumento científico que ilumina la muestra biológica con luz y a continuación usa un espectrómetro para medir la luz dispersada y/o la luz que se transmite a través de la muestra biológica. Por ejemplo, un reactivo particular se puede combinar con una molécula biológica o analito y puede tener ciertas propiedades espectroscópicas que permiten la identificación de la molécula biológica o incluso la concentración presente de la molécula biológica dentro de la muestra biológica. Los módulos de fotometría primero y segundo pueden ser, pero no se limitan a: módulos de fotometría de transmisión para realizar mediciones fotométricas de transmisión o módulos de fotometría de luz dispersa para medir luz dispersa.

La muestra biológica también engloba material biológico que se ha diluido o procesado de varias maneras. Por ejemplo, la muestra biológica se puede diluir con un disolvente o se puede procesar físicamente, tal como colocarla en una centrifugadora o someterla a algún otro procesamiento químico. El analizador automático puede funcionar para realizar cualquiera o todas estas operaciones y también puede funcionar para agregar el reactivo a la muestra biológica automáticamente.

En otra etapa, el procedimiento comprende además la etapa de adquirir un conjunto de señales de referencia del primer lote del reactivo usando un analizador de calibración de acuerdo con el protocolo de calibración. El protocolo de calibración como se usa en el presente documento engloba un conjunto de mediciones determinadas que se usan para calibrar las mediciones fotométricas del primer lote. Por ejemplo, puede implicar agregar una cierta cantidad del primer lote del reactivo a muestras biológicas que tienen concentraciones determinadas de moléculas biológicas. El analizador de calibración adquiere conjuntos de señales de referencia usando un segundo módulo de fotometría. El analizador de calibración también puede ser un analizador automático o también puede ser un analizador de funcionamiento total o parcialmente manual. El término 'analizador de calibración' pretende ser una etiqueta para distinguirlo del analizador automático descrito previamente. El procedimiento se realiza usando dos analizadores distintos.

El procedimiento comprende además la etapa de determinar un conjunto de componentes específicos del módulo restando el conjunto de señales de referencia de cada una de las señales de calibración preliminares. El conjunto de señales de calibración preliminares y el conjunto de señales de referencia son ambas mediciones fotométricas que se han medido de acuerdo con el protocolo de calibración. Como tales, las mediciones individuales tanto en las señales de calibración preliminares como en el conjunto de señales de referencia se pueden emparejar y el conjunto de señales de referencia se resta de las señales de calibración preliminares. El protocolo de calibración puede

especificar la medición de la medición fotométrica y una banda de longitud de onda determinada. La intensidad o el número de recuentos detectados en esta banda de longitud de onda es la cantidad que se procesa. Las mediciones realizadas por el primer módulo de fotometría y el segundo módulo de fotometría están determinadas en gran medida por cómo se construye el módulo de fotometría. Se puede usar una rejilla de difracción para dividir el espectro en componentes y a continuación se usa algún tipo de detector óptico para realizar una medición de la luz. Por ejemplo, se podría usar una hendidura para determinar el ancho de banda de la medición y se podría usar un detector tal como un fotodiodo, una matriz de CCD o un tubo fotomultiplicador. En otros modos de realización, la rejilla de difracción proyecta la luz sobre una matriz de fotodetectores y el ancho del detector en un diseño específico de la rejilla de difracción determina el ancho de banda.

El procedimiento comprende además la etapa de adquirir un conjunto de señales específico del lote de un segundo lote del reactivo usando el segundo módulo de fotometría de acuerdo con el protocolo de calibración. El término "segundo lote del reactivo" es una etiqueta que pretende distinguir un segundo lote o un lote adicional del reactivo del primer lote del reactivo que se denomina primer lote. El término 'conjunto de señales específico del lote' también pretende ser una etiqueta para las mediciones fotométricas específicas que se realizan en el segundo lote del reactivo.

El procedimiento comprende además la etapa de determinar una calibración del lote para el primer módulo de fotometría usando el conjunto de componentes específicos del módulo y el conjunto de señales específico del lote. En otras palabras, la calibración del lote se calcula al menos parcialmente usando los componentes específicos del módulo y el conjunto de señales específico del lote. El procedimiento comprende además la etapa de adquirir una señal de medición de la muestra biológica usando el primer módulo de fotometría. El procedimiento comprende además la etapa de determinar una propiedad física de la muestra biológica usando la señal de medición y la calibración del lote.

La invención puede ser valiosa porque permite que el analizador automático use un lote de un reactivo sin realizar una calibración. En este procedimiento, el analizador automático y el analizador de calibración primero realizan ambos mediciones fotométricas de acuerdo con el protocolo de calibración del primer lote. Esto determina un conjunto de componentes específicos del módulo. Los componentes específicos del módulo se calculan a partir de las mediciones fotométricas en el primer lote. A continuación, se midió un conjunto de mediciones fotométricas denominado conjunto de señales específico del lote en un segundo lote usando el segundo módulo de fotometría del analizador de calibración. Por ejemplo, cuando un fabricante produce un lote de reactivo, el fabricante podría usar el analizador de calibración para adquirir a continuación el conjunto de señales específico del lote. La calibración del lote se calcula a continuación usando el conjunto de señales específico del lote y los componentes específicos del módulo. Esto permite adquirir la señal de medición y determinar la propiedad física usando el primer módulo de fotometría y el segundo lote del reactivo.

Las mediciones necesarias para proporcionar la calibración válida se realizaron usando el analizador de calibración y no el analizador automático. Por ejemplo, el reactivo se podría incorporar en un cartucho que contiene los componentes específicos del módulo o la calibración del lote ya calculada para el analizador automático. La calibración se puede realizar por un fabricante o en una localización diferente. El laboratorio que hace la muestra biológica no necesita realizar el protocolo de calibración para usar el segundo lote del reactivo. Por ejemplo, puede permitir que se realicen más muestras y aumentar el rendimiento del laboratorio.

En otro modo de realización, el módulo de fotometría está configurado para medir la absorbancia de la muestra biológica. Las señales son mediciones de absorbancia fotométrica.

En otro modo de realización, la propiedad física es la concentración de un analito.

En otro modo de realización, el analito es, pero no se limita a, cualquiera de los siguientes: una enzima, un sustrato, una proteína, un indicador de drogadicción, un indicador para la monitorización de fármacos terapéuticos y otros analitos.

En otro modo de realización, el analito es un sustrato. El analito puede ser, pero no se limita a, cualquiera de los siguientes: albúmina (BCP + BCG), amoníaco, bicarbonato, bilirrubina directa, bilirrubina total, calcio, colesterol, colesterol HDL, colesterol LDL, creatinina enz., creatinina Jaffe, fructosamina, glucosa, hierro, lactato, magnesio, fósforo, proteína total, proteína total U/LCR, triglicéridos, triglicéridos GB, UIBC, urea/NUS y ácido úrico. Los reactivos para someter a prueba a estos analitos midiendo la absorbancia de la luz son bien conocidos y están disponibles comercialmente. Por ejemplo, se pueden adquirir en Roche Diagnostics Ltd., CH-6343 Rotkreuz, Suiza.

En otro modo de realización, el analito es una enzima. El analito puede ser, pero no se limita a, cualquiera de los siguientes: ACP, ALP, ALT/GPT, amilasa total, amilasa pancreática, AST/GOT, acetilcolinesterasa, butirilcolinesterasa, cincocaina colinesterasa, CK, CK-MB, GGT, GLDH, HBDH, LDH y lipasa. Los reactivos para someter a prueba a estos analitos midiendo la absorbancia de la luz son bien conocidos y están disponibles comercialmente. Por ejemplo, se pueden adquirir en Roche Diagnostics Ltd., CH-6343 Rotkreuz, Suiza.

En otro modo de realización, el analito es un electrólito (ISE). El analito puede ser, pero no está limitado a, cualquiera de los siguientes: cloruro, potasio y sodio. Los reactivos para someter a prueba a estos analitos midiendo la absorbancia de la luz son bien conocidos y están disponibles comercialmente. Por ejemplo, se pueden adquirir en Roche Diagnostics Ltd., CH-6343 Rotkreuz, Suiza.

5 En otro modo de realización, el analito es una proteína. El analito puede ser, pero no está limitado a, cualquiera de los siguientes: glucoproteína ácida  $\alpha$ 1, antitripsina  $\alpha$ 1, microglobulina  $\alpha$ 1, microglobulina  $\beta$ , albúmina (inmuno.), APO A1, APO B, ASLO, C3c, C4, ceruloplasmina, PCR, PCR de alta sensibilidad, cistatina C, ferritina, haptoglobina, HbA1c (sangre completa + hemolizado), homocisteína, IgA, IgG, IgM, cadenas ligeras kappa, Freelite™ Human Lambda Free, cadenas ligeras lambda, lipoproteína (a), mioglobina, prealbúmina, FR, receptor de transferrina soluble y transferrina. Los reactivos para someter a prueba a estos analitos midiendo la absorbancia de la luz son bien conocidos y están disponibles comercialmente. Por ejemplo, se pueden adquirir en Roche Diagnostics Ltd., CH-6343 Rotkreuz, Suiza.

15 En otro modo de realización, el analito es un indicador de drogas. El analito puede ser para someter a prueba el abuso de cualquiera de las siguientes drogas, pero no se limita a ellas: anfetaminas, barbitúricos, benzodiacepinas, cannabinoides, cocaína, LSD, etanol, metadona, metabolito de metadona (EDDP), metacualona, opiáceos, oxicodona, fenciclidina y propoxifeno. Los reactivos para someter a prueba a estos analitos midiendo la absorbancia de la luz son bien conocidos y están disponibles comercialmente. Por ejemplo, se pueden adquirir en Roche Diagnostics Ltd., CH-6343 Rotkreuz, Suiza.

25 En otro modo de realización, el analito es para el control de fármacos terapéuticos (CFT). El analito puede ser, pero no se limita a, cualquiera de los siguientes: paracetamol, amikacina, carbamazepina, digitoxina, digoxina, gentamicina, lidocaína, litio, MPA-T, NAPA, fenobarbital, fenitoína, procainamida, quinidina, salicilato, teofilina, tobramicina, ácido valproico y vancomicina. Los reactivos para someter a prueba a estos analitos midiendo la absorbancia de la luz son bien conocidos y están disponibles comercialmente. Por ejemplo, se pueden adquirir en Roche Diagnostics Ltd., CH-6343 Rotkreuz, Suiza.

30 El analito puede ser, pero no se limita a, cualquiera de los siguientes: dímero D y antitrombina III. Los reactivos para someter a prueba a estos analitos midiendo la absorbancia de la luz son bien conocidos y están disponibles comercialmente. Por ejemplo, se pueden adquirir en Roche Diagnostics Ltd., CH-6343 Rotkreuz, Suiza.

35 En otro modo de realización, el procedimiento comprende además la etapa de adquirir al menos una señal de calibración adicional del segundo lote del reactivo usando el primer módulo de fotometría. El procedimiento comprende además la etapa de ajustar la calibración usando la al menos una señal de calibración adicional. Algunos reactivos pueden cambiar con el tiempo. Por ejemplo, se podría fabricar el segundo lote del reactivo y, a continuación, se adquiere el conjunto de señales de referencia. El segundo lote del reactivo se puede enviar, por ejemplo, a una localización diferente o puede permanecer sin usar durante un período de tiempo. La medición de al menos una señal de calibración puede permitir este cambio en el reactivo con el tiempo. Para muchos reactivos, una o dos mediciones adicionales es todo lo que se necesita. Aunque se realizan algunas mediciones de calibración, esto puede ser menor que realizar una calibración completa. Esto puede ser ventajoso porque reduce la cantidad de calibración que se debe realizar antes de que el analizador automático use el segundo lote del reactivo para determinar la propiedad física de la muestra biológica.

45 En otro modo de realización, la medición de al menos una señal de calibración adicional y el ajuste de la calibración usando la al menos una señal de calibración adicional se repite después de una duración predeterminada. La duración predeterminada se puede preprogramar, por ejemplo, en el controlador del analizador o se puede dar como entrada por un operario. En algunos modos de realización, la duración predeterminada se puede ajustar.

50 Si el reactivo cuyas propiedades cambian con el tiempo no se usa dentro de la duración predeterminada, la calibración puede haber variado. En este caso, puede ser beneficioso repetir la medición de al menos una señal de calibración adicional.

55 En un modo de realización, la etapa de determinar la calibración del lote para el primer módulo de fotometría comprende sumar el conjunto de componentes específicos del módulo al conjunto de señales específico del lote.

60 En un modo de realización alternativo, el procedimiento comprende además la etapa de calcular una constante de calibración dividiendo el conjunto de componentes específicos del módulo por el conjunto de señales de referencia. La determinación de la calibración del lote a partir del primer módulo de fotometría se determina multiplicando la cantidad 1 + la constante de calibración por el conjunto de señales específico del lote. El primer módulo de fotometría y el segundo módulo de fotometría son, por supuesto, instrumentos ópticos. En principio, las mediciones deben ser idénticas; sin embargo, la alineación óptica de diversos componentes o la eficacia de un fotodetector determinado pueden variar de un instrumento a otro. Por ejemplo, esta vez se puede reflejar en la medición de diferentes intensidades. Las mediciones en la señal de calibración preliminar y el conjunto de señales de referencia que se corresponden entre sí serán aproximadamente constantes cuando se dividan entre sí. Puede proporcionar un medio más eficiente de calcular la calibración del lote.

En otro modo de realización alternativo, el procedimiento comprende además la etapa de calcular el ajuste lineal entre los componentes específicos del módulo y el conjunto de señales de referencia. El ajuste lineal comprende una constante de calibración y una constante de compensación en la que la determinación de la calibración del lote para el primer módulo de fotometría se determina sumando la constante de compensación al producto de la constante de calibración y el conjunto de señales específico del lote. Este modo de realización es similar al modo de realización previo, excepto que hay cierta no linealidad en la constante de calibración. Por ejemplo, los fotodetectores pueden tener diferentes curvas de respuesta a diferentes longitudes de onda de la luz. O para diferentes longitudes de onda, la alineación óptica puede ser ligeramente diferente. Este modo de realización también puede compensar estas diferencias.

En otro aspecto, la invención proporciona un sistema de análisis que comprende un analizador automático para analizar una muestra biológica, como se define en la reivindicación 10. El analizador automático comprende además un distribuidor para distribuir el reactivo en la muestra biológica. El analizador automático comprende un primer módulo fotométrico para adquirir la señal de medición de la muestra biológica. El sistema de análisis comprende una memoria para almacenar instrucciones ejecutables por máquina. El analizador automático comprende un controlador del analizador para controlar el analizador automático. La ejecución de las instrucciones ejecutables por máquina hace que el controlador del analizador reciba un conjunto de componentes específicos del módulo. El conjunto de componentes específicos del módulo es análogo al conjunto de componentes específicos del módulo como se describe previamente con respecto al procedimiento. La ejecución de las instrucciones ejecutables por máquina hace que el controlador del analizador reciba además un conjunto de señales específico del lote. El conjunto de señales específico del lote también es análogo al conjunto de señales específico del lote que era previamente con respecto al procedimiento. Hay una variedad de formas en que se puede recibir el conjunto de componentes específicos del módulo y el conjunto de señales específico del lote. Por ejemplo, ambos se pueden transmitir al analizador automático a través de una conexión de red. El segundo lote de un reactivo también puede tener un cartucho con un dispositivo de almacenamiento, tal como un chip RFID u otra memoria que pueda almacenar el conjunto de componentes específicos del módulo o también incluso el conjunto de señales específico del lote. En algunos modos de realización, el conjunto de componentes específicos del módulo se puede almacenar localmente en la memoria del analizador automático.

La ejecución de las instrucciones ejecutables por máquina hace además que el controlador del analizador determine una calibración del lote de acuerdo con un protocolo de calibración para un segundo lote de un reactivo usando el conjunto de componentes específicos del módulo y el conjunto de señales específico del lote. La ejecución de las instrucciones ejecutables por máquina hace además que el controlador del analizador agregue un reactivo del segundo lote de reactivos a la muestra biológica usando el distribuidor. En otras palabras, las instrucciones ejecutables por máquina hacen que el distribuidor distribuya una parte del segundo lote de reactivo en la muestra biológica. La ejecución de las instrucciones ejecutables por máquina hace además que el controlador del analizador adquiera la señal de medición de la muestra biológica usando el módulo de fotometría. La ejecución de las instrucciones ejecutables por máquina hace además que el controlador del analizador determine una propiedad física de la muestra biológica usando la señal de medición y la calibración del lote. Este modo de realización es una implementación del procedimiento descrito previamente para determinar una propiedad física. En este modo de realización se describen las etapas realizadas solo por el analizador automático. Es ventajoso porque describe componentes y funciones del aparato que se instalarían dentro de un laboratorio para medir la propiedad física de la muestra biológica.

El sistema de análisis comprende además un analizador de calibración con un segundo módulo de fotometría. El sistema de análisis comprende además un controlador de calibración. La ejecución de las instrucciones hace que el controlador del analizador adquiera el conjunto de señales de calibración preliminares de un primer lote de reactivo usando el analizador automático de acuerdo con un protocolo de calibración. El analizador automático puede funcionar para adquirir las señales de calibración preliminares usando el primer módulo de fotometría. La ejecución de las instrucciones ejecutables por máquina hace que el controlador de calibración adquiera un conjunto de señales de referencia del primer lote del reactivo usando el analizador de calibración de acuerdo con el protocolo de calibración. El analizador de calibración adquiere el conjunto de señales de referencia usando el segundo módulo de fotometría. El sistema de análisis puede funcionar para determinar el conjunto de componentes específicos del módulo restando el conjunto de señales de referencia de las señales de calibración preliminares.

La ejecución de las instrucciones ejecutables por máquina hace que el controlador de calibración adquiera el conjunto de señales específico del lote de un segundo lote del reactivo usando el segundo módulo de fotometría de acuerdo con el protocolo de calibración. El sistema de análisis puede funcionar para determinar la calibración del lote para el primer módulo de fotometría usando el conjunto de componentes específicos del módulo y el conjunto de señales específico del lote. El controlador del analizador puede funcionar para recibir los componentes de corrección de la calibración del sistema de análisis. En este modo de realización, el sistema de análisis comprende tanto el analizador automático como el analizador de calibración como se describe previamente con respecto al procedimiento.

En otro modo de realización, la ejecución de las instrucciones ejecutables por máquina hace que el controlador del

analizador adquiera al menos una señal de calibración adicional del segundo lote del reactivo usando el primer módulo de fotometría.

5 En otro modo de realización, la ejecución de las instrucciones ejecutables por máquina hace que el controlador del analizador adquiera al menos una señal de calibración adicional del segundo lote del reactivo usando el primer módulo de fotometría. La ejecución de las instrucciones ejecutables por máquina hace que el controlador del analizador ajuste la calibración usando al menos una señal de calibración adicional.

10 En otro modo de realización, la ejecución de las instrucciones ejecutables por máquina hace además que el controlador del analizador repita la adquisición de al menos una señal de calibración adicional y el ajuste de la calibración usando al menos una señal de calibración adicional después de una duración predeterminada.

15 En un modo de realización, el sistema de análisis puede funcionar además para determinar la calibración del lote para el primer módulo de fotometría que comprende sumar el conjunto de componentes específicos del módulo al conjunto de señales específico del lote. Esto se puede implementar, por ejemplo, programando instrucciones ejecutables por máquina en el controlador del analizador.

20 En un modo de realización alternativo, el sistema de análisis puede funcionar además para calcular la constante de calibración dividiendo el conjunto de componentes específicos del módulo por el conjunto de señales de referencia. La determinación de la calibración del lote para el primer módulo de fotometría se determina multiplicando la cantidad 1 + la constante de calibración por el conjunto de señales específico del lote. Esto se puede implementar, por ejemplo, programando instrucciones ejecutables por máquina en el controlador del analizador.

25 En otro modo de realización alternativo, el sistema de análisis puede funcionar además para calcular un ajuste lineal entre los componentes específicos del módulo y el conjunto de señales de referencia. El ajuste lineal comprende una constante de calibración y una constante de compensación. La determinación de la calibración del lote para el primer módulo de fotometría se determina sumando la constante de compensación al producto de la constante de calibración y el conjunto de señales específico del lote. Esto se puede implementar, por ejemplo, programando instrucciones ejecutables por máquina en el controlador del analizador.

30 En otro modo de realización, el sistema de análisis comprende además un servidor para transferir cualquiera de los siguientes al sistema de medición a través de una red informática: el conjunto de componentes de corrección de la calibración, el conjunto de señales específico del lote y combinaciones de los mismos.

35 En otro modo de realización, el sistema de análisis comprende además un cartucho de reactivo al menos parcialmente lleno con el segundo lote del reactivo. El distribuidor puede funcionar para distribuir el reactivo desde el cartucho de reactivo.

40 Se entiende que uno o más de los modos de realización de la invención mencionados anteriormente se pueden combinar siempre que los modos de realización combinados no sean mutuamente excluyentes.

### Breve descripción de los dibujos

45 En lo que sigue, se explican modos de realización de la invención con mayor detalle, solo a modo de ejemplo, haciendo referencia a los dibujos, en los que:

Fig. 1 muestra un diagrama de flujo que ilustra un procedimiento,

50 Fig. 2 ilustra un ejemplo de un sistema de análisis,

Fig. 3 ilustra otro ejemplo de un sistema de análisis,

Fig. 4 ilustra el cálculo del conjunto de componentes específicos del módulo,

55 Fig. 5 muestra un diagrama de flujo que ilustra otro procedimiento,

Fig. 6 muestra un ejemplo de una calibración lineal simple de dos puntos,

Fig. 7 ilustra dos curvas de calibración para el reactivo Roche IGA-2 usado en un sistema Roche Cobas c,

60 Fig. 8 traza la diferencia porcentual entre las curvas de calibración de la fig. 7,

Fig. 9 traza la diferencia entre las curvas de calibración de la fig. 7 en términos absolutos,

65 Fig. 10 ilustra dos curvas de calibración alternativas para el reactivo Roche IGA-2 usado en un sistema Roche Cobas c usando los mismos datos que se usaron en la fig. 7, y

Fig. 11 traza la diferencia porcentual entre las curvas de calibración de la fig. 10.

### Descripción detallada

5 Los elementos numerados de la misma forma en estas figuras son elementos equivalentes o realizan la misma función. Los elementos que se han analizado previamente no se analizarán necesariamente en figuras posteriores si la función es equivalente.

10 La fig. 1 muestra un diagrama de flujo que ilustra un procedimiento para determinar una propiedad física de una muestra biológica. Primero en la etapa 100 se adquiere un conjunto de señales de calibración preliminares de un primer lote de un reactivo usando un analizador automático de acuerdo con un protocolo de calibración. El analizador automático adquiere las señales de calibración preliminares usando un primer módulo de fotometría. A continuación, en la etapa 102 se adquiere un conjunto de señales de referencia del primer lote del reactivo usando un analizador de calibración de acuerdo con el protocolo de calibración. El analizador de calibración adquiere el conjunto de señales de referencia usando un segundo módulo de fotometría. En la etapa 104 se determina un conjunto de componentes específicos del módulo restando el conjunto de señales de referencia de las señales de calibración preliminares. A continuación, en la etapa 106 se adquiere un conjunto de señales específico de un segundo lote del reactivo usando el segundo módulo de fotometría de acuerdo con el protocolo de calibración. A continuación, en la etapa 108 se adquiere una calibración del lote para el primer módulo de fotometría sumando el conjunto de componentes específicos del módulo al conjunto de señales específico del lote. A continuación, en la etapa 110 se adquiere una señal de medición de la muestra biológica usando el primer módulo de fotometría y el segundo lote del reactivo. Finalmente, en la etapa 112 se determina una propiedad física de la muestra biológica usando la señal de medición y la calibración del lote.

25 En la fig. 2 se muestra un ejemplo de un sistema de análisis 200. El sistema de análisis comprende un analizador automático 202. El analizador automático 202 puede funcionar para analizar una muestra biológica 204. Existe un distribuidor 206 que puede funcionar para distribuir un segundo lote de reactivo 208 en la muestra biológica 204. Por ejemplo, el segundo lote de reactivo 208 se puede localizar dentro de un cartucho. Aunque no se muestra en esta fig., el analizador automático 202 puede tener un aparato para situar múltiples muestras biológicas 204 para distribuir el reactivo y también para su análisis mediante un primer módulo fotométrico 210. El distribuidor 206 y el primer módulo fotométrico 210 están conectados a una interfaz de equipo informático 214 de un sistema informático 212. El sistema informático 212 es un ejemplo de un controlador del analizador. El ordenador 212 comprende además un procesador 216 que está conectado con la interfaz de equipo informático 214, una interfaz de red 218, almacenamiento informático 220 y memoria informática 222. Se muestra el almacenamiento informático 220 como que contiene un conjunto de componentes específicos del módulo 224. Se muestra además el almacenamiento informático 220 como que contiene un conjunto de señales específico del lote 226. Se muestra además el almacenamiento informático 220 como que contiene una calibración del lote. Se muestra además el almacenamiento informático 220 como que contiene una señal de medición 230. Se muestra además el almacenamiento informático 220 como que contiene un valor de una propiedad física. El valor que representa la propiedad física 232 se puede considerar una medición de la propiedad física de la muestra biológica 204. En algunos modos de realización solo se recibe la calibración del lote 228. En otros ejemplos se reciben el conjunto de componentes específicos del módulo 224 y el conjunto de señales específico del lote. Estos, por ejemplo, se pueden recibir por la interfaz de red 218.

45 Se muestra la memoria informática 222 como que contiene un módulo de control 240. El módulo de control 240 contiene código ejecutable por ordenador que permite que el procesador 216 controle el funcionamiento y la función del analizador automático 202. Por ejemplo, esto puede controlar el distribuidor 206 para distribuir el reactivo en la muestra biológica 204. El módulo de control 240 también puede contener instrucciones que hacen que el procesador 216 controle el primer módulo de fotometría 210 para adquirir la señal de medición 230. Se muestra además el almacenamiento informático 222 como que contiene un módulo de cálculo de la calibración 242. El módulo de cálculo de la calibración 242 es un módulo opcional presente en algunos ejemplos que contiene código que permite que el procesador 216 calcule la calibración del lote 228 usando el conjunto de componentes específicos del módulo 224 y el conjunto de señales específico del lote 226. Se muestra además la memoria informática 222 como que contiene un módulo de cálculo de mediciones 244 que permite que el procesador 216 calcule el valor que representa la propiedad física 232 a partir de la señal de medición 230 y la calibración del lote 228.

60 En la fig. 3 se muestra otro ejemplo de un sistema de análisis 300. El sistema de análisis 300 comprende un analizador automático 202 similar al que se muestra en la fig. 2, un analizador de calibración 302 y un servidor 312. El analizador automático 202 contiene adicionalmente un sistema de movimiento de muestras 304 que puede mover múltiples muestras biológicas 204, 204' a su posición para la medición de un primer módulo fotométrico 210 y/o entre diferentes distribuidores 206, 206'. El analizador automático 202 puede comprender múltiples distribuidores 206, 206'. En este ejemplo hay dos distribuidores 206, 206' para distribuir un segundo lote del reactivo 208 y un primer lote del reactivo 208'. En el uso práctico, el primer lote 208 se habría usado para mediciones en el analizador automático 202 en un punto hacia el futuro de cuando se usa el segundo lote del reactivo 208. Ambos se muestran en esta figura para ilustrar las mediciones tomadas en el segundo lote del reactivo 208 y en el primer lote del reactivo 208'.

Se muestra adicionalmente el almacenamiento informático 220 como que contiene señales de calibración preliminares 306. Las señales de calibración preliminares 306 se midieron usando el primer lote del reactivo 208' de acuerdo con un protocolo de calibración 308. Se muestra adicionalmente la memoria informática como que contiene un módulo de protocolo de calibración 308 que permite que el procesador 216 siga un protocolo de calibración. Esto probablemente implicaría medir muestras biológicas con concentraciones conocidas de una molécula determinada que reacciona con el reactivo. Se muestra que el analizador de calibración 302 tiene una configuración casi idéntica al analizador automático 202 que se muestra en la fig. 3. El ordenador 212' contiene muchos de los mismos componentes y tiene la misma funcionalidad que el ordenador 212. El analizador de calibración 302 comprende un ordenador 212' que funciona como el controlador de calibración. El almacenamiento informático 220 del analizador de calibración 302 contiene el conjunto de señales de referencia 310 medidas a partir del primer lote del reactivo 208' y un conjunto de señales específico del lote 312 medido a partir del segundo lote del reactivo 208 de acuerdo con el protocolo de calibración 308. El conjunto de componentes específicos del módulo 24 se puede determinar restando el conjunto de señales de referencia 310 de las señales de calibración preliminares 306. Esto podría realizarse por el analizador automático 202, el analizador de calibración 302 o el servidor 312. Hay un servidor 312 que sirve para intercambiar datos entre el analizador automático 202 y el analizador de calibración 302.

En la fig. 4 se muestra un ejemplo de concentración de moléculas frente a una señal de medición 402 para un protocolo de calibración. Los puntos etiquetados 306 corresponden a las señales de calibración preliminares medidas usando el analizador automático. Cada una de estas señales 306 se puede dividir en dos componentes. El componente correspondiente al conjunto de señales de referencia y los componentes específicos del módulo 224. Los componentes específicos del módulo 224 se calculan restando cada una de las señales de calibración preliminares 306 de su correspondiente conjunto de señales de referencia.

Las señales observadas se pueden abreviar  $S_{obs}$ , y son los puntos 306 en la fig. 4. Los 6 puntos 306 se pueden representar mediante las variables  $Sx_{obs}$ , donde  $x$  es una variable de índice. Los componentes específicos de los lotes 310 se pueden representar como  $Sx_{lot}$ , donde  $x$  es nuevamente una variable de índice. Los componentes específicos del módulo se pueden representar como  $Sx_{mod}$ , donde  $x$  es nuevamente una variable de índice.

La relación que se muestra en la fig. 4 se puede expresar como:

$$Sx_{obs} = Sx_{lot} + Sx_{mod}.$$

En algunos casos, la relación  $Sx_{obs}/Sx_{lot} = const_{mod}$  es constante para cada módulo fotométrico, en este caso  $S_{obs}$  se puede expresar como:

$$Sx_{obs} = Sx_{lot} + Sx_{lot} * const_{mod}.$$

Un ejemplo de un flujo de trabajo descrito para aplicar el procedimiento es primero obtener valores específicos del módulo a partir de reactivos con valores de lote conocidos. A continuación, en la etapa 2, los valores de absorbancias fotométricas específicos del lote se proporcionan como archivos analíticos, por ejemplo, desde un servidor. A continuación, en la etapa 3, para los primeros lotes nuevos o siguientes se pueden calcular los valores de absorbencia esperados. A continuación, en la etapa 4, los valores de señal calculados se usan para calcular los parámetros de la curva como una calibración del lote. Puede ser necesario usar agua para determinar la concentración de S0 o cero. A continuación, en la etapa 5, los reactivos con tiempo de espera incorporado o calibración de casete deben usar agua del sistema y un calibrador S1 en caso de curvas de calibración no lineales, también se pueden considerar actualizaciones de 1 o 2 puntos para la recalibración incorporada. A continuación, en la etapa 6, si hay muchos casos diferentes a los que se pueden aplicar ejemplos del procedimiento: la instalación del analizador, un nuevo lote de reactivo usado por el analizador automático y el primer lote nuevo usado en el analizador de calibración se muestran en la fig. 5.

En la fig. 5 se muestra tres diagramas de flujo diferentes. El primer diagrama de flujo comienza con la etapa 500 en el que se instala un nuevo fotómetro en un laboratorio. A continuación, en la etapa 502, se realiza una calibración con un calibrador. Esto realiza mediciones en el lote del calibrador y en el primer lote 504. A continuación, en la etapa 506, se realiza un cálculo de la curva de calibración. Esto se realiza usando los valores de calibración 508. A continuación, en la etapa 510, se calculan valores específicos del módulo 510 usando los primeros valores específicos del lote 512. La instalación del analizador corresponde a la etapa 500 y a la etapa 512.

El segundo diagrama de flujo comienza con la etapa 514, se inicia un nuevo lote de reactivo en el sitio de un cliente. A continuación, en la etapa 516, se calculan los valores de señal. Esto se hace usando el primer lote además del ABS + el módulo ABS 518. Finalmente, en la etapa 520 se realiza el cálculo de la curva de calibración usando los valores de calibración 522.

El tercer diagrama de flujo comienza en la etapa 524, que muestra un ejemplo de un nuevo lote de reactivos procesado por un analizador de calibración. Primero, en la etapa 526 se realiza una calibración con el calibrador

para el primer lote y el segundo lote 528. A continuación, en la etapa 530, se realiza un cálculo de la curva de calibración usando el valor de calibración 532. Y finalmente calcule los valores específicos del lote en la etapa 534 usando el primer lote y los valores específicos 536.

5 En la fig. 6 se muestra un ejemplo de una calibración lineal simple de dos puntos. El eje X 600 es la concentración y el eje Y 602 la señal medida. Esta figura se usa para ilustrar el caso en el que la calibración del lote para el primer módulo de fotometría se determina sumando el conjunto de componentes específicos del módulo al conjunto de señales específico del lote. La concentración  $C_0$  está etiquetada 604. La concentración  $C_1$  está etiquetada 606. La señal  $S_0$  608 es la señal que corresponde a la concentración  $C_0$  604. La señal  $S_1$  610 es la señal que corresponde a la concentración  $C_1$  616.

10 En este ejemplo, se supone una calibración lineal simple de dos puntos donde  $S_0$  608 es la señal con concentración  $C_0$  604 y  $S_1$  es la señal de concentración  $C_1$  606. Entonces la curva de calibración se puede expresar como una regresión lineal de ( $C_0/S_0$   $C_1/S_1$ ).

15 Las señales también se pueden expresar como  $S_0 = S_{(mod)} + S_{0(lot)}$  y  $S_1 = S_{(mod)} + S_{1(lot)}$ .  $C_0$  puede ser 0 y en este caso  $S_0$  se puede derivar del segundo lote de reactivo, una señal medida solo para el reactivo o simplemente una señal en blanco.

20 Otra forma de realizar la calibración es calcular una constante de calibración dividiendo el conjunto de componentes específicos del módulo por el conjunto de señales de referencia. La determinación de la calibración del lote para el primer módulo de fotometría se determina a continuación multiplicando la cantidad 1 más la constante de calibración por el conjunto de señales específico del lote.

25 Esta técnica se ilustra en general en la fig. 4 y en la tabla a continuación. En el siguiente ejemplo, se realiza una curva de calibración no lineal usando seis puntos de calibración para construir la curva de calibración. El ejemplo se ilustra con la siguiente tabla.

Concentración	Señal (ABS)	S (desde el segundo módulo)	Factor
$C_0$	$S_0 = S_{0(lot)} * (1+x)$	$S_{0(lot)}$	x
$C_1$	$S_1 = S_{1(lot)} * (1+x)$	$S_{1(lot)}$	x
$C_2$	$S_2 = S_{2(lot)} * (1+x)$	$S_{2(lot)}$	x
$C_3$	$S_3 = S_{3(lot)} * (1+x)$	$S_{3(lot)}$	x
$C_4$	$S_4 = S_{4(lot)} * (1+x)$	$S_{4(lot)}$	x
$C_5$	$S_5 = S_{5(lot)} * (1+x)$	$S_{5(lot)}$	x

30 En esta tabla, el factor "x" es la constante de calibración y los valores de S con el subíndice (lot) son el conjunto de señales específico del lote. El factor específico del módulo en este caso "x" se puede derivar mediante una regresión de mínimos cuadrados durante la configuración inicial del módulo. El conjunto de señales específico del lote está etiquetado 310 en la fig. 4.

35 La eficacia de este procedimiento de calibración se demuestra con una calibración para medir la concentración de IgA en suero humano.

40 En la fig. 7 se ilustran dos curvas de calibración para el reactivo Roche IGA-2 usado en un sistema Roche Cobas c. Este reactivo es una prueba de la IgA en suero humano y usa dos soluciones de trabajo. Se usa un amortiguador TRIS para la primera solución y anticuerpo anti-IgA humana (caprino) para la segunda solución. El eje X 700 muestra la concentración en g/L. El eje Y 702 muestra la señal medida para un cálculo bicromático. Se usa la diferencia de absorción a dos longitudes de onda diferentes. En este caso particular, para IGA-1, la señal es la diferencia de la absorción a 340 nm menos la absorción a 700 nm. Se muestran dos curvas de calibración. Una que usa una calibración estándar 704 que se realizó en el instrumento que realiza las mediciones. La segunda curva de calibración 706 se realizó usando una calibración como se ilustra en la fig. 4 y en la tabla anterior. Comparando las dos curvas 704, 706 se puede ver que la diferencia no es visible en la curva.

45 La fig. 8 se usa para ilustrar la diferencia entre las curvas 704 y 706 en la fig. 7. El eje X 700 es la concentración y el eje Y 800 muestra la diferencia entre las curvas 706 y 704 en cuanto al cambio porcentual. Se muestra que el error o cambio porcentual es inferior al 1 por ciento para todas las concentraciones, excepto las bajas.

50 En la fig. 9 se muestra la diferencia entre las curvas 704 y 706 en términos absolutos. El eje X 700 es la concentración y el eje Y 900 es la señal medida. Una vez más, 1 corresponde a que se absorba toda la señal como el eje 702 en la fig. 7. De esta curva se puede ver que a concentraciones bajas la diferencia o error entre las dos calibraciones es pequeña. En las figs. 8 y 9 juntas se ilustra la eficacia de la calibración.

55

5 La siguiente tabla se usa para ilustrar una alternativa en la que se calcula un ajuste lineal entre los componentes específicos del módulo y el conjunto de señales de referencia. El ajuste lineal comprende una constante de calibración y una constante de compensación. La determinación de la calibración del lote para el primer módulo de fotometría se determina a continuación sumando la constante de compensación al producto de la constante de calibración y el conjunto de señales específico del lote.

Al igual que en el ejemplo anterior, la curva de calibración no lineal se crea usando seis puntos de calibración.

Concentración	Señal (ABS)	S (desde el segundo módulo)	Factor	constante
C <sub>0</sub>	$S_0 = S_{0(\text{lot})} * (1+x) + b$	S <sub>0(lot)</sub>	a	b
C <sub>1</sub>	$S_1 = S_{1(\text{lot})} * (1+x) + b$	S <sub>1(lot)</sub>	a	b
C <sub>2</sub>	$S_2 = S_{2(\text{lot})} * (1+x) + b$	S <sub>2(lot)</sub>	a	b
C <sub>3</sub>	$S_3 = S_{3(\text{lot})} * (1+x) + b$	S <sub>3(lot)</sub>	a	b
C <sub>4</sub>	$S_4 = S_{4(\text{lot})} * (1+x) + b$	S <sub>4(lot)</sub>	a	b
C <sub>5</sub>	$S_5 = S_{5(\text{lot})} * (1+x) + b$	S <sub>5(lot)</sub>	a	b

10 En esta tabla, el factor "x" es la constante de calibración, los valores de S con el subíndice (lot) son el conjunto de señales específico del lote, y b es la constante de compensación. Los factores específicos del módulo "x" y "b" se pueden derivar por regresión de mínimos cuadrados durante la configuración inicial del módulo.

15 En la fig. 10 se ilustran dos curvas de calibración para el reactivo Roche IGA-2 usado en un sistema Roche Cobas c usando los mismos datos que se usaron en la fig. 7. También hay dos curvas de calibración que se muestran en la fig. 10. Una curva usa la calibración estándar 704 que se realizó en el instrumento que realiza las mediciones. La segunda curva de calibración 1000 se realizó usando una calibración como se ilustra en la tabla anterior con la constante de calibración y la constante de compensación. Comparando las dos curvas 704, 1000 se puede ver que  
20 la diferencia no es visible en la curva.

La fig. 11 se usa para ilustrar la diferencia entre las curvas 704 y 1000 en la fig. 10. El eje X 700 es la concentración y el eje Y 800 muestra la diferencia entre las curvas 1000 y 704 en cuanto al cambio porcentual. Se muestra que el porcentaje de error o cambio se reduce cuando se compara con el porcentaje de error que se muestra en la fig. 8.  
25

**Lista de números de referencia**

	200	sistema de análisis
5	202	analizador automático
	204	muestra biológica
	206	distribuidor
10	206'	distribuidor
	208	segundo lote de reactivo
15	208'	primer lote de reactivo
	210	primer módulo fotométrico
	210'	segundo módulo fotométrico
20	212	ordenador
	212'	ordenador
25	214	interfaz de equipo informático
	216	procesador
	218	interfaz de red
30	218'	interfaz de red
	220	almacenamiento informático
35	222	memoria informática
	224	conjunto de componentes específicos del módulo
	226	conjunto de señales específico del lote
40	228	calibración del lote
	230	señal de medición
45	232	valor que representa una propiedad física
	240	módulo de control
	242	módulo de cálculo de calibración
50	244	módulo de cálculo de mediciones
	300	sistema de análisis
55	302	analizador de calibración
	304	sistema de movimiento de muestras
	306	señales de calibración preliminares
60	308	módulo de protocolo de calibración
	310	conjunto de señales de referencia
65	312	conjunto de señales específico del lote

	314	servidor
	400	concentración
5	402	señal
	600	eje X (concentración)
	602	eje Y (señal)
10	604	concentración de analito
	606	concentración de analito
15	608	señal
	610	señal
	700	eje Y (señal)
20	704	curva de calibración
	706	curva de calibración
25	800	eje Y (cambio porcentual)
	900	eje Y (diferencia absoluta)
	1000	curva de calibración

## REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para determinar una propiedad física de una muestra biológica (204, 204'), en el que el procedimiento comprende las etapas de:
- 5
- adquirir (100) un conjunto de señales de calibración preliminares (306) de un primer lote (208') de un reactivo usando un analizador automático (202) de acuerdo con un protocolo de calibración (308), en el que el analizador automático adquiere las señales de calibración preliminares usando un primer módulo de fotometría (210);
  - 10 - adquirir (102) un conjunto de señales de referencia (310) del primer lote (208') del reactivo usando un analizador de calibración (302) de acuerdo con el protocolo de calibración (308), en el que el analizador de calibración (302) adquiere el conjunto de señales de referencia (310) usando un segundo módulo de fotometría (210');
  - 15 - determinar (104) un conjunto de componentes específicos del módulo (224) restando el conjunto de señales de referencia (310) de las señales de calibración preliminares (306);
  - adquirir (106) un conjunto de señales específico (226) de un segundo lote (308) del reactivo usando el segundo módulo de fotometría (210') del analizador de calibración (302) de acuerdo con el protocolo de calibración (308);
  - 20 - determinar (108) una calibración del lote (228) para el primer módulo de fotometría (210) usando el conjunto de componentes específicos del módulo (224) y el conjunto de señales específico del lote (226); y
  - 25 - adquirir (110) una señal de medición (230) de la muestra biológica usando el primer módulo de fotometría (210) del analizador automático (202) y el segundo lote (208) del reactivo; y
  - determinar (112) una propiedad física (232) de la muestra biológica (204, 204') usando la señal de medición (230) y la calibración del lote (228); en el que cualquiera de los siguientes:
  - 30
    - en el que la etapa de determinar la calibración del lote (228) para el primer módulo de fotometría (210) comprende sumar el conjunto de componentes específicos del módulo (224) al conjunto de señales específico del lote (226);
    - 35 • en el que el procedimiento comprende además la etapa de: calcular una constante de calibración dividiendo el conjunto de componentes específicos del módulo (224) por el conjunto de señales de referencia (310), en el que la determinación de la calibración del lote (228) para el primer módulo de fotometría (210) se determina multiplicando la cantidad 1 más la constante de calibración por el conjunto de señales específico del lote (226); y
    - 40 • en el que el procedimiento comprende además la etapa de: calcular un ajuste lineal entre los componentes específicos del módulo (224) y el conjunto de señales de referencia (310), en el que el ajuste lineal comprende una constante de calibración y una constante de compensación, en el que la determinación de la calibración del lote (228) para el primer módulo de fotometría (210) se determina sumando la constante de compensación al producto de la constante de calibración y el conjunto de señales específico del lote (226).
  - 45
2. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que el procedimiento comprende además las etapas de:
- adquirir al menos una señal de calibración adicional del segundo lote (208) de reactivo usando el primer módulo de fotometría (210); y
  - 50 - ajustar la calibración usando al menos una señal de calibración adicional.
3. El procedimiento de la reivindicación 2, en el que la medición de al menos una señal de calibración adicional y el ajuste de la calibración usando al menos una señal de calibración adicional se repite después de una duración predeterminada.
4. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el módulo de fotometría (210, 210') está configurado para medir la absorbancia de la muestra biológica (204, 204').
5. El procedimiento de la reivindicación 4, en el que las señales de calibración preliminares (306), el conjunto de señales de referencia (310), el conjunto de señales específico del lote (226) y la señal de medición (230) son mediciones de absorbancia fotométrica.
6. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la propiedad física es la concentración de un analito.

7. El procedimiento de la reivindicación 6, en el que el analito es uno cualquiera de los siguientes: una enzima, un sustrato, una proteína, un indicador de drogadicción y un indicador para controlar el uso de fármacos terapéuticos.

8. El procedimiento de la reivindicación 6, en el que el analito es uno de los siguientes: albúmina (BCP + BCG), amoníaco, bicarbonato, bilirrubina directa, bilirrubina total, calcio, colesterol, colesterol HDL, colesterol LDL, creatinina enz., creatinina Jaffe, fructosamina, glucosa, hierro, lactato, magnesio, fósforo, proteína total, proteína total U/LCR, triglicéridos, triglicéridos GB, UIBC, urea/NUS, ácido úrico, ACP, ALP, ALT/GPT, amilasa total, amilasa pancreática, AST/GOT, acetilcolinesterasa, butirilcolinesterasa, cincocaína colinesterasa, CK, CK-MB, GGT, GLDH, HBDH, LDH, lipasa, cloruro, potasio, sodio, glucoproteína ácida  $\alpha$ 1, antitripsina  $\alpha$ 1, microglobulina  $\alpha$ 1, microglobulina  $\beta$ , albúmina (inmuno.), APO A1, APO B, ASLO, C3c, C4, ceruloplasmina, PCR, PCR de alta sensibilidad, cistatina C, ferritina, haptoglobina, HbA1c (sangre completa + hemolizado), homocisteína, IgA, IgG, IgM, cadenas ligeras kappa, Freelite Human Lambda Free, cadenas ligeras lambda, lipoproteína (a), mioglobina, prealbúmina, FR, receptor de transferrina soluble, transferrina, dímero D y antitrombina III

9. El procedimiento de la reivindicación 6, en el que el analito puede ser para someter a prueba el uso de cualquiera de los siguientes fármacos: anfetaminas, barbitúricos, benzodiazepinas, cannabinoides, cocaína, LSD, etanol, metadona, metabolito de metadona (EDDP), metacualona, opiáceos, oxicodona, fenciclidina, propoxifeno, paracetamol, amikacina, carbamazepina, digitoxina, digoxina, gentamicina, lidocaína, litio, MPA-T, NAPA, fenobarbital, fenitoína, procaïn amida, quinidina, salicilato, teofilina, tobramicina, ácido valproico y vancomicina.

10. Un sistema de análisis (200, 300) que comprende un analizador automático (202) para analizar una muestra biológica (204, 204'), en el que el analizador automático (202) comprende además un distribuidor (206, 206') para distribuir un reactivo en la muestra biológica (204, 204'), en el que el analizador automático comprende un primer módulo fotométrico (210) para adquirir una señal de medición (230) de la muestra biológica (204, 204'), en el que el sistema de análisis (200, 300) comprende una memoria (222) para almacenar instrucciones ejecutables por máquina (240, 242, 244), en el que el analizador automático (202) comprende un controlador del analizador (212) para controlar el analizador automático (202), en el que la ejecución de las instrucciones ejecutables por máquina hace que el controlador del analizador (212):

- reciba un conjunto de componentes específicos del módulo (224);

- reciba un conjunto de señales específico del lote (226);

- determine una calibración del lote (228) de acuerdo con un protocolo de calibración (308) para un segundo lote (208) de un reactivo usando el conjunto de componentes específicos del módulo (224) y el conjunto de señales específico del lote (226);

- distribuya una parte del segundo lote (208) de reactivo en la muestra biológica (204, 204') usando el distribuidor (206, 206');

- adquiera (110) la señal de medición (230) de la muestra biológica (204, 204') usando el primer módulo de fotometría (210); y

- determine (112) una propiedad física (232) de la muestra biológica (204, 204') usando la señal de medición (230) y la calibración del lote (228); en el que el sistema de análisis (200, 300) comprende además un analizador de calibración (302) con un segundo módulo de fotometría (210'); en el que el sistema de análisis (200, 300) comprende además un controlador de calibración (212'); en el que la ejecución de las instrucciones (240, 242, 244) hace que el controlador del analizador (212) adquiera (100) un conjunto de señales de calibración preliminares (306) de un primer lote (208') de un reactivo usando el analizador automático (202) de acuerdo con un protocolo de calibración (308); en el que el analizador automático (202) puede funcionar para adquirir las señales de calibración preliminares (306) usando el primer módulo de fotometría (210); en el que la ejecución de las instrucciones ejecutables por máquina (240, 242, 244) hace que el controlador de calibración (212') adquiera (102) un conjunto de señales de referencia (310) del primer lote (208') del reactivo usando el analizador de calibración (302) de acuerdo con el protocolo de calibración; en el que el analizador de calibración (302) adquiere el conjunto de señales de referencia (310) usando el segundo módulo de fotometría (210'); en el que el sistema de análisis (200, 300) puede funcionar para determinar (104) el conjunto de componentes específicos del módulo (224) restando el conjunto de señales de referencia (310) de las señales de calibración preliminares (306); en el que la ejecución de las instrucciones ejecutables por máquina (240, 242, 244) hace que el controlador de calibración (212') adquiera (106) el conjunto de señales específico del lote (226) de un segundo lote (208) del reactivo usando el segundo módulo de fotometría (210') de acuerdo con el protocolo de calibración (308); en el que cualquiera de los siguientes:

• en el que el sistema de análisis (200, 300) puede funcionar además para determinar la calibración del lote (228) para el primer módulo de fotometría (210) sumando el conjunto de componentes específicos del módulo (224) al conjunto de señales específico del lote (226);

• en el que el sistema de análisis (200, 300) puede funcionar además para calcular una constante de

calibración dividiendo el conjunto de componentes específicos del módulo (224) por el conjunto de señales de referencia (310), en el que la determinación de la calibración del lote (228) para el primer el módulo de fotometría (210) se determina multiplicando la cantidad 1 más la constante de calibración por el conjunto de señales específico del lote (226); y

- 5
- en el que el sistema de análisis (200, 300) puede funcionar además para calcular un ajuste lineal entre los componentes específicos del módulo (224) y el conjunto de señales de referencia (310), en el que el ajuste lineal comprende una constante de calibración y una constante de compensación, en el que la determinación de la calibración del lote (228) para el primer módulo de fotometría (210) se determina sumando la constante de compensación al producto de la constante de calibración y el conjunto de señales específico del lote (226).
- 10

11. El sistema de análisis (200, 300) de la reivindicación 10, en el que la ejecución de las instrucciones ejecutables por máquina (240, 242, 244) hace que el controlador del analizador (212):

- 15
- adquiera al menos una señal de calibración adicional del segundo lote (208) de reactivo usando el primer módulo de fotometría (210); y

- ajuste la calibración usando al menos una señal de calibración adicional.

- 20
12. El sistema de análisis (200, 300) de la reivindicación 11, en el que la ejecución de las instrucciones ejecutables por máquina (240, 242, 244) hace que el controlador del analizador (212) repita la adquisición de al menos una señal de calibración adicional y el ajuste de la calibración usando al menos dos señales de calibraciones adicionales después de una duración predeterminada.

- 25
13. El sistema de análisis (200, 300) de la reivindicación 10, 11 o 12, en el que el sistema de análisis (200, 300) comprende además un servidor para transferir el conjunto de señales específico del lote (226) al analizador automático a través de una red informática.

- 30
14. El sistema de análisis (200, 300) de una cualquiera de las reivindicaciones 10 a 13, en el que el sistema de análisis (200, 300) comprende además un cartucho de reactivo al menos parcialmente lleno con el segundo lote (208) del reactivo, y en el que el distribuidor puede funcionar para distribuir reactivo del cartucho de reactivo.

**Fig. 1**

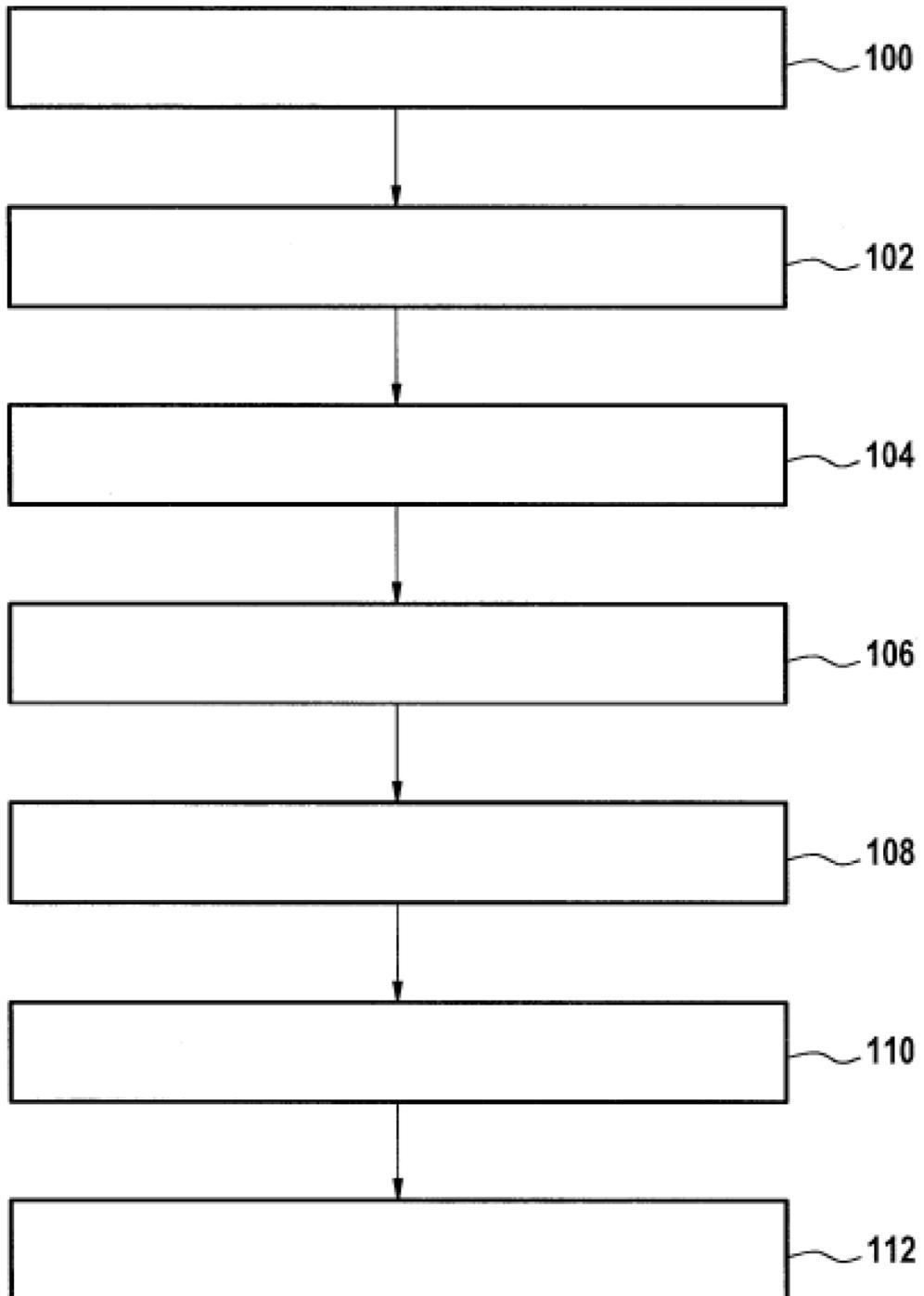


Fig. 2

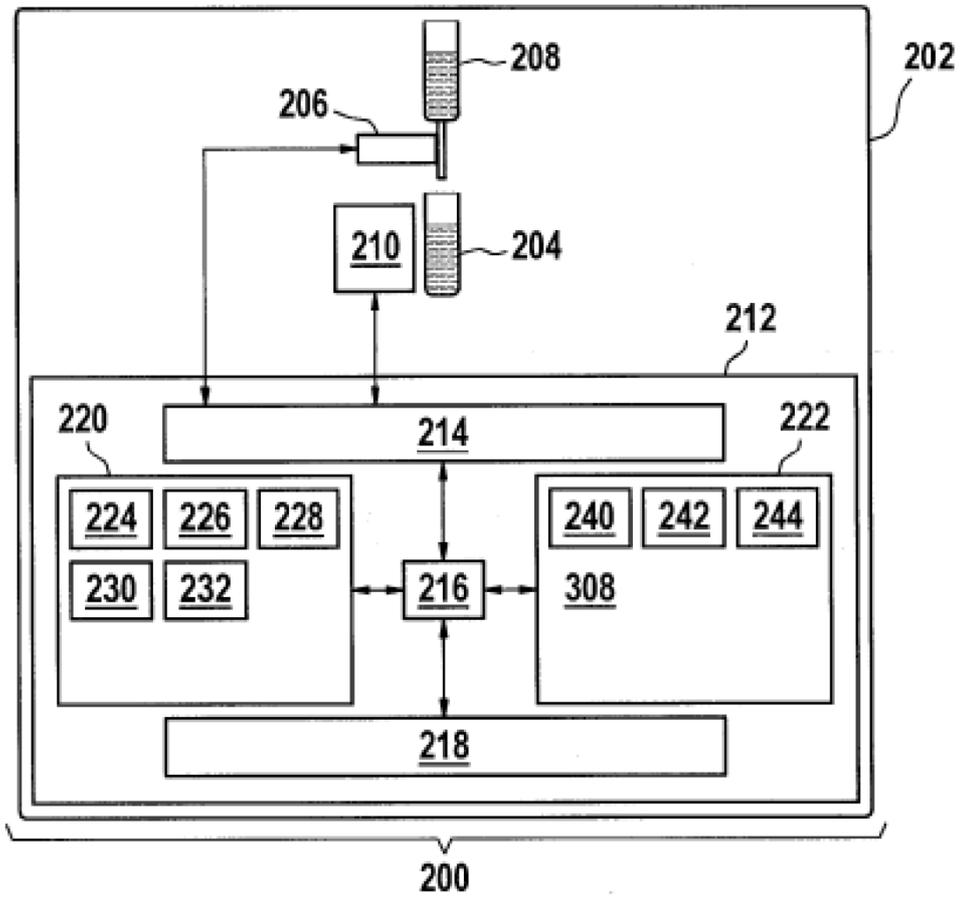
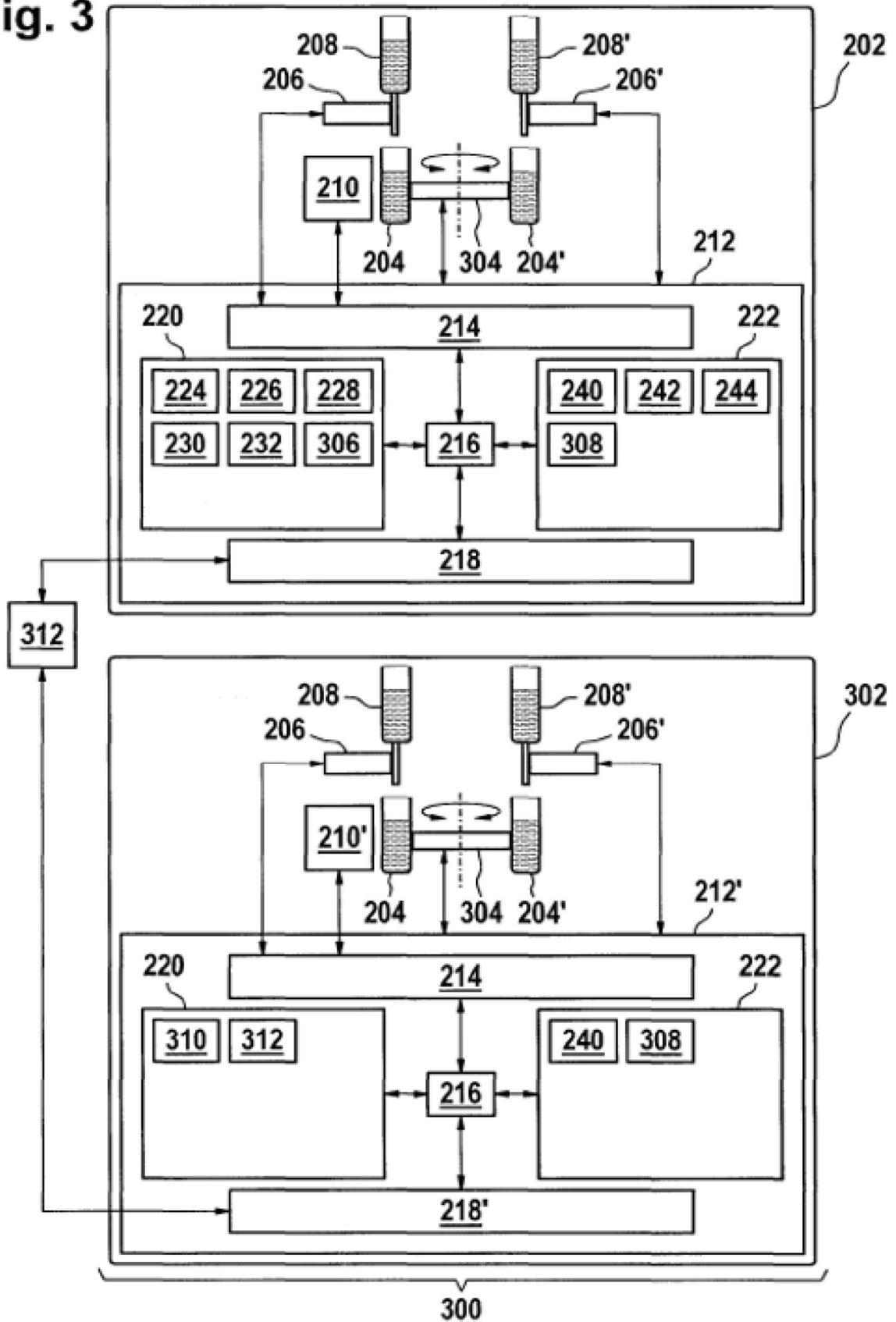


Fig. 3



**Fig. 4**

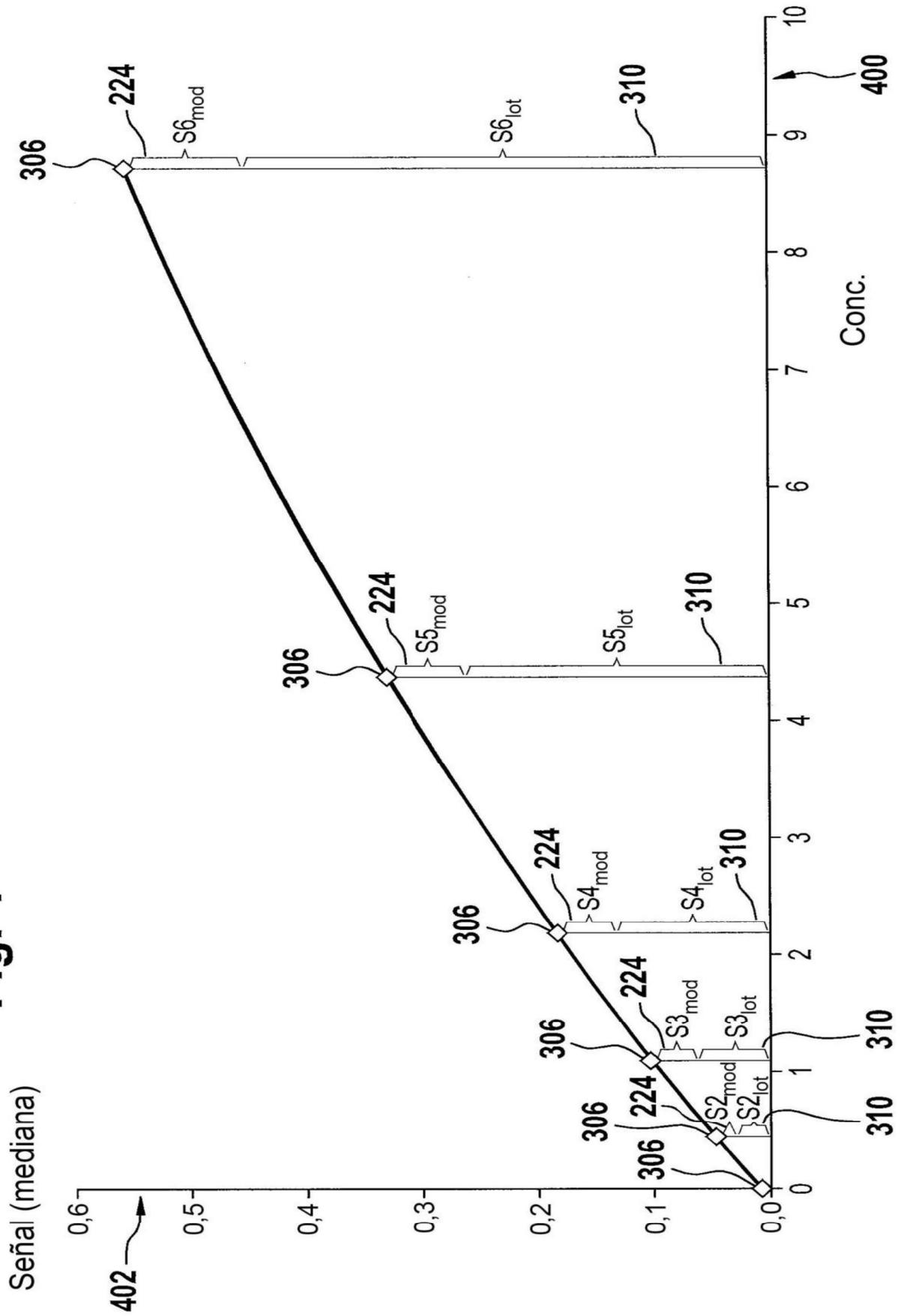
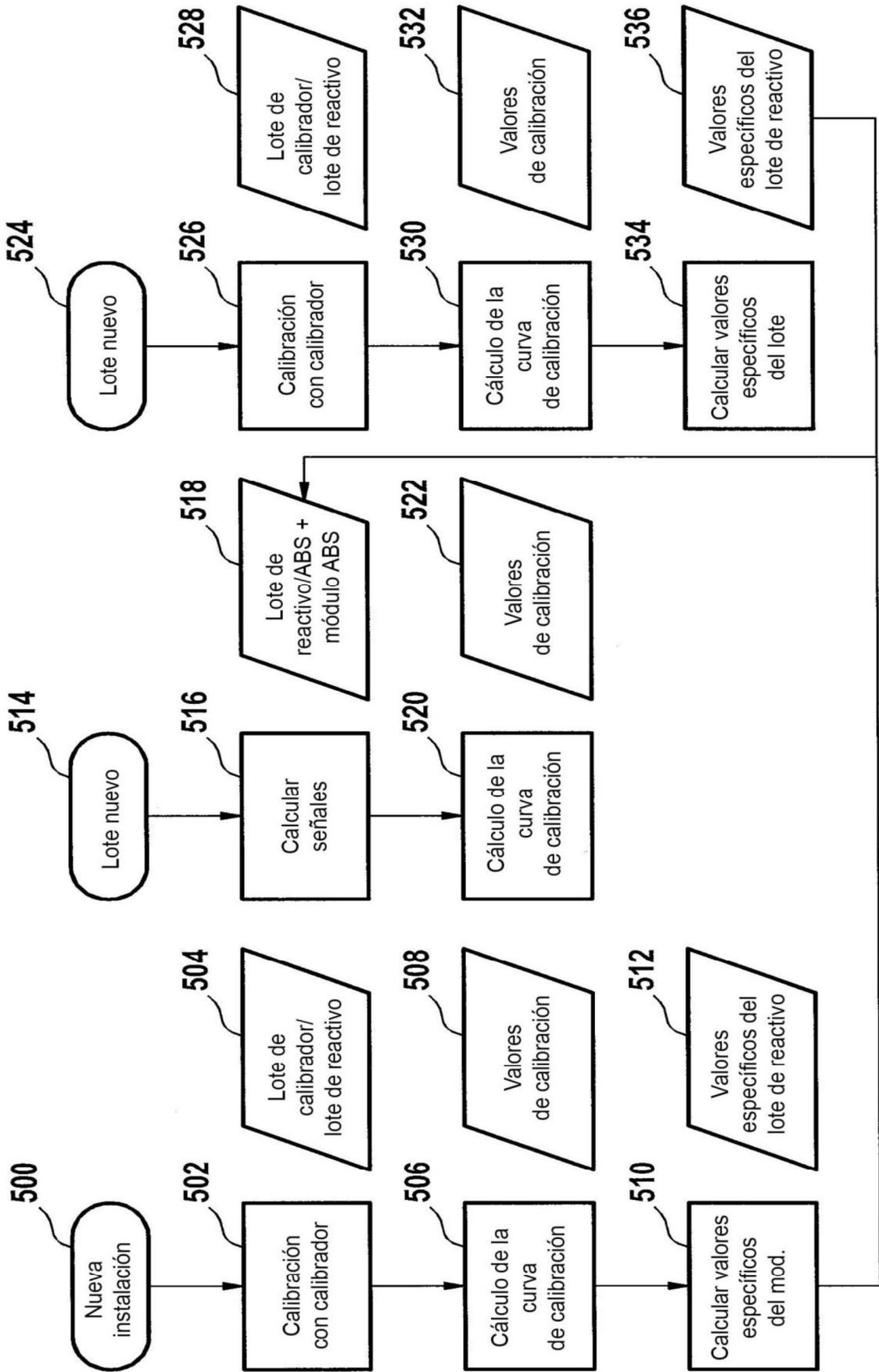
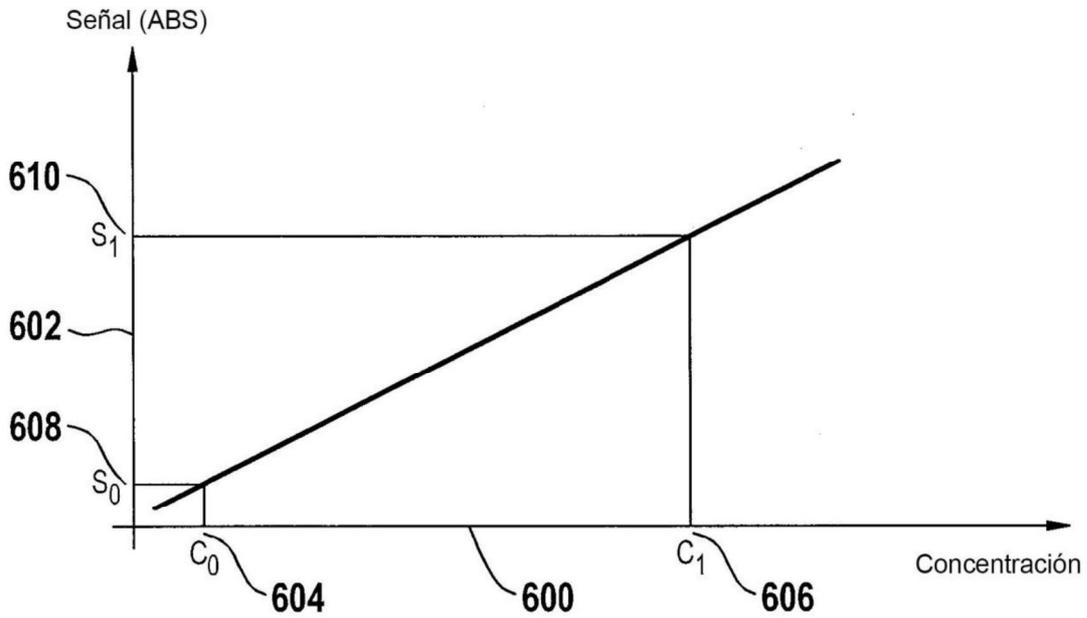


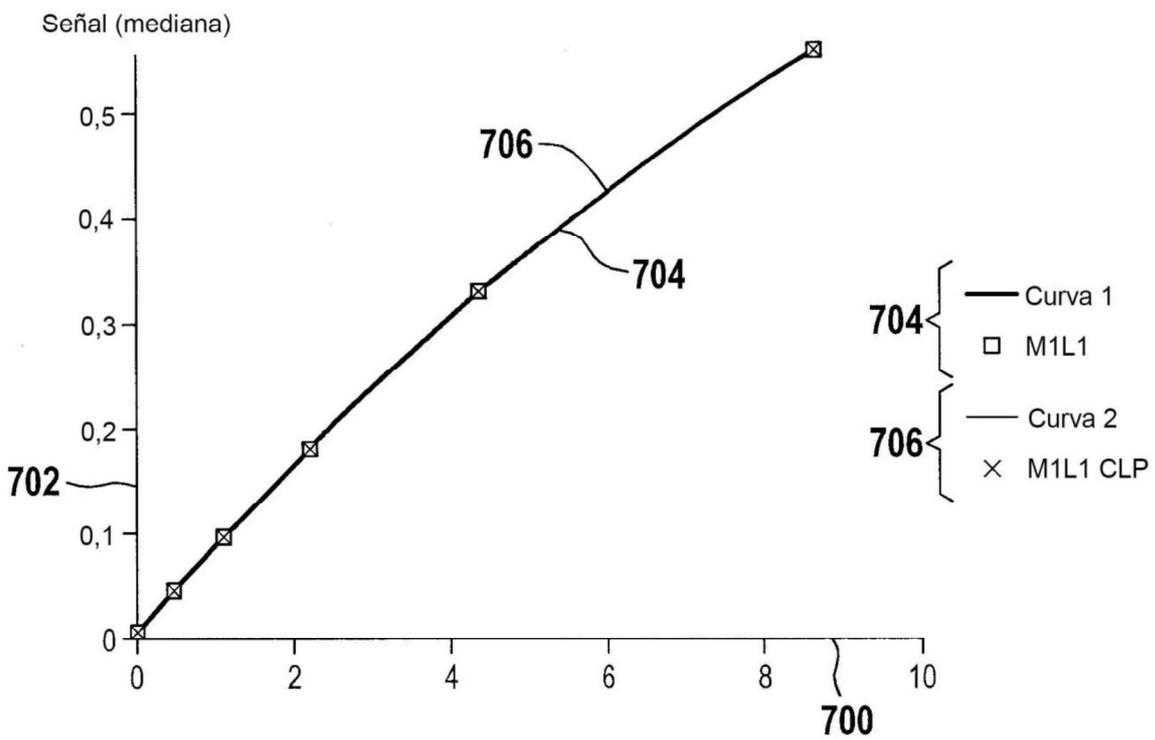
Fig. 5



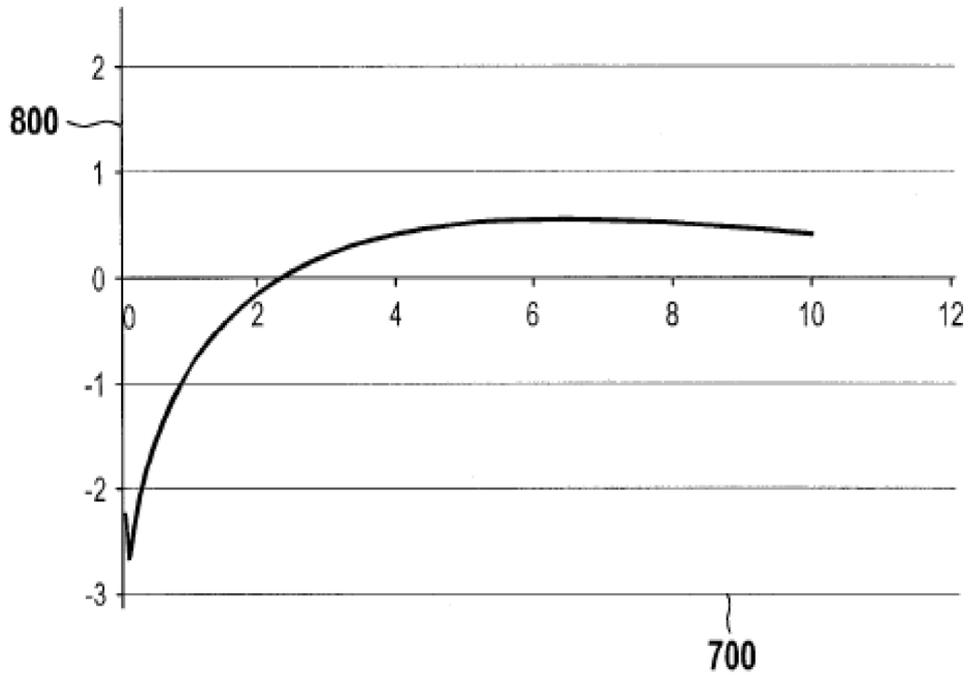
**Fig. 6**



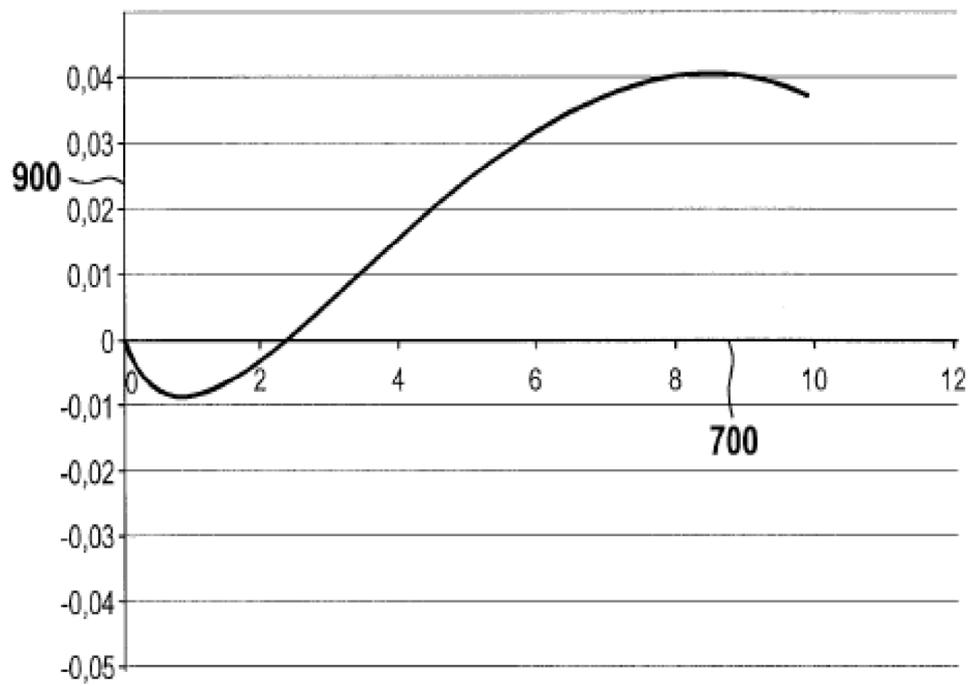
**Fig. 7**



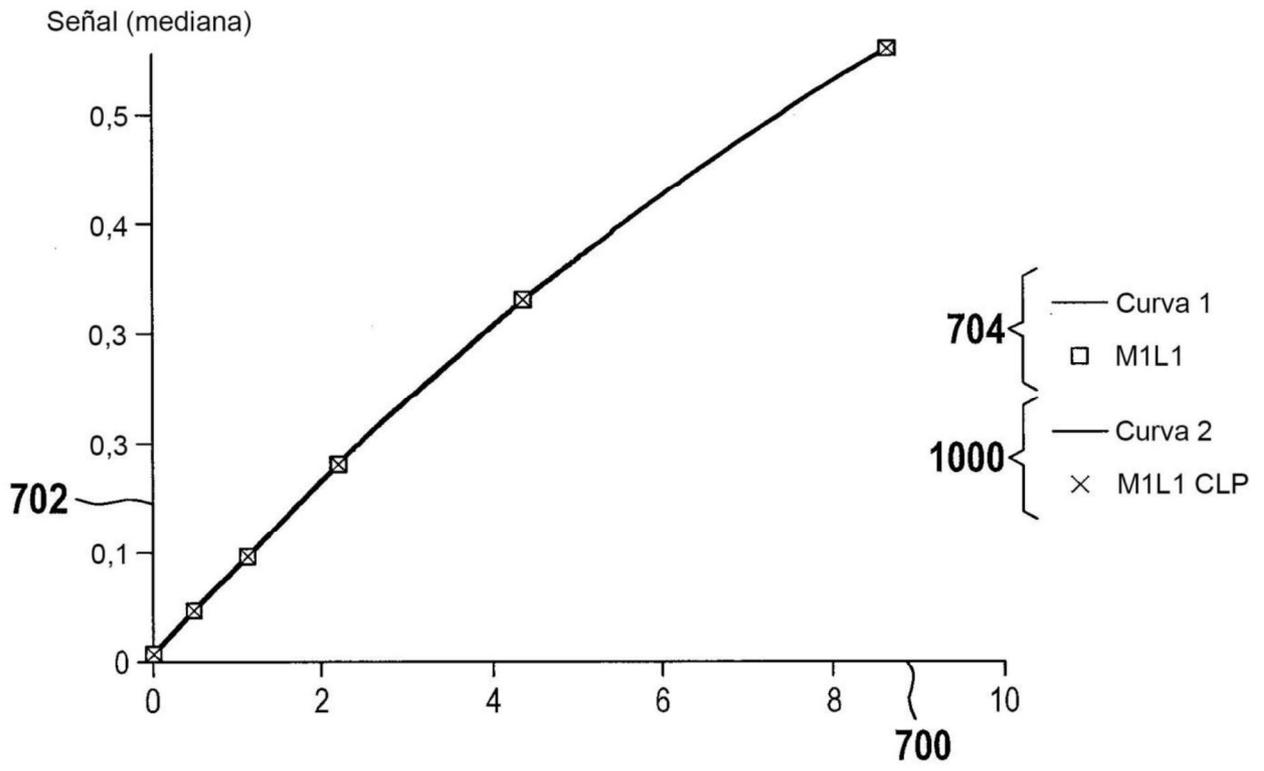
**Fig. 8**



**Fig. 9**



**Fig. 10**



**Fig. 11**

