

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 779 349**

51 Int. Cl.:

G01N 35/00	(2006.01)
A61B 5/00	(2006.01)
A61B 5/145	(2006.01)
A61B 5/1495	(2006.01)
G01N 27/327	(2006.01)
G01N 33/66	(2006.01)
G06F 17/18	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.08.2010 PCT/EP2010/062474**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **03.03.2011 WO11023760**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.08.2010 E 10749831 (3)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.01.2020 EP 2470913**

54 Título: **Procedimiento de calibración para calibración prospectiva de un dispositivo de medición, programa informático y dispositivo de medición**

30 Prioridad:

27.08.2009 EP 09168797

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

14.08.2020

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**SCHMITT, NIKOLAUS y
FRISCH, GERHARD**

74 Agente/Representante:

LINAGE GONZÁLEZ, Rafael

ES 2 779 349 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 calibración prospectiva de un dispositivo de medición, programa informático y dispositivo de medición

5 Campo de la invención

La invención se refiere a un procedimiento para operar un dispositivo de medición para detectar al menos un analito en un fluido corporal, a un programa informático que tiene un código de programa para realizar el procedimiento y a un dispositivo de medición para detectar al menos un analito en un fluido corporal, que está configurado para realizar el procedimiento de acuerdo con la invención. Dichos procedimientos y dispositivos se usan en particular en tecnología médica para monitorizar de forma continua o intermitente uno o más analitos en fluidos corporales tal como sangre, fluido intersticial u otros tipos de fluidos corporales, por ejemplo en el sector privado o en el campo de los centros asistenciales u hospitales. En particular, el procedimiento se puede usar para hacer funcionar un dispositivo de medición usando al menos un sensor de glucemia que mide continuamente. Dichos sensores, por medio de los cuales se puede realizar la llamada monitorización continua, normalmente se implantan en el tejido adiposo o intersticial de un usuario durante diversos días para a continuación generar, por ejemplo, a intervalos de tiempo regulares o irregulares, señales de medición a partir de las cuales se puede deducir la concentración de al menos un analito. El al menos un analito puede ser, en particular, glucosa, por ejemplo, glucemia. En general, sin embargo, también son posibles aplicaciones distintas de las mencionadas y descritas a continuación.

Como se trata de sensores implantados, los sistemas deben calibrarse usando procedimientos de medición establecidos. El manejo de errores en el sistema de referencia y la recopilación de datos de calibración 'en campo', es decir, sin un estándar, son, por lo tanto, un desafío particular para estos sistemas.

25 Técnica anterior

Los dispositivos de medición para detectar al menos un analito en un fluido corporal en general se basan en uno o más principios de medición físicos y/o químicos, por medio de los cuales se generan consecuentemente una o más señales de medición. Por ejemplo, estos principios de medición pueden ser principios de medición electroquímicos por medio de los cuales se pueden detectar una o más concentraciones de analito. Dichos principios de medición electroquímica son conocidos a partir de la técnica anterior.

Sin embargo, un problema con dichos dispositivos es que las señales de medición carecen inicialmente en general de importancia fisiológica. Por ejemplo, las señales de medición pueden ser corrientes simples, medidas por ejemplo en miliamperios o nanoamperios. Para obtener información de utilidad fisiológica de estas señales de medición, dichas señales de medición deben convertirse en concentraciones de analito correspondientes usando una regla de conversión adecuada. Esta regla de conversión, que puede almacenarse, por ejemplo, en un dispositivo de procesamiento de datos, en general también se conoce como calibración.

Para aplicar la regla de conversión, normalmente son necesarios parámetros característicos. Debido a que el sensor es implantado por el paciente y, por lo tanto, el entorno de medición no está exactamente definido, estos no se pueden definir con antelación. Por lo tanto, es necesario realizar mediciones comparativas durante la medición para poder convertir las señales de medición en la concentración de analito con un alto grado de exactitud, sin un estándar absoluto o referencia disponible.

En el caso de una medición comparativa con antelación, la concentración del al menos un analito se determina usando uno o más procedimientos de referencia. La invención se describe a continuación sustancialmente con referencia a la glucemia como analito. Sin embargo, de forma alternativa o adicionalmente, también se pueden determinar otros tipos de analitos. Al determinar la glucemia, por ejemplo, la glucemia se puede determinar directamente por medio de un procedimiento de detección química y/o por medio de otro tipo de medición de referencia, cuya calibración ya se conoce. Para la calibración, las señales de medición del dispositivo de medición se relacionan entre sí con los valores de referencia de las mediciones de referencia. Por ejemplo, se pueden medir las curvas actuales de los sistemas de glucosa de medición continua (sistemas de monitorización continua), que están relacionadas con las mediciones de glucemia medidas de otra manera, por ejemplo, mediciones individuales usando tiras de prueba. A partir de esta relación conocida, que se incorpora a una calibración correspondiente, se puede inferir una concentración del analito en el fluido corporal en mediciones futuras a partir de señales de medición del dispositivo de medición. Cabe señalar aquí que las mediciones de referencia también tienen un error de medición que no debe ignorarse.

60 H. Passing y W. Bablok: A New Biometric Procedure for Testing the Equality of Measurements from Two Different Analytical Methods: Application of linear regression procedures for method comparison studies in Clinical Chemistry, parte I, Revista de Química Clínica Bioquímica Clínica, vol. 21, 1983, páginas 709-720, normalmente divulga un procedimiento biométrico para verificar la igualdad de valores de medición de dos procedimientos analíticos. El uso de procedimientos de regresión lineal para estudios de comparación de procedimientos en bioquímica clínica se describe retrospectivamente aquí.

5 A partir de la técnica anterior son conocidos una gran cantidad de procedimientos de calibración para dispositivos de medición, en particular, para dispositivos de medición de glucosa. A continuación, sin restringir posibles aplicaciones adicionales, se hace referencia en particular a dispositivos de medición que comprenden al menos un sensor de medición continua, en particular, al menos un sensor de glucemia que mide continuamente.

10 Muchos de los procedimientos conocidos para la calibración establecen una correlación entre la señal de medición y la curva de glucemia por medio de diversos procedimientos de regresión estándar. Por ejemplo, esto puede implicar regresión lineal, ajustes, ajustes de mínimos cuadrados o similares. Se divulga un ejemplo de dichos procedimientos de regresión lineal en el documento EP 1 154 718 B1. Allí, los datos muestreados de un dispositivo de monitorización de glucosa se calibran usando al menos una lectura de referencia de glucemia. En particular, se propone calcular factores de calibración usando regresión lineal.

15 Otro procedimiento para calcular una relación entre las señales de medición y los valores de referencia es el uso de sistemas expertos. Estos se mencionan, por ejemplo, en el documento US 6.326.160 B1 y en el documento US 6.233.471. Estos procedimientos usan sumas ponderadas para establecer una correlación entre la curva de corriente medida continuamente y la curva de glucemia.

20 El documento US 2006/264719 A1 divulga un procedimiento para operar un dispositivo de medición para detectar al menos un analito en un fluido corporal por medio de al menos un sensor de glucemia de medición continua, en el que se realiza al menos un procedimiento de calibración del dispositivo de medición.

25 También se conoce un modelo de calibración a partir del documento US 2008/0081977A1, que en particular también tiene en cuenta los tiempos de desviación entre la adquisición de los valores de referencia y las señales de medición.

30 El documento US 2008/0021666 A1 también traza datos de calibración contra datos medidos. También en esta divulgación, se realiza un procedimiento de regresión (aquí regresión de mínimos cuadrados), y de esta manera se calcula una pendiente de una línea recta adaptada a través de los puntos de calibración.

35 A partir del documento US 2006/0281985A1 es conocido un procedimiento para calibrar un biosensor para detectar un analito. Se detectan una pluralidad de señales de medición del biosensor durante un período de tiempo. Se aplica un filtro de mediana a esta pluralidad de señales de medición, y el valor de mediana obtenido de esta manera se usa para determinar la sensibilidad del sensor a partir de una comparación con una concentración de analito sanguíneo medida. Se pueden realizar diferentes ponderaciones de las sensibilidades para diferentes fases.

40 Además, en muchos casos con mediciones reales, en particular con mediciones continuas durante un período de tiempo más largo, surge el problema de manejar la pluralidad de datos. Se han desarrollado para este propósito procedimientos de compresión de datos, como se describe, por ejemplo, en los documentos US 7.389.133 B1 y US 2007/0016127 A1.

45 Sin embargo, la técnica anterior mostrada tiene muchas desventajas y desafíos técnicos en el uso práctico. Por ejemplo, la mayoría de los procedimientos de calibración descritos no tienen en cuenta la aparición de valores atípicos de ninguna manera o solo de manera insuficiente. Por ejemplo, se pueden producir puntos de calibración excepcionales durante la calibración, es decir, puntos de calibración que se encuentran muy por fuera de la curva o intervalo de valores esperados después de los otros puntos de calibración y se conocen coloquialmente como valores atípicos. Estos pueden ser rechazados como parte de una verificación de plausibilidad, pero esto puede dar lugar a una distorsión de la calibración.

50 Los procedimientos para convertir las señales de medición en concentraciones de analito interpretables, por ejemplo, valores de glucemia, en general deberían reproducir la curva de la concentración de analito con la mayor precisión posible. Además, estos deben ser robustos frente a valores atípicos causados por interferencia accidental y sistemática, tal como la temperatura, el movimiento del usuario (por ejemplo, un paciente) o una interferencia similar. La influencia de un error de medición en la medición de referencia tampoco se tiene en cuenta. Los procedimientos conocidos no tienen suficientemente en cuenta estos requisitos. En muchos casos, un punto esencial es que la señal de medición puede depender en gran medida de la posición y/o del posicionamiento del sensor real y, por ejemplo, en el caso de sensores implantados, de factores de inserción. Por lo tanto, una calibración previa, como es común en los sistemas de tiras de prueba, en general no es una opción.

60 Por lo tanto, para calibrar las señales de medición de sensores de medición continua, mediciones puntuales se usan esporádicamente, por ejemplo, a intervalos de doce horas, en las cuales la calibración se realiza, por ejemplo, contra uno o más valores de referencia medidos con un dispositivo de tiras de prueba. Sin embargo, este procedimiento implica algunos desafíos de calibración. Por ejemplo, un nivel de glucemia, tal como puede medirse mediante sistemas de monitorización puntual, y niveles de glucosa intersticiales, como puede medirse, por ejemplo, con un sensor implantado de medición continua, están fuertemente correlacionados entre sí, pero inicialmente son objetos de medición diferentes. En particular, se pueden producir tiempos muertos entre la curva de glucemia y la curva de

glucosa intersticial que no son necesariamente constantes. Además, los valores de glucemia usados para la medición difícilmente pueden controlarse en la práctica. Si bien existen especificaciones con respecto al intervalo de concentración cubierto con los procedimientos de calibración normales, en muchos casos es necesario procesar los intervalos de concentración especificados por el paciente. Por lo tanto, el intervalo de concentración dentro del cual se puede realizar la calibración puede ser comparativamente pequeño. En consecuencia, las mediciones pueden ser imprecisas más tarde si las señales de medición se producen fuera del intervalo calibrado. Además, el número de puntos de calibración es muy limitado en la práctica, y estos puntos de calibración conllevan un alto grado de incertidumbre, ya que normalmente no se realizan con mediciones de referencia en condiciones de laboratorio, sino con mediciones de referencia usando dispositivos simples de glucemia todos los días y con condiciones de medición indefinidas. Del mismo modo, el número completo de puntos de calibración normalmente solo está disponible al final del tiempo de medición. Sin embargo, el usuario normalmente quiere estar informado sobre la curva de su nivel de glucosa lo antes posible.

Propósito de la invención

Por lo tanto, la invención aborda el problema de proporcionar un procedimiento para operar un dispositivo de medición y un dispositivo de medición correspondiente que evite las desventajas de los procedimientos y los dispositivos de medición conocidos. En particular, se debe proporcionar un procedimiento de calibración que sea robusto frente a valores atípicos y errores de medición de referencia que permita una evaluación fiable de los valores de medición incluso bajo condiciones que prevalecen en la práctica.

Divulgación de la invención

Este problema se resuelve mediante un procedimiento, un dispositivo de medición y un programa informático que comprende las características de las reivindicaciones independientes. Otros desarrollos ventajosos de la invención, que pueden implementarse individualmente o en combinación, se presentan en las reivindicaciones dependientes.

En un primer aspecto de la invención, se propone un procedimiento para operar un dispositivo de medición para detectar al menos un analito en un fluido corporal. Como se muestra anteriormente, este dispositivo de medición puede detectar en particular el analito usando al menos un sensor de glucemia que mide continuamente. Sin embargo, también se pueden usar, en principio, otros tipos de sensores, por ejemplo, sensores que detectan de forma alternativa o adicionalmente otros tipos de analitos y/o sensores de medición no continua.

En el procedimiento, se realiza al menos un procedimiento de calibración para la calibración prospectiva del dispositivo de medición. Se entiende que una calibración prospectiva significa la determinación de una regla de conversión que permite la conversión de señales de medición del dispositivo de medición, por ejemplo, al menos un sensor del dispositivo de medición, en una concentración del analito en el fluido corporal para mediciones futuras. Sin embargo, además de al menos una calibración prospectiva, como se explica con más detalle a continuación, también se puede realizar opcionalmente al menos una calibración retrospectiva, en la que las señales de medición se reevalúan posteriormente y se convierten nuevamente en concentraciones de analito en base a conocimientos adquiridos.

Se detectan al menos tres puntos de calibración en el procedimiento de calibración. Preferentemente, se pueden detectar más de tres puntos de calibración. Por ejemplo, como se explica con más detalle a continuación, se pueden agregar nuevos puntos de calibración de forma iterativa y que se han tenido en cuenta en el procedimiento de calibración. Los puntos de calibración más antiguos se pueden descartar o ponderar más bajo opcionalmente. Cada punto de calibración comprende al menos una señal de medición del dispositivo de medición y al menos un valor de referencia de una medición de referencia asociada. Esto significa que para determinar un punto de calibración se detecta una vez al menos una señal de medición del dispositivo de medición. Al mismo tiempo o con el desplazamiento de tiempo más pequeño posible (por ejemplo, un desplazamiento de tiempo de no más de 5 minutos, preferentemente no más de 1 minuto), se detecta al menos un valor de referencia mediante una medición de referencia, que proporciona información sobre una concentración de analito realmente presente en el fluido corporal. Naturalmente, el valor de referencia también puede ser erróneo y, por lo tanto, solo debe representar una estimación o determinación de la concentración de analito realmente presente en el fluido corporal que sea lo más precisa posible y obtenida a través de la medición de referencia. En consecuencia, la medición de referencia debe realizarse usando al menos un procedimiento que es conocido que proporciona resultados de medición lo más cercanos posible a la concentración de analito realmente presente. Por ejemplo, esta medición de referencia puede incluir una medición de glucemia usando otro procedimiento, por ejemplo, una medición puntual, en la que se examina una vez una muestra del fluido corporal. Por ejemplo, la medición de referencia puede incluir una medición con un dispositivo portátil. Sin embargo, de forma alternativa o adicionalmente, la medición de referencia también puede incluir en principio una medición de laboratorio. A continuación, se hace referencia en particular a la medición de referencia usando uno o más dispositivos manuales, en particular, usando una o más tiras de prueba, por ejemplo usando un procedimiento de detección óptico y/o electroquímico.

Las señales de medición y los valores de referencia se combinan en puntos de calibración. Además, los puntos de calibración pueden incluir otra información. Los puntos de calibración pueden, por ejemplo, almacenarse en una

memoria de datos, por ejemplo, en una memoria de datos de un ordenador de un controlador del dispositivo de medición.

5 Las señales de medición de los puntos de calibración pueden ser, en principio, señales de medición sin procesar que se han detectado usando el dispositivo de medición. De forma alternativa, sin embargo, estas señales de medición ya pueden ser señales de medición al menos parcialmente procesadas, por ejemplo, señales de medición que se detectaron durante un período de tiempo y que posteriormente se sometieron a procesamiento de datos, por ejemplo, filtrado, promediado, suavizado o una transformación de linealización. Una transformación de linealización asigna una relación no lineal entre las señales de medición y la concentración del analito a una relación lineal. La calibración de acuerdo con la invención se realiza en la representación linealizada, en la que se puede realizar una transformación complementaria a esta para representar la concentración. La transformación de linealización muestra una dependencia aproximada entre las señales de medición y la concentración, lo que refleja las propiedades del sistema de medición. Por ejemplo, la saturación a altas concentraciones puede reducir la sensibilidad del sistema de medición al incrementar la concentración. Se puede suponer una dependencia logarítmica entre la señal de medición y la concentración, en particular, para este intervalo. Una transformación de linealización transforma las señales de medición, en particular en este intervalo, de acuerdo con esta dependencia para (aproximadamente) lograr una relación lineal entre la señal de medición y la concentración. La calibración se realiza con los valores linealizados de la señal de medición para poder realizar la consideración subyacente de las posibles pendientes entre puntos de medición sin un error que se origina en una relación no lineal. La transformación de linealización corresponde a la función inversa de la relación entre la señal de medición y la concentración. Una transformación complementaria para convertir la señal de medición en valores de concentración a su vez corresponde a la función inversa de la transformación de linealización y, por tanto, a la relación entre la señal de medición y los valores de concentración, que resulta de las propiedades del sistema. La transformación de linealización solo puede relacionarse con un intervalo de la señal de medición (por ejemplo, un intervalo que está abierto en la parte superior y corresponde a un intervalo de saturación del sistema de medición) o puede relacionarse con el intervalo completo de la señal de medición. La transformación de linealización también puede ser una función obtenida empíricamente que reproduzca empíricamente las propiedades del sistema de medición o una función que asigne al menos un proceso físico, por ejemplo, la saturación del sensor. La transformación de linealización también puede estar representada por un polinomio o una curva segmentaria o por una expansión en serie, en la que los coeficientes asociados determinan la transformación.

Dicha transformación también se puede usar para compensar un cambio en el tiempo (degeneración) del sensor. Esta transformación puede realizarse independientemente de la etapa de linealización descrita anteriormente. De forma alternativa, las transformaciones presentadas en esta sección y las transformaciones presentadas en la sección previa se pueden realizar en combinación, es decir, la deriva temporal y la no linealidad se pueden realizar con una transformación bidimensional en una etapa (común).

También se puede formar una mediana como parte del procesamiento de datos. Lo mismo se aplica a los valores de referencia. Si hay una pluralidad de valores de referencia, estos también pueden estar sujetos al procesamiento de datos. Si en general se proporciona dicho procesamiento de datos, las señales de medición procesadas o los valores de referencia procesados se combinan para formar los puntos de calibración respectivos. Por tanto, cada punto de calibración comprende al menos una señal de medición, posiblemente una señal de medición procesada, y al menos un valor de referencia, posiblemente un valor de referencia procesado.

45 Si se han detectado al menos los tres puntos de calibración, se determina una pluralidad de posibles pendientes entre los puntos de calibración. Por ejemplo, si existen tres puntos de calibración, estos son $2 \cdot 3 / 2 = 3$ pendientes. Con n puntos de calibración, estos son $n \cdot (n-1) / 2$ posibles pendientes. Por tanto, se pueden tener en cuenta todos los puntos de calibración de modo que se determinan todas las pendientes posibles entre los puntos de calibración. De forma alternativa, sin embargo, una o más de las posibles pendientes en el procedimiento de calibración también pueden ignorarse de modo que se determine una cantidad menor que el número máximo de posibles pendientes mencionadas. En cualquier caso, sin embargo, deben determinarse al menos dos pendientes entre los puntos de calibración, preferentemente al menos tres pendientes y de forma particularmente preferente más de tres pendientes. Sin embargo, cabe destacar que el procedimiento de calibración opcionalmente también puede iniciarse inicialmente teniendo solo un punto de calibración único. El punto cero se puede suponer a continuación como otro punto de calibración, que opcionalmente se puede descartar más tarde. A través de estos dos puntos, es decir, un punto de calibración medido y un punto de calibración supuesto, que puede ser el punto cero, por ejemplo, se puede definir una línea recta que tenga una pendiente y una intersección (si el punto cero se selecciona como el punto de calibración elegido, es naturalmente 0) que se puede determinar. De forma alternativa o adicionalmente, la calibración también puede iniciarse opcionalmente con dos puntos de calibración que definen una línea recta. La pendiente a y la intersección b de esta línea recta también se pueden determinar.

A partir de las posibles pendientes entre los puntos de calibración determinados de esta manera, se determina al menos un estimador para la pendiente de la línea de calibración, que se designa a continuación como pendiente probable, por medio de al menos un procedimiento de estimación robusto usando la formación de al menos una mediana. Un procedimiento de estimación robusto es un procedimiento de estimación estadística que proporciona estimadores estadísticos estables incluso si se producen valores atípicos o supuestos de distribución son solo

aproximadamente válidos.

Dichos procedimientos de estimación robustos son conocidos fundamentalmente por un experto en la técnica, por ejemplo, a partir de la publicación de H. Passing y W. Bablok mencionada anteriormente, pero como parte de una comparación retrospectiva de procedimientos. Sin embargo, los procedimientos de estimación robustos descritos en el presente documento también pueden aplicarse en principio en el contexto de la presente invención. También se pueden combinar diversos procedimientos de estimación robustos. En particular, se pueden usar procedimientos de estimación robustos que se basan en uno o más algoritmos de permutación y/o uno o más algoritmos de clasificación, es decir, algoritmos en los que los valores se ordenan de acuerdo con el tamaño. Un modo de realización ejemplar particularmente preferente de un procedimiento de estimación robusto y en particular un algoritmo de clasificación es un procedimiento de estimación que usa la formación de al menos una mediana. Por lo tanto, es particularmente preferente que la al menos una pendiente probable se determine a partir de la pluralidad de pendientes posibles por medio de una formación mediana. Si, por ejemplo, se han determinado n puntos de calibración y, por tanto, $n*(n-1)/2$ pendientes o menos, pero al menos dos, preferentemente tres, cuatro o más pendientes, la pendiente probable se puede determinar a partir de estas posibles pendientes como una mediana de las pendientes determinadas.

La mediana de una serie de mediciones es un valor numérico para el cual al menos la mitad de todas las observaciones en la serie de mediciones son menores o iguales a la mediana y al menos la mitad de todas las observaciones en la serie de mediciones son mayores o iguales a la mediana. De esta definición se deduce que los valores atípicos individuales no tienen influencia en la mediana. Por lo tanto, la mediana es un estimador robusto del valor esperado de una variable aleatoria. Para un conjunto de posibles pendientes $\{a_1, a_2, \dots, a_n\}$, que se ordenan por tamaño, el valor $a_{(n+1)/2}$ se usa como la mediana si n es impar, y la media aritmética $\frac{1}{2}(a_{(n/2)} + a_{(n/2)+1})$ si n es par. En principio, de forma alternativa o adicionalmente al uso de la formación de la mediana, también se pueden usar otros procedimientos de estimación robustos, en particular otros procedimientos de estimación robustos basados en uno o más algoritmos de permutación y/o uno o más algoritmos de clasificación y/u otros tipos de procedimientos de estimación robustos. También se puede usar una combinación de diversos procedimientos de estimación robustos diferentes.

Además, se realiza al menos una medición en el procedimiento propuesto. Para esta medición, se determina una concentración del analito en el fluido corporal durante la medición usando la pendiente probable de al menos una señal de medición del dispositivo de medición y la pendiente probable. Por ejemplo, se puede suponer un desplazamiento o una intersección para este propósito, que también se puede obtener de un valor empírico, por ejemplo, o que se puede suponer arbitrariamente, por ejemplo, como cero. De forma alternativa o adicionalmente, también se puede usar una intersección probable, que se determina de acuerdo con el procedimiento opcional descrito a continuación. Esta al menos una señal de medición del dispositivo de medición usado para la medición ya puede haberse usado para el procedimiento de calibración. Sin embargo, de forma alternativa o adicionalmente, se pueden detectar señales de medición separadas durante la medición, a partir de las cuales se deduce la concentración de analito en el fluido corporal. Como se establece anteriormente, estas señales de medición pueden ser, por ejemplo, una o más corrientes, que se han obtenido, por ejemplo, usando al menos un sensor amperométrico del dispositivo de medición, por ejemplo, usando uno o más procedimientos de detección electroquímica para la detección de glucemia, fluido intersticial o líquidos corporales similares,

Se puede inferir una concentración del analito en el fluido corporal a partir de la señal de medición del dispositivo de medición, por ejemplo, invirtiendo la relación entre los valores de referencia y las señales de medición determinadas durante el procedimiento de calibración. Dicha inversión es normalmente posible de una manera simple, por ejemplo formando una función inversa, al menos en el caso de funciones no ambiguas. La pendiente probable se puede usar, por ejemplo, como la llamada sensibilidad y se puede invertir para formar la función inversa para inferir la concentración del analito en el fluido corporal de la al menos una señal de medición de la al menos una medición.

El procedimiento puede realizarse repetidamente y/o de tal manera que las dos etapas del procedimiento con nombre del procedimiento de calibración y la medición de referencia se realicen en paralelo, superpuestas o distribuidas en el tiempo.

En un modo de realización particularmente ventajoso, se determina una pluralidad de líneas rectas en el procedimiento de calibración, cuya pendiente corresponde a la pendiente probable y contiene un punto de calibración en cada caso. Esta pluralidad de líneas rectas está determinada preferentemente por todos los puntos de calibración, aunque también se puede usar un número menor que el número máximo de puntos de calibración. En general, se forma una pluralidad de líneas rectas paralelas de esta manera, cada una de ellas tiene la pendiente probable, que se extiende a través de la pluralidad de puntos de calibración. Estas líneas rectas normalmente se cruzan con los ejes, por ejemplo, el eje y , en diferentes puntos. Las intersecciones de la línea recta se determinan en cada caso. Una intersección es la intersección de la línea recta con el eje y . Sin embargo, también se puede incluir otro término bajo este término, a partir del cual se puede inferir la intersección, por ejemplo, la intersección con el eje x , posiblemente con la ayuda de la pendiente probable. Qué eje es el eje x y qué eje es el eje y en esta representación depende del tipo de aplicación y puede variar fundamentalmente. Por ejemplo, el valor de glucemia o

el valor de la concentración del analito en el fluido corporal puede usarse como el eje x y la señal de medición del dispositivo de medición como el eje y, o viceversa.

5 Por lo tanto, el procedimiento propuesto determina preferentemente una pluralidad de intersecciones de la línea
 10 recta. Posteriormente, se puede determinar al menos una intersección probable a partir de estas intersecciones por
 medio de al menos un procedimiento de estimación robusto. En principio, este puede ser el mismo procedimiento de
 estimación robusto que para la determinación de la pendiente probable o, en principio, también un tipo diferente de
 procedimiento de estimación robusto. Sin embargo, es particularmente preferente usar al menos una mediana de las
 intersecciones para determinar un estimador estadístico de la intersección, que se denomina a continuación la
 intersección probable. Sin embargo, de forma alternativa o adicionalmente, también podrían usarse en general otros
 algoritmos, por ejemplo, que se basan en uno o más algoritmos de permutación y/o uno o más algoritmos de
 clasificación, de los cuales la formación de una mediana es simplemente un ejemplo preferente.

15 Si la intersección probable se determina de esta manera, la intersección probable además de la pendiente probable
 se usa en la medición para inferir la concentración del analito en el fluido corporal a partir de la señal de medición del
 dispositivo de medición. Con la intersección probable y la pendiente probable, está predefinida una relación lineal
 claramente predeterminada entre las concentraciones de analito en el fluido corporal y las señales de medición del
 dispositivo de medición, que también puede invertirse de manera simple. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que
 20 la probable intersección también se puede determinar de una manera diferente a la de usar un procedimiento de
 estimación robusto, por ejemplo, mediante un procedimiento de estimación no robusto, por ejemplo, un
 procedimiento de estimación paramétrico, un promedio simple, por ejemplo, mediante formando una media
 aritmética, a partir de las intersecciones, y/u otro tipo de línea recta a través de los puntos de calibración que puede
 tener la pendiente probable.

25 Como se describe anteriormente, el procedimiento de calibración puede realizarse en particular repetidamente, en
 particular, en diferentes momentos. Después de repetir el procedimiento de calibración, en particular se puede
 determinar una nueva pendiente probable y preferentemente una nueva intersección probable. Esta nueva pendiente
 probable y, preferentemente, la nueva intersección probable se puede usar en lugar de la pendiente probable usada
 previamente o la intersección probable usada anteriormente en al menos una medición posterior para inferir la
 30 concentración del analito en el fluido corporal a partir de al menos una señal de medición.

El procedimiento propuesto también se puede combinar con procedimientos conocidos. Por ejemplo, se puede
 realizar una verificación de plausibilidad en el procedimiento de calibración. La verificación de plausibilidad es una
 verificación en la que los valores que están fuera de un intervalo especificado no se tienen en cuenta. Por ejemplo,
 35 el intervalo especificado puede ser valores empíricos. Los puntos de calibración poco realistas y/o las pendientes
 poco realistas y/o las intersecciones poco realistas se pueden descartar durante la verificación de plausibilidad. El
 cálculo también se puede realizar de forma iterativa con diversos subconjuntos de puntos de calibración, por
 ejemplo, con un procedimiento de omisión, para investigar la dependencia de la pendiente probable o el
 desplazamiento probable en un punto de calibración.

40 Con el procedimiento propuesto, también se puede determinar al menos una calidad de calibración actual.
 Básicamente, se debe entender que una calidad de calibración significa al menos un indicador que indica la
 incertidumbre de la calibración actual, es decir, la incertidumbre cuando se usa la calibración actual de una señal de
 medición para inferir una concentración del analito en el fluido corporal. En particular, la calidad de calibración puede
 45 incluir al menos un intervalo de confianza, es decir, por ejemplo, una desviación estándar o un múltiplo de la
 desviación estándar.

El cambio en la pendiente determinada y la intersección en comparación con las calibraciones previas también se
 pueden usar como una variable de prueba para determinar si el sensor todavía tiene las propiedades necesarias de
 50 sensor. Como resultado, se detectan valores atípicos, por ejemplo, y estos se rechazan como resultado de la
 calibración para realizar una nueva calibración. Si la pendiente de una calibración actual se desvía más de una
 cantidad predeterminada (correspondiente al intervalo de confianza) de la pendiente de la calibración previa o de las
 pendientes de las calibraciones previas, la calibración actual se rechaza y se realiza una nueva calibración (es decir,
 la calibración se repite).

55 El procedimiento también se puede realizar de tal manera que se solicite al usuario, en particular automáticamente,
 que realice el procedimiento de calibración. Opcionalmente, se pueden distinguir diferentes estados, por ejemplo,
 una recomendación para tomar un valor de referencia adicional usando una medición de glucemia convencional para
 mejorar la calibración o la toma obligatoria de una medición de referencia cuando el sistema se apaga si esta
 60 calibración no se realiza dentro de un período de tiempo definido. La solicitud puede realizarse, por ejemplo, por
 medio de al menos un indicador óptico y/o acústico y/o táctil, que incita al usuario a realizar el procedimiento de
 calibración. En particular, la solicitud se puede realizar automáticamente, por ejemplo, por medio de un controlador
 del dispositivo de medición.

65 En particular, se le puede pedir al usuario que realice el procedimiento de calibración si al menos una condición de
 calibración está presente, es decir, una condición que hace que llevar a cabo un procedimiento de calibración

parezca razonable. En particular, esta condición puede consistir, por ejemplo, en que al menos una señal de medición actual se encuentra en un intervalo en el que la calidad de calibración se encuentra por debajo de un umbral de calidad predeterminado. Esto puede deberse, por ejemplo, al hecho de que todavía hay un número insuficiente de puntos de calibración dentro de este intervalo, por ejemplo, porque aún no se han producido señales de medición en este intervalo. Esta variante del procedimiento tiene en cuenta que, en contraste con las pruebas de laboratorio, las concentraciones de analito para la calibración no pueden especificarse arbitrariamente en el uso práctico en un usuario, sino que la calibración debe realizarse con las concentraciones de analito que realmente se producen con el usuario. Si, por ejemplo, surge el caso a continuación de que existe un valor sin precedentes de una concentración de analito, el usuario puede ser informado automáticamente de que ahora es un buen momento para realizar un procedimiento de calibración. Si se determina una calidad de calibración actual, un usuario también puede ser informado en particular si una señal de medición actual se encuentra en un intervalo en el que no hay suficiente calidad de calibración. En este caso, por ejemplo, puede tener lugar un indicador óptico, acústico o háptico o señalización al usuario. Esta información también puede incluir que una medición de la concentración de analito se interrumpe automáticamente, posiblemente conjuntamente con una indicación de que la calidad de la calibración es insuficiente, lo que también puede incluir una desviación de un intervalo válido hacia arriba o hacia abajo.

Como se establece anteriormente, el procedimiento de calibración puede realizarse en particular repetidamente, por ejemplo, a intervalos de tiempo regulares o irregulares, por ejemplo, sobre la base de una petición del dispositivo de medición. La información de calibración recién adquirida, por ejemplo, una nueva pendiente probable, se puede usar a continuación para la evaluación prospectiva de mediciones futuras. Sin embargo, de forma alternativa o adicionalmente, las mediciones que ya se han realizado también pueden evaluarse retrospectivamente de modo que estas mediciones puedan reevaluarse. Cuando el procedimiento de calibración y/o partes del procedimiento de calibración mencionado se realizan repetidamente, por ejemplo, solo al volver a determinar nuevos puntos de calibración individuales, a continuación los puntos de calibración más antiguos también se pueden rechazar. Como se establece anteriormente, este rechazo puede incluir un total desprecio por estos puntos de calibración más antiguos o al menos una ponderación más baja de estos puntos de calibración más antiguos. Por ejemplo, se puede entender que los puntos de calibración más antiguos significan puntos de calibración que son más antiguos que al menos un umbral de tiempo predeterminado.

Modos de realización específicos del procedimiento distinguen entre estados:

(A) obligación de medición de referencia (es decir, calibración), "Debe calibrar"

(B) recomendación para la medición de referencia, "Recomendar calibrar"

(C) preparación para la medición de referencia, "Puede calibrar" o "Listo para calibrar", y

(D) buenas condiciones para la medición de referencia, "Agradable para calibrar".

(E) La calibración no es posible debido a las malas propiedades de la señal, "No se debe calibrar"

En el estado (A), por ejemplo, la indicación de los resultados de la medición se bloquea para obligar al usuario a calibrar. Una calibración exitosa o una medición de referencia deja este estado y es posible una medición que incluye la indicación del resultado de la medición resultante, en el que la medición se basa en la calibración exitosa o la medición de referencia. El estado (A) se produce si la última calibración/medición de referencia realizada se realizó hace más de un período de tiempo predeterminado o si no se ha realizado hasta la fecha ninguna medición de calibración/referencia con el sistema de medición actual. El estado (A) también se puede producir si la señal de medición está en un intervalo que se encuentra fuera de un intervalo de medición convencional predeterminado e indica un error, por ejemplo, un error de contacto. El estado (A) no se produce si los valores de medición están por debajo de un límite predeterminado, en el que el límite indica un estado crítico del objeto de medición, por ejemplo, hipoglucemia. Para los valores de medición que están por debajo de este límite, es obligatorio un estado diferente en el que se realicen y muestren las mediciones, preferentemente el estado (B) o también los estados (C) y (D). En los estados (B), (C) y (D) (y (E)) se pueden realizar mediciones y se pueden mostrar los resultados. El estado (A) también se puede terminar si dura más de una longitud predeterminada, en el que a continuación la medición se termina preferentemente.

En el estado (B), se muestra una solicitud de calibración o se informa al usuario de la necesidad de una calibración/medición de referencia. El estado (B) se produce cuando una señal de medición se encuentra fuera del intervalo de calibración, es decir, fuera de los puntos de referencia de la medición de referencia. El estado (B) se produce preferentemente cuando la señal de medición se encuentra fuera de un intervalo que resulta del intervalo de calibración, un intervalo de tolerancia inferior contiguo y un intervalo de tolerancia superior contiguo. El intervalo de tolerancia superior, que cumple con el intervalo de calibración en la dirección de los valores más altos (es decir, el valor más grande de las mediciones de referencia), tiene un ancho que corresponde a un factor de proporción predeterminado multiplicado por el límite superior del intervalo de calibración o multiplicado por la señal de medición. El ancho del intervalo de tolerancia inferior está preferentemente predeterminado por un valor absoluto. Finalmente, se puede ingresar el estado (B) si ha transcurrido un período de tiempo predeterminado desde la última calibración.

Este período de tiempo es más corto que el período de tiempo usado en el estado (A). El estado (B) corresponde a una calibración que todavía es válida, pero su precisión es baja, por lo que la calibración debe realizarse con mayor exactitud.

5 El estado (C) corresponde a un estado estándar que representa la preparación general del dispositivo para la calibración, por ejemplo, si ya se ha realizado una calibración. El estado (C) corresponde a un estado en el que la calibración no necesariamente da lugar a una mejora en la exactitud de la medición, en contraste con los estados (A) y (B).

10 El estado (D) se ingresa cuando las condiciones para una calibración precisa/medición de referencia son particularmente buenas. Esto se logra si los resultados de la medición fluctúan (durante un período de tiempo predeterminado) menos que un intervalo de fluctuación predeterminado. En otras palabras, esto se cumple si la dinámica de los resultados de la medición está por debajo de un umbral determinado. La baja dinámica o dispersión indica un estado estable o un alto significado de la medición de referencia, que a su vez está vinculada con una alta precisión. En el estado (D) se muestra una indicación de buenas condiciones de calibración o la posibilidad de mejorar la precisión de la medición.

El estado (E) se produce cuando las propiedades de la señal indican un alto grado de dispersión o un fuerte cambio instantáneo en la señal (es decir, los valores de medición) que está por encima de una variación máxima predeterminada o un cambio máximo. En el estado (E), debido a la dispersión o debido a la fuerte tendencia (fuerte aumento o disminución de la señal de medición en relación con el período de tiempo pertinente), la medición de calibración/referencia que había sido válida hasta ahora sería reemplazada por un valor menos preciso ya que la fuerte dispersión/el fuerte aumento también está relacionado con un gran error. El estado (E) indica que no se debe realizar ninguna calibración. Además, los comandos de calibración, si se ingresan de todos modos, se ignoran en el estado (E) y se retiene la medición/calibración de referencia anterior. Las mediciones se pueden realizar en el estado (E) y se muestra el resultado de la medición. Opcionalmente, se puede indicar que la medición debe repetirse (en particular, después de una calibración fuera del estado (E)) o que el resultado de la medición no es muy preciso. La calibración actual se usa para la medición, en la que un comando de calibración que se ingresa en el estado (E) deja la calibración actual sin cambios. En el estado (E), se usa una calibración que se realizó antes de ingresar el estado (E) (es decir, cuya medición de referencia se realizó antes de ingresar el estado (E)).

Preferentemente, los estados que indican una dinámica o dispersión particularmente alta (por ejemplo, el estado (E)) y los estados que indican una dinámica o dispersión particularmente baja (por ejemplo, el estado (D)) se reconocen considerando el comportamiento temporal o estocástico de la propia señal de medición. En este caso, se calcula un valor que corresponde a una varianza o dispersión, o se calcula un valor que representa la primera derivada del tiempo, o ambos. En comparación con los valores límite correspondientes, este/estos valores se usan como base para decidir si hay una dinámica o dispersión particularmente alta/baja. Los valores pueden en particular representar el máximo de la dinámica (es decir, la primera derivada) o la dispersión de la señal de medición. La consideración de la señal de medición se refiere preferentemente a una ventana de tiempo de la señal de medición o los últimos N valores de la señal de medición, donde N es un número natural > 0 (preferentemente > 10 , > 100 o > 1000).

Además de un estado inicial o final, el procedimiento preferentemente proporciona cambios sustanciales solo entre los estados (A)-(E).

45 Además, el procedimiento también puede modificarse de modo que los puntos de calibración y/o los componentes de los puntos de calibración, por ejemplo, las señales de medición y/o los valores de referencia, se sometan a un procedimiento de suavizado individualmente o juntos. De forma alternativa o adicionalmente al uso de un procedimiento de suavizado en el procedimiento de calibración, la al menos una medición también se puede realizar usando uno o más procedimientos de suavizado. Los puntos de calibración y/o las señales de medición pueden, por ejemplo, someterse a al menos un procedimiento de suavizado, en particular un procedimiento de suavizado que usa al menos un filtro exponencial. Modos de realización ejemplares de tales procedimientos de suavizado se explican con más detalle a continuación.

Además, el procedimiento puede desarrollarse de tal manera que los puntos de calibración y/o los componentes de estos puntos de calibración y/o las señales de medición estén sujetos a al menos una etapa de linealización. En esta etapa de linealización, se puede establecer una relación al menos aproximadamente lineal entre los valores de medición y los valores de referencia. Este procedimiento es particularmente útil cuando se establece o se conoce una relación no lineal entre las concentraciones de analito y las señales de medición. Por ejemplo, la curva de señal de las señales de medición puede mostrar un comportamiento de saturación, es decir, desviarse hacia abajo de una curva lineal, en particular con valores más altos de las señales de medición. En este caso, la etapa de linealización mencionada anteriormente se puede realizar antes de evaluar los puntos de calibración y/o antes de evaluar las señales de medición. Los puntos de calibración y/o las señales de medición pueden someterse a una transformación, por ejemplo, que a su vez es conocido que produce una curva lineal. En el caso del comportamiento de saturación, esto puede realizarse, por ejemplo, usando al menos un logaritmo, en particular en el caso de valores de medición en un intervalo de saturación predeterminado en el que se puede suponer una saturación parcial del sistema de medición. Ejemplos de etapas de linealización se muestran anteriormente y se explican con más detalle

a continuación.

Además, se propone un procedimiento para operar un dispositivo de medición para detectar al menos un analito en un fluido corporal, que incluye la reducción de datos. Este procedimiento está diseñado fundamentalmente como un desarrollo adicional del procedimiento descrito anteriormente en una o más de las variantes de procedimiento mostradas, por lo que las características descritas a continuación deben considerarse como características adicionales.

En este segundo aspecto de un procedimiento para operar un dispositivo de medición para detectar al menos un analito en un fluido corporal, se detectan una pluralidad de señales de medición del dispositivo de medición durante una medición durante un período de tiempo de medición. Por ejemplo, este período de tiempo de medición puede incluir un período de tiempo de medición típico de un sensor de glucemia de medición continua, por ejemplo, en el intervalo de minutos, en el que, por ejemplo, las señales de medición se detectan a intervalos de menos de un minuto.

Además, se realiza al menos una reducción de datos. En el caso de esta reducción de datos, la pluralidad de los pares de valores de medición de la señal de medición y el tiempo de medición se reducen a uno o algunos pares de valores de medición. Se pueden usar uno o más de los siguientes procedimientos de reducción de datos.

En un primer procedimiento de reducción de datos posible, al menos una señal de medición probable para el período de tiempo de medición se determina a partir de la pluralidad de señales de medición usando al menos un procedimiento de estimación robusto. La pluralidad de las señales de medición se reemplaza por la señal de medición probable. Con respecto al procedimiento de estimación robusto, se puede hacer referencia a la descripción anterior de procedimientos de estimación robustos. Nuevamente, se puede usar una combinación de procedimientos de estimación robustos. El uso de una mediana es particularmente preferente. Sin embargo, de forma alternativa o adicionalmente, también podrían usarse en general otros algoritmos, por ejemplo, que se basan en uno o más algoritmos de permutación y/o uno o más algoritmos de clasificación, de los cuales la formación de una mediana es simplemente un ejemplo preferente.

De forma alternativa o adicionalmente, el procedimiento de reducción de datos también se puede realizar de tal manera que las señales de medición con los tiempos de medición asociados se combinen en pares de valores de medición. Los pares de valores de medición también pueden incluir información adicional. Además, se determina una pluralidad de pendientes posibles entre los pares de valores de medición, en donde una pendiente probable se determina a partir de la pluralidad de pendientes posibles usando al menos un procedimiento de estimación robusto. Lo anterior también se aplica con respecto al procedimiento robusto de estimación. En particular, este procedimiento de estimación robusto se puede realizar usando al menos una mediana. Sin embargo, de forma alternativa o adicionalmente, también podrían usarse en general otros algoritmos, por ejemplo, que se basan en uno o más algoritmos de permutación y/o uno o más algoritmos de clasificación, de los cuales la formación de una mediana es simplemente un ejemplo preferente.

A continuación se forman una pluralidad de líneas rectas a partir de la pluralidad de pendientes posibles por los pares de valores de medición. Esto puede tener lugar, por ejemplo, en que las líneas rectas están formadas por cada punto correspondiente a un par de valores de medición, o al menos por una pluralidad de estos puntos que tienen la pendiente probable, de modo que la familia produce líneas rectas paralelas mediante los puntos. Además, se selecciona al menos un tiempo representativo para el período de tiempo de medición, por ejemplo, la mitad del intervalo de tiempo del período de tiempo de medición. Sin embargo, en principio, el tiempo representativo puede elegirse arbitrariamente dentro del período de tiempo de medición, por ejemplo, el punto de inicio o el punto final del período de tiempo de medición o cualquier punto intermedio. Los valores de función de dicha línea recta, es decir, todas o más de las líneas rectas, se determinan entonces durante el tiempo representativo, determinándose al menos un valor funcional probable a partir de los valores de función por medio de al menos un procedimiento de estimación robusto. La pluralidad de pares de valores de medición se reemplaza luego por al menos un par de valores de medición representativos, que comprende el al menos un valor funcional probable y el al menos un tiempo representativo. El procedimiento de estimación robusto se puede realizar en particular usando al menos una formación de una mediana. Sin embargo, de forma alternativa o adicionalmente, también podrían usarse en general otros algoritmos, por ejemplo, que se basan en uno o más algoritmos de permutación y/o uno o más algoritmos de clasificación, de los cuales la formación de una mediana es simplemente un ejemplo preferente. A continuación se detallan ejemplos del procedimiento de reducción de datos descrito.

Cuando los datos se reducen en una o en las dos variantes descritas, se puede determinar al menos una medida de dispersión a partir de la pluralidad de señales de medición, en particular, una desviación estándar y/o una medida cuantil.

Además, con el procedimiento de reducción de datos, en particular la segunda variante del procedimiento de reducción de datos, es posible determinar una tendencia a partir de la pluralidad de señales de medición. Esta tendencia, que predice una progresión temporal de la señal de medición en una escala continua u ordinal, se puede determinar en particular a partir de la pendiente probable, que en sí misma ya indica dicha tendencia. Como ejemplo,

los segundos puntos de medición se pueden combinar en un solo punto de medición de minuto promediando (opcionalmente excluyendo valores atípicos).

5 Además, se puede hacer al menos una declaración sobre la calidad de la señal de la pluralidad de señales de medición en el procedimiento. Esta declaración sobre la calidad de la señal puede hacerse en particular comparando estimadores robustos de las señales de medición, por ejemplo, la mediana (y/u otro algoritmo de permutación y/o algoritmo de clasificación) y/o las medidas cuantiles, y estimaciones paramétricas de las señales de medición, por ejemplo, el valor medio y/o la desviación estándar.

10 En un tercer aspecto de la presente invención, se propone nuevamente un procedimiento para operar un dispositivo de medición para detectar al menos un analito en un fluido corporal. El procedimiento nuevamente tiene las características de las variantes de procedimiento descritas anteriormente de acuerdo con el primer y/o el segundo aspecto de la invención, de modo que se puede hacer referencia a la descripción anterior para posibles configuraciones adicionales del tercer aspecto descrito a continuación.

15 En el tercer aspecto de la invención, la calibración de las señales de medición del dispositivo de medición contra los valores de referencia de las mediciones de referencia asociadas se realiza en al menos un procedimiento de calibración. Esto puede involucrar una o más mediciones de referencia. Con respecto a las posibles configuraciones de las mediciones de referencia, se puede hacer referencia a la descripción anterior. Además, en el tercer aspecto de la invención, se usa una estrategia de calibración en el procedimiento. En general, se entiende que una estrategia de calibración es una estrategia para optimizar la calibración, por ejemplo, para mejorar continuamente la precisión de la calibración, por ejemplo, una calidad de calibración.

20 La estrategia de calibración puede incluir una o más de las etapas del procedimiento que se describen a continuación.

25 Según una calidad de calibración actual, que resulta, por ejemplo, de una verificación de plausibilidad, se puede restringir un intervalo de señales de medición del intervalo de medición que se puede usar para una medición. Por ejemplo, un intervalo puede definirse como un intervalo usable que está cubierto por la calibración previa con suficiente calidad de calibración. Por ejemplo, puede ser un intervalo dentro del cual están presentes valores de referencia, opcionalmente más uno o más intervalos por encima o por debajo de este intervalo, por ejemplo, un porcentaje predeterminado. En particular, cuando se detectan señales de medición fuera de un intervalo usable, se puede enviar un mensaje a un usuario, por ejemplo, un mensaje de que se ha excedido un límite inferior o que se ha excedido un límite superior. Esto puede realizarse nuevamente, por ejemplo, mediante un indicador óptico, acústico o háptico.

30 De forma alternativa o adicionalmente, la estrategia de calibración también puede incluir una solicitud a un usuario para que realice el procedimiento de calibración nuevamente. Por ejemplo, esta solicitud puede hacerse nuevamente a través de un elemento indicador, por ejemplo, si la calidad de calibración previa no es suficiente y/o si hay un momento favorable para realizar un procedimiento de calibración.

35 Nuevamente, de forma alternativa o adicional, la estrategia de calibración también puede incluir una etapa de procedimiento en el que se informa al usuario que hay un momento favorable para realizar el procedimiento de calibración. En particular, esta información puede proporcionarse a su vez a través de un elemento indicador. Como ya se explicó anteriormente, un tiempo favorable puede ser en particular cuando la dinámica de la señal de las señales de medición es actualmente baja y/o cuando se espera que la concentración de al menos un analito en el fluido corporal se desvíe fuertemente de las concentraciones de analito previas.

40 Una vez más, de manera alternativa o adicional, la estrategia de calibración también puede incluir una etapa de procedimiento en la que se solicita al usuario a intervalos regulares o irregulares, por ejemplo, a intervalos predeterminados, que realice el procedimiento de calibración o que realice el procedimiento de calibración nuevamente. Por ejemplo, dicha solicitud podría hacerse después de un número predeterminado de horas desde la última vez que se realizó el procedimiento de calibración.

45 Además del procedimiento en una o más de los modos de realización propuestas anteriormente, se propone un programa informático con código de programa para realizar el procedimiento en una o más de las variantes propuestas si el programa se ejecuta en un ordenador. En particular, el programa informático puede realizarse en un ordenador de un controlador del dispositivo de medición para detectar al menos un analito en un fluido corporal. El programa informático se puede almacenar, en particular, en un soporte de datos legible por ordenador.

50 Además del procedimiento y el programa informático, también se propone un dispositivo de medición para detectar al menos un analito en un fluido corporal. El dispositivo de medición puede comprender en particular al menos un sensor de medición continua, en particular, un sensor de glucemia que mide continuamente. El dispositivo de medición está configurado para generar al menos una señal de medición correspondiente a una concentración del analito en el fluido corporal. El dispositivo de medición también está configurado para recibir valores de referencia adquiridos por medio de una medición de referencia independiente. El dispositivo de medición tiene al menos un

controlador, en particular, un controlador que comprende al menos un ordenador, en el que el controlador está configurado para realizar un procedimiento en una o más de las variantes del procedimiento descritas anteriormente. El dispositivo de medición puede comprender uno o más componentes, que pueden diseñarse para ser coherentes o no coherentes. Por ejemplo, el dispositivo de medición puede comprender una pluralidad de dispositivos de medición individuales, es decir, puede configurarse de manera descentrada, en el que los dispositivos de medición individuales interactúan en el sentido del dispositivo de medición de acuerdo con la invención. Por ejemplo, estos pueden ser el sensor de medición continua y un dispositivo de control y/o un dispositivo de medición adicional, que puede conectarse entre sí, por ejemplo, por cable o de forma inalámbrica. En consecuencia, también se puede entender que un dispositivo de medición significa un sistema de medición que comprende una pluralidad de componentes individuales, preferentemente una pluralidad de componentes que están conectados comunicativamente entre sí. Sin embargo, de forma alternativa, también es posible la integración en un único dispositivo de medición.

El procedimiento propuesto, el programa informático y el dispositivo de medición en uno o más de los modos de realización descritos anteriormente tienen numerosas ventajas sobre los procedimientos y dispositivos conocidos de este tipo. En particular, se puede lograr una calibración estable, que también es relativamente insensible a los valores atípicos. En contraste con, por ejemplo, el procedimiento descrito en el documento US 2006/0281985, en el que los cálculos medios solo se usan para valores de medición, de acuerdo con la invención, una regresión para el procedimiento de calibración se usa directamente de acuerdo con el primer aspecto de la presente invención. La pendiente probable que se determina refleja la sensibilidad del dispositivo de medición, por ejemplo, el sistema de medición. El procedimiento puede implementarse de manera simple y rápida y es, en particular, adecuado para dispositivos de medición que miden continuamente la glucemia en los que pueden ocurrir las dificultades de calibración descritas anteriormente.

Breve descripción de las figuras

Otros detalles y características de la invención surgen de la siguiente descripción de realizaciones ejemplares preferentes, en particular, en relación con las reivindicaciones dependientes. Las características se pueden implementar individualmente o en combinación entre sí. La invención no está restringida a los modos de realización ejemplares. Los modos de realización ejemplares se muestran esquemáticamente en las figuras. Los mismos signos de referencia en las figuras individuales designan los mismos elementos o elementos funcionalmente idénticos o correspondientes en términos de sus funciones.

Las figuras muestran lo siguiente:

Las figuras 1A-1D muestran las etapas del procedimiento de un primer modo de realización ejemplar de un procedimiento de acuerdo con la invención con un procedimiento de calibración para determinar una pendiente probable y opcionalmente una posible intersección;

La figura 2 muestra un modo de realización ejemplar para realizar una verificación de plausibilidad;

La figura 3 muestra un modo de realización ejemplar adicional de una verificación de plausibilidad usando un mecanismo a prueba de fallos;

La figura 4 muestra un diagrama de flujo esquemático de un modo de realización ejemplar de un procedimiento de acuerdo con la invención;

La figura 5 muestra un modo de realización ejemplar de un dispositivo de medición de acuerdo con la invención.

Modos de realización ejemplares

Sobre la base de las figuras 1A a 5, a continuación se muestran realizaciones ejemplares de un procedimiento de acuerdo con la invención y un dispositivo de medición 110 de acuerdo con la invención para detectar al menos un analito en un fluido corporal. Un modo de realización ejemplar de dicho dispositivo de medición 110 se muestra esquemáticamente en la figura 5. En este caso, el dispositivo de medición es un dispositivo de medición para la monitorización continua de glucemia usando un sensor de medición de glucemia 112 continuamente. Por ejemplo, este sensor de medición continua puede implantarse en el tejido intersticial de un usuario y permanecer allí durante un período de, por ejemplo, unos pocos días. El dispositivo de medición 110 comprende además un controlador 114 que tiene al menos un ordenador 116. Además, el dispositivo de medición 110 puede comprender uno o más elementos indicadores y/o uno o más elementos operativos y opcionalmente una o más interfaces para permitir la interacción de un usuario y/u otro dispositivo, por ejemplo, un ordenador o red informática, con el dispositivo de medición 110. El controlador 114, como se indica en la figura 5 mediante el signo de referencia 118, está conectado de forma inalámbrica o por cable al sensor de glucemia de medición continua 112.

Además, el dispositivo de medición 110 está configurado para recibir uno o más valores de referencia adquiridos

independientemente. Esta recepción de valores de referencia se identifica por el signo de referencia 120. Se puede proporcionar un dispositivo de medición de referencia separado 122 para generar los valores de referencia, por ejemplo, un dispositivo de medición de tiras de prueba para la medición puntual de valores de glucemia en gotas de sangre. De forma alternativa o adicionalmente, el dispositivo de medición de referencia 122 también puede integrarse total o parcialmente en el propio dispositivo de medición 110. Esto también debe incluirse en el concepto de recibir valores de referencia.

Las figuras 1A a 1D muestran un modo de realización ejemplar de un procedimiento de calibración para la calibración prospectiva del dispositivo de medición 110. Se supone una relación al menos aproximadamente lineal entre las señales de medición del dispositivo de medición y los valores de referencia de las mediciones de referencia para el procedimiento de calibración. Alternativamente, en el caso de una relación no lineal, se puede usar una transformación fija no lineal para establecer una relación lineal (es decir, una curva lineal de la línea de concentración del valor de medición), en particular, como una etapa de linealización corriente arriba o transformación de linealización de los valores de medición o la señal de medición, antes de que dicha relación se considere de acuerdo con la invención sobre la base de las pendientes. En particular, se puede usar la transformación de linealización mostrada anteriormente. Las señales de medición del dispositivo de medición se indican con I en las figuras 1A-1D y se dan a modo de ejemplo en amperios. En principio, sin embargo, cualesquiera unidades y/o tamaños es posible como señal de medición. Las señales de medición I se trazan en el eje y en las figuras 1A-1D. Por el contrario, los valores de referencia están designados por c_R en las figuras 1A-1D y se dan en unidades arbitrarias de concentración. Por ejemplo, estos pueden ser valores de referencia que se determinaron por medio de un dispositivo de medición de referencia 122 en forma de un dispositivo portátil, por ejemplo, de forma análoga a la figura 5. Sin embargo, de forma alternativa o adicional, estos valores de referencia también pueden determinarse, como se muestra anteriormente, por el propio dispositivo de medición 110 usando un procedimiento de medición de referencia, por ejemplo, integrando dicho dispositivo de medición de referencia 122 en el dispositivo de medición 110. La relación lineal descrita anteriormente entre las señales de medición del dispositivo de medición y los valores de referencia se supone al menos en un intervalo de medición, por ejemplo, dentro de un intervalo de medición que normalmente no se excede o por debajo del cual no hay caída.

El objetivo del procedimiento de calibración es determinar la relación mencionada. Una relación lineal se define por una pendiente a y una intersección b de una función de línea recta con la ecuación de función $I = a \cdot c_R + b$. Para realizar posteriormente una medición real desde una señal de medición del dispositivo de medición 110 a una concentración de analito c se puede usar, por ejemplo, una concentración de glucemia, la ecuación de línea recta mencionada anteriormente debe invertirse de modo que la ecuación $c = (1/a) \cdot I - b/a$. Los parámetros a y b determinan, por tanto, una calibración del dispositivo de medición 110.

En la calibración prospectiva, los puntos de calibración se determinan, por tanto, opcionalmente de manera iterativa, que comprenden cada uno una señal de medición del dispositivo de medición 110 y al menos un valor de referencia. La pendiente a y la intersección b se calculan a partir de estos puntos de calibración, por ejemplo, usando el procedimiento descrito en la publicación mencionada anteriormente por H. Passing y W. Bablok.

Para garantizar la máxima calidad posible del cálculo de parámetros, la selección de los valores de referencia es controlada por el dispositivo de medición de referencia en un modo de realización preferente de la invención. En particular, un valor de referencia no se usa para la calibración (es decir, se excluye) si la señal asociada del dispositivo de medición es de baja calidad (alta dispersión de los valores de medición) o alta dinámica (tendencia). Por otro lado, se le pide al usuario que calibre cuando la señal convertida usando los parámetros de calibración determinados hasta ahora deja el intervalo cubierto por los valores de calibración ya detectados. Este intervalo o intervalo de tolerancia se puede dar, por ejemplo, durante el intervalo $[c_{lb}; c_{ub}]$ donde

$$c_{lb} := \min \{ bG_{\min} - Cp \cdot d; bG_{\min} \cdot (1-d) \} \text{ y } c_{ub} := \max \{ bG_{\max} + Cp \cdot d; bG_{\max} \cdot (1+d) \}$$

Cp es un punto de medición característico predeterminado, d es una tolerancia predeterminada y bG_{\min} y bG_{\max} son el valor de referencia mínimo detectado y el valor de referencia máximo detectado. La tolerancia d usada aquí es relativa y produce un intervalo de tolerancia, que se define por el valor de referencia. De forma alternativa, el límite inferior c_{lb} puede determinarse por el valor de referencia mínimo menos un valor predeterminado de intervalo de tolerancia absoluta. Si se produce un valor de medición por debajo del intervalo, no se bloquea ni una medición ni una indicación del resultado de la medición. En cambio, se indica el resultado de la medición y hay una solicitud de calibración o medición repetida. En particular, esto se realiza en los casos en que un valor de medición corresponde a una concentración que normalmente se considera hipoglucemiante (si el azúcar en la sangre se detecta como analito). Esto evita que no se realice una medición hipoglucémica o que sus resultados no se indiquen porque el motivo que la estrategia de calibración para este caso (fuera del intervalo de tolerancia, es decir, fuera del intervalo calibrado) requiere una calibración adicional (ver estado (A)) antes de que se emita un valor de medición.

La figura 1A muestra una primera etapa en la que solo hay un único punto de calibración. Por ejemplo, el punto cero se puede suponer como un punto de calibración adicional. Estos dos puntos, es decir, un punto de calibración medido y un punto de calibración supuesto, que puede ser, por ejemplo, el punto cero, definen una línea recta, cuya

pendiente e intersección (si el punto cero se elige como el punto de calibración seleccionado, esto es naturalmente 0).

5 En la figura 1B ya se conocen dos puntos de calibración que definen una línea recta. La pendiente a y la intersección b de esta línea recta también se pueden determinar.

10 El procedimiento se muestra finalmente en la figura 1C cuando son conocidos un gran número de puntos de calibración, en este caso, n puntos de calibración. Entonces se pueden formar líneas rectas entre todos estos puntos de calibración o una pluralidad de estos puntos de calibración, como se muestra en la figura 1C, en el que se pueden determinar las pendientes a_i (donde $i = 1, \dots, n$) de dichas líneas rectas. Con n puntos de calibración, hay un máximo de $n*(n-1)/2$ posibles pendientes a .

15 En el procedimiento propuesto, la mediana se forma a partir de todas o al menos una pluralidad de pendientes posibles a_1 hasta un máximo de $n*(n-1)/2$, que se conoce como la pendiente probable a , por ejemplo $a = \text{mediana } \{a_1, a_2, \dots, a_{n*(n-1)/2}\}$. Sin embargo, de forma alternativa o adicionalmente, como ya se ha descrito anteriormente, podrían usarse en general otros algoritmos, por ejemplo, que se basan en uno o más algoritmos de permutación y/o uno o más algoritmos de clasificación, a partir de los cuales la formación de una mediana es simplemente un ejemplo preferente. Sin embargo, de forma alternativa o adicionalmente, otros procedimientos de estimación robustos también pueden usarse en principio.

20 La pendiente probable determinada de esta manera ya puede usarse en mediciones posteriores, por ejemplo, usando una línea recta a través del origen con el inverso de esta pendiente para convertir una señal de medición del dispositivo de medición 110 en una concentración de glucemia. Sin embargo, se prefiere en particular si también se determina una intersección b , que describe un desplazamiento. Esto se muestra en la figura 1D como una etapa de procedimiento opcional. En esta etapa del procedimiento, se coloca una línea recta con la pendiente probable a a través de cada uno de los puntos de calibración o al menos a través de una pluralidad de puntos de calibración. La intersección b_i de esta línea recta se determina, en particular, se calcula de acuerdo con la ecuación $b_i = y_i - a * x_i$. x_i e y_i indican la medición de referencia o la señal de medición del i -ésimo punto de calibración. A partir de esta pluralidad de intersecciones b_1, \dots, b_n , es decir, una pluralidad o todas estas intersecciones, una intersección probable b puede determinarse a su vez mediante un procedimiento de estimación, preferentemente un procedimiento de estimación robusto, en particular, un procedimiento de estimación robusto que usa una mediana, por ejemplo de acuerdo con la ecuación $b = \text{mediana } \{b_1, b_2, \dots, b_n\}$.

25 Con la pendiente probable a y la probable intersección b , la relación lineal entre los valores de referencia y las señales de medición es completamente conocida. Para inferir una concentración del analito en el fluido corporal a partir de una señal de medición en una medición posterior, esta relación lineal solo debe invertirse, por ejemplo, de acuerdo con la ecuación $c = (1/a)*I - (b/a)$ descrita anteriormente.

30 El procedimiento descrito con referencia a las figuras 1A a 1D con el procedimiento de calibración también se puede realizar repetidamente. En particular, el procedimiento se puede realizar de tal manera que se realice una regresión de acuerdo con la publicación mencionada anteriormente por H. Passing y W. Bablok con cada punto de calibración recién agregado con un par de valores de medición. Esto puede, por ejemplo, realizarse con referencia a la publicación mencionada. En resumen, el procedimiento se puede realizar de la siguiente manera, por ejemplo:

35 1. Inicio: Si hay 2 puntos de calibración o pares de medición (por ejemplo, corriente de medición continua I , valor de referencia de glucemia c_R), se calcula una pendiente y la intersección.

40 2. Si se agrega un punto de calibración adicional en forma de un par de mediciones, se procede de la siguiente manera:

45 a. Se calculan las pendientes adicionales entre los pares existentes.

50 b. Se forma la mediana a partir de varias, preferentemente todas, las pendientes calculadas de esta manera (para 3 pares, estas son $2*3/2 = 3$ pendientes, para n puntos $n*(n-1)/2$). Esto se usa como el nuevo valor para la pendiente probable de la línea recta de calibración.

55 c. Se coloca una línea recta en cada punto de calibración con la pendiente probable calculada en 2b).

60 d. Se calcula la intersección con el eje y ($x=0$) para diversos puntos, preferentemente para todos los puntos.

65 e. Se calcula la mediana de todas las intersecciones calculadas de esta manera. Esta es una nueva estimación para la probable intersección de la línea recta de calibración.

3. La línea recta de calibración así calculada se usa para convertir la señal de medición en un valor de glucemia hasta que esté disponible otro par de calibración. A continuación, se pasa a 2.

Al especificar un punto de referencia (por ejemplo, un valor actual esperado a una concentración de glucosa de 0 mg/dl), también se puede realizar una calibración de punto único con este procedimiento, como se muestra en la figura 1A.

- 5 El uso de estimadores medios robustos ofrece la ventaja de que es robusto frente a valores atípicos y errores de medición. Básicamente, una evaluación de la calidad de un punto de calibración registrado ya no es necesaria, pero opcionalmente también se puede realizar.

10 El procedimiento descrito anteriormente con referencia a las figuras 1A-1D puede desarrollarse adicionalmente mediante diversas realizaciones. Una posibilidad es usar la compresión de datos, que, sin embargo, en principio también se puede usar de forma independiente. Dicha compresión de datos se puede usar tanto en el procedimiento de calibración para determinar los puntos de calibración como en la medición real en la que se infiere una concentración de analito en el fluido corporal, o en uno de estas etapas del procedimiento.

15 Un primer procedimiento para reducir la cantidad de datos consiste en formar una mediana a partir de una pluralidad de señales de medición individuales. Para reducir la cantidad de datos para calibración y/o evaluación, las señales de medición, por ejemplo registradas en el intervalo de subminutos, se pueden comprimir, por ejemplo, a valores en el intervalo de minutos. Para este propósito, se puede detectar una pluralidad de señales de medición para cada período de tiempo de medición. n da el número de valores usados en el intervalo de subminutos. La mediana puede, por ejemplo, calcularse a partir de estos valores, es decir, las señales de medición individuales del período de tiempo de medición, y usarse como un valor comprimido para el valor en el intervalo de minutos. Esta señal de medición comprimida se puede usar a continuación, por ejemplo, en el procedimiento de calibración y/o en la medición real. Las mediciones de dispersión, tal como la desviación estándar y/o la medición de cuantiles, también se pueden calcular en el intervalo de tiempo del período de tiempo de medición. El estado de la señal puede derivarse de estas mediciones de dispersión, por ejemplo. A este respecto, también se puede hacer referencia a los documentos US 7.389.133 B1 y US 2007/0016127 A1. Al comparar los estimadores robustos, por ejemplo, la mediana y/o las medidas cuantiles, y los estimadores paramétricos, por ejemplo, la media y/o la desviación estándar, también se pueden hacer declaraciones sobre la calidad de la señal.

30 Un segundo procedimiento, de forma alternativa o adicionalmente usable, para la compresión de datos, por ejemplo, nuevamente en el intervalo de minutos o basado en otro período de tiempo de medición, puede realizarse reusando un procedimiento de regresión usando uno o más procedimientos de estimación sólidos. Para este propósito, por ejemplo, de forma similar a la descripción anterior de la figura 1C, pueden ser posibles pendientes entre todas o más de las señales de medición del período de tiempo de medición, por ejemplo, todas o más pendientes entre dos valores en el intervalo de subminutos, se pueden calcular a partir de la pluralidad de señales de medición en el período de tiempo de medición a comprimir, y luego la mediana se puede determinar a partir de todas las pendientes. Las líneas rectas con esta pendiente media, que a su vez es un ejemplo de una pendiente probable, se pueden colocar a través de todos o más puntos de tiempo actual del período de tiempo de medición y el valor de esta línea recta en un momento específico, que se selecciona como se puede calcular o determinar un tiempo representativo para el período de tiempo de medición, por ejemplo, la mitad del período. La mediana de todos los estimadores de tiempo actual calculados de esta manera en el momento representativo en el que se realiza la evaluación es el valor de medición para este período de tiempo de medición. Este principio también se conoce como el principio medio repetido. La pendiente de línea recta calculada, es decir, la pendiente probable, también se puede ver como una medida de tendencia para este período de tiempo de medición.

45 En otro posible modo de realización del procedimiento, que se explicará con referencia a la figura 2, se puede evaluar la calidad de la calibración. Por ejemplo, para evaluar la calidad actual de la calibración, se pueden calcular los intervalos de confianza. Esto hace posible estimar si y cuándo debe realizarse una calibración adicional, es decir, si y cuándo el procedimiento de calibración descrito anteriormente debe realizarse nuevamente. Además, es posible una estimación de si el intervalo (es decir, el intervalo o el intervalo de tolerancia), es decir, la diferencia entre el valor máximo de la concentración de analito y el valor mínimo de la concentración de analito, que se usan para realizar el procedimiento de calibración, es suficiente para una calibración fiable. El intervalo de pendientes permitido para el cálculo también se puede restringir con antelación.

55 Del mismo modo, los puntos de calibración antiguos para los cuales el punto de tiempo en el que se registran está más allá de un intervalo de tiempo predeterminado se puede excluir de la calibración y se puede compensar un cambio en el tiempo del sistema, ya que en este caso se requiere una nueva calibración provocada o forzada.

60 Una posible distribución estadística de las pendientes determinadas se traza en un histograma 126 en la figura 2. El eje y indica el número N de recuentos de una determinada pendiente, mientras que la pendiente se representa en el eje x. Como también se puede ver en la figura 2, se puede especificar un umbral inferior 128 y/o un umbral superior 130, en el que los valores atípicos (indicados por el signo de referencia 132 en la figura 2, es decir, pendientes fuera del intervalo especificado por los umbrales 128, 130) descartados, que puede incluir ignorar completamente estos valores o una ponderación muy baja de estos valores. De esta manera, se puede evitar una calibración incorrecta restringiendo el intervalo de las pendientes permitidas para determinar la mediana.

65

La reducción de datos se realiza preferentemente con una reducción constante. De acuerdo con otros modos de realización alternativos, la calidad de calibración también se puede incorporar en uno o ambos procedimientos para la reducción de datos descritos anteriormente. Por ejemplo, como se muestra arriba, las señales de medición de un período de tiempo de medición pueden reducirse a uno o algunos pares de valores de medición representativos, cada par de valores de medición comprende, por ejemplo, un valor de medición y un tiempo de medición. Por ejemplo, un número de puntos de medición basado en subminutos se puede comprimir a un valor en el intervalo de minutos.

Este par representativo de valores de medición puede almacenarse solo, en el que, por ejemplo, el par representativo de valores de medición puede incluir un valor de medición representativo o una señal de medición representativa y un tiempo representativo del período de tiempo de medición. Sin embargo, con el propósito de mantener la información, por ejemplo, para evitar errores automáticamente (a prueba de fallos), se puede agregar más información sobre este par de valores de medición representativos. Por ejemplo, se puede usar un vector de 5 dimensiones en el que, además de la mediana, se almacena un promedio y/o una desviación estándar y/o un cuantil del 25 % y/o un cuantil del 75 % además de la mediana para cada tiempo representativo del período de tiempo de medición.

De forma alternativa o adicionalmente a la verificación de plausibilidad descrita en la figura 2, en la que las pendientes fuera del intervalo predeterminado por los umbrales 128, 130 pueden clasificarse o descartarse automáticamente, se pueden proporcionar otros mecanismos a prueba de fallos. Estos pueden usarse opcionalmente en el procedimiento de calibración y/o en la medición real para determinar la concentración de analito a partir de las señales de medición.

La figura 3 muestra una medición de señales de medición sin procesar durante un período de tiempo. Los puntos individuales indican las señales de medición reales. El eje x representa el tiempo t. Las señales de medición l se ingresan en unidades arbitrarias en el eje y izquierdo. Las señales de medición se indican en la figura 3 por el signo de referencia 134. Además, indicado por el signo de referencia 136, la mediana de las señales de medición 134, que se representa como una función de etapa, se traza durante 1 minuto en la figura 3.

Además, se muestran dos curvas de diferencia en la figura 3, que se producen a partir de diferencias de diferentes cuantiles con respecto a la mediana 136. Estas diferencias se dan en unidades arbitrarias en el eje y derecho. Se muestran la diferencia (signo de referencia 138) del cuartil 0,25 con respecto a la mediana 136 y la diferencia (signo de referencia 140) del cuartil 0,75 con respecto a la mediana. En el contexto de la presente invención, un cuantil de orden p o p. Un cuantil se define en general como un valor por debajo del cual se encuentra una proporción dada p de todos los casos de la distribución. Cualquier valor por debajo de Q_p cae por debajo de esta proporción especificada. p puede ser cualquier número real entre 0 y 1.

Para lograr la evitación automática de errores, es decir, para implementar un procedimiento a prueba de fallos, estas diferencias 138, 140 pueden examinarse usando un procedimiento de valor umbral. Aquí, uno o más valores umbral 142, 144 pueden determinarse, y las diferencias 138, 140 pueden compararse con estos valores umbral 142, 144. Por lo tanto, por ejemplo, todas las diferencias 138 que están por debajo del valor umbral inferior 142 pueden rechazarse, así como todas las diferencias 140 que están por encima del valor umbral superior 144. De esta manera, los valores en el intervalo de minutos con desviaciones particularmente altas se pueden excluir o ponderar extremadamente bajo. Por ejemplo, se puede implementar un procedimiento automático a prueba de fallos. Sin embargo, debe observarse preferentemente aquí que los valores umbral 142, 144 no se eligen de modo que los valores en el intervalo de minutos, por ejemplo, se rechacen sin autorización debido a los cambios causados por un cambio en la concentración de analito, es decir, grandes pendientes.

Otro aspecto del procedimiento según la invención es la opción de usar una estrategia de calibración. En principio, esta estrategia de calibración se puede usar independientemente de los otros aspectos del procedimiento propuesto, pero es particularmente ventajosa en combinación con todas o algunas de los modos de realización del procedimiento propuesto descrito anteriormente. Por ejemplo, una estrategia de calibración puede consistir en restringir el intervalo de concentración de analito visible para el usuario, por ejemplo, el intervalo de glucosa, de acuerdo con la calidad de la calibración. Por ejemplo, fuera de este intervalo, un indicador se puede cambiar a "caer por debajo del límite inferior" o "límite superior excedido". De forma alternativa o adicionalmente, la estrategia de calibración también puede consistir, por ejemplo, en solicitar al usuario que realice una nueva calibración. Nuevamente, de forma alternativa o adicionalmente, la estrategia de calibración también puede consistir en señalar al usuario cuando hay un tiempo de calibración favorable, es decir, un tiempo favorable para realizar el procedimiento de calibración descrito anteriormente y/u otro procedimiento de calibración. Por ejemplo, puede haber un momento favorable de calibración si actualmente hay una dinámica baja en las señales de medición y/o si un valor de concentración de analito esperado se desvía significativamente de los valores anteriores. También son posibles otros tipos de tiempos de calibración favorables.

En otro aspecto de la presente invención, los valores en bruto se pueden suavizar, por ejemplo, por medio de al menos un filtro exponencial. Este suavizado se puede usar, por ejemplo, para realizar el procedimiento de calibración y/o para la medición real con el fin de obtener señales de medición suavizadas de las señales de

medición. Por ejemplo, se puede usar un filtro exponencial, como el que se usa en Hartung: Statistik. Lehr- und Handbuch der Angewandten Statistik, 14a edición, capítulo XII, 1,3.4: Exponentielles Glätten, páginas 672-673.

5 Para suavizar los valores brutos de las señales de medición, por ejemplo, se puede usar un procedimiento en el que x_1, \dots, x_m representan los valores que se van a suavizar. Entonces los valores suavizados $\tilde{x}_1; \dots; \tilde{x}_m$ surgen de la siguiente regla, por ejemplo:

$$\tilde{x}_1 = \begin{cases} x_1, & \text{si } l\text{Status}(x_1) = \text{válido}, \\ 0 & \text{en otro caso.} \end{cases}$$

y

$$\tilde{x}_{n+1} = \begin{cases} \alpha x_{n+1} + (1 - \alpha)\tilde{x}_n, & \text{si } \text{Status}(x_{n+1}) = \text{válido}, \\ \tilde{x}_n & \text{en otro caso.} \end{cases}; n = 1, \dots, m - 1.$$

10 El estado de un valor se puede obtener, por ejemplo, mediante el procedimiento de plausibilidad descrito anteriormente. Por ejemplo, el estado se puede establecer como inválido si hay una caída por debajo de uno de los valores umbral 142, 144 o si se exceden en el procedimiento de plausibilidad que se muestra en la figura 3. De otro modo, el estado se establece como válido. El valor α , sin embargo, indica un factor de suavizado que se encuentra en el intervalo entre 0 y 1. Para $\alpha = 0$, por ejemplo, el valor inicial es constante, mientras que para $\alpha = 1$ no hay suavizado. El factor de suavizado α se puede establecer, por ejemplo, en una memoria de datos del dispositivo de medición 110, por ejemplo, una memoria de datos persistente. Como ya se explicó anteriormente, el dispositivo de medición 110 también se puede configurar de manera descentrada para que un sistema de medición con una pluralidad de componentes individuales, por ejemplo, componentes conectados entre sí en un enlace de comunicación unidireccional o bidireccional, tal como, por ejemplo, sensores de medición, dispositivos de control, memorias externas continuos o discretos o componentes similares pueden incluirse dentro del significado del dispositivo de medición 110.

Además, al menos una etapa de linealización también se puede realizar tanto en el procedimiento de calibración descrito anteriormente como en la medición real para determinar la concentración de analito o solo en una de las etapas del procedimiento mencionadas. Si, por ejemplo, una relación de concentración de analito actual (o una relación o función correspondiente) resulta ser (al menos en secciones) no lineal, dicha etapa de linealización puede realizarse en una etapa intermedia. Por ejemplo, las señales de medición sin procesar, por ejemplo, los valores actuales sin procesar, pueden mapearse usando una función de linealización de tal manera que las señales de medición convertidas tengan una relación lineal con la concentración de analito en el fluido corporal. Este procedimiento es particularmente adecuado para la calibración previa. La función de conversión correspondiente puede, por ejemplo, determinarse de manera dependiente de un lote en un banco de pruebas y almacenarse en una memoria de datos del controlador 114, por ejemplo, una memoria de datos persistente a su vez. La calibración fina real se puede realizar a continuación in vivo, tal como se describe anteriormente.

35 Finalmente, la figura 4 muestra un posible diagrama de flujo esquemático de un modo de realización ejemplar de un procedimiento de acuerdo con la invención para operar un dispositivo de medición 110 para detectar al menos un analito en un fluido corporal. El signo de referencia 146 indica la generación de una o más señales de medición, en particular en función del tiempo. Por ejemplo, las señales de medición actuales del dispositivo de medición 110, en particular, del sensor de glucemia 112, se pueden detectar cada segundo. El suavizado, que puede incluir filtrado, se puede aplicar opcionalmente a estas señales de medición, que se indican con el signo de referencia 148. Por ejemplo, aquí se puede usar un filtro exponencial, por ejemplo, de acuerdo con la función descrita anteriormente.

En la etapa 150 del procedimiento, la compresión de datos puede tener lugar opcionalmente, por ejemplo, de acuerdo con uno o más de los procedimientos descritos anteriormente. De esta manera, por ejemplo, se puede realizar una "reducción" de los valores de medición detectados en el intervalo de subminutos a los valores en el intervalo de minutos.

Una verificación de plausibilidad puede realizarse a continuación opcionalmente en la etapa de procedimiento 152, en particular, en el contexto de un denominado procedimiento a prueba de fallos. Como se describe anteriormente, por ejemplo, con referencia a la figura 3, se pueden rechazar señales de medición inverosímiles.

Posteriormente, en la etapa 154 del procedimiento, las señales de medición procesadas de esta manera pueden transmitirse opcionalmente. Por ejemplo, puede tener lugar una transmisión al controlador 114 y/o una memoria de datos del controlador 114 o una unidad informática de procesamiento adicional.

55 Posteriormente, el alisado puede realizarse nuevamente opcionalmente en la etapa de procedimiento 156, por

ejemplo, filtrar nuevamente.

5 En la etapa 158 del procedimiento, se forman puntos de calibración en los que los valores de referencia correspondientes de las mediciones de referencia asociadas se asignan a las señales de medición o las señales de medición procesadas (por ejemplo, opcionalmente suavizadas y/o comprimidas y/o evaluadas de otra manera). Esta etapa 158 del procedimiento también puede denominarse sincronización.

10 El procedimiento de calibración para la calibración prospectiva de los puntos de calibración se puede realizar a continuación en la etapa 160 del procedimiento. En este procedimiento de calibración, por ejemplo, como se describe anteriormente, se establece una relación entre las señales de medición, es decir, posiblemente las señales de medición procesadas y la concentración de analito en el fluido corporal. Por ejemplo, como se describe anteriormente, esto puede hacerse determinando la al menos una pendiente probable y, opcionalmente, la al menos una intersección probable. Esta relación determinada se puede usar a continuación en el dispositivo de medición 110 para una medición, por ejemplo, para determinar la concentración de analito a partir de señales de medición. 15 Esto se puede mostrar, por ejemplo, en una pantalla 162 del dispositivo de medición 110.

20 Como se muestra anteriormente, el procedimiento puede incluir opcionalmente una estrategia de calibración. Esta estrategia de calibración puede incluir, por ejemplo, una recomendación para realizar un procedimiento de calibración. Esto se indica en la figura 4 por el signo de referencia 164. Esta recomendación puede, por ejemplo, mostrarse en una pantalla 162 del dispositivo de medición 110. En particular, se puede usar una estrategia de calibración, como se describe anteriormente usando los estados (A)-(E).

25 Si bien se determina una relación entre las señales de medición y la concentración de analito para mediciones futuras en la calibración prospectiva del dispositivo de medición 110, también se puede realizar opcionalmente una calibración retrospectiva. Esto se indica en la figura 4 por el signo de referencia 166. En la calibración retrospectiva, por ejemplo, la información de calibración que se ha agregado mientras tanto y que, por ejemplo, ha llevado a una calibración más precisa y poco fiable, se puede usar para reevaluar las señales de medición más antiguas. Esto puede tener lugar, por ejemplo, en el propio dispositivo de medición y/o, como se muestra en la figura 4, en un ordenador adicional, por ejemplo, el ordenador de un médico 168. De esta manera, las mediciones pueden 30 evaluarse más tarde con mayor exactitud.

Lista de números de referencia

- 35 110 Dispositivo de medición para detectar un analito en un fluido corporal
- 112 Medición continua del sensor de glucemia
- 114 Controlador
- 40 116 Ordenador
- 118 Conexión
- 45 120 Recepción de valores de referencia
- 122 Dispositivo de medición de referencia
- 50 126 Histograma de pendientes
- 128 Umbral inferior
- 130 Umbral superior
- 55 132 Valores atípicos
- 134 Señales de medición
- 60 136 Mediana de las señales de medición
- 138 Diferencia del 25° cuantil con respecto a la mediana
- 140 Diferencia del 75° cuantil con respecto a la mediana
- 65 142 Valor umbral inferior

	144	Valor umbral superior
	146	Generación de señal de medición
5	148	Alisado
	150	Compresión de datos
	152	Verificación de plausibilidad
10	154	Transmisión
	156	Alisado
15	158	Formación de puntos de calibración
	160	Procedimiento de calibración
	162	Pantalla
20	164	Recomendación para realizar el procedimiento de calibración
	166	Calibración retrospectiva
25	168	Ordenador del doctor

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para operar un dispositivo de medición (110) para detectar al menos un analito en un fluido corporal, en particular, usando al menos un sensor de glucemia de medición continua (112),

5 - en el que se realiza al menos un procedimiento de calibración para la calibración prospectiva del dispositivo de medición (110), en el que se detectan al menos tres puntos de calibración en el procedimiento de calibración, en el que cada punto de calibración comprende al menos una señal de medición del dispositivo de medición (110) y al menos un valor de referencia de una medición de referencia asociada, en el que el al menos un valor de referencia proporciona información sobre una concentración del analito realmente presente en el fluido corporal, en el que se determinan una pluralidad de pendientes posibles entre los puntos de calibración, en el que al menos una pendiente probable se determina usando al menos un procedimiento de estimación robusto usando una formación de al menos una mediana a partir de la pluralidad de pendientes posibles, y siendo el procedimiento de estimación robusto un procedimiento de estimación estadística, que aún proporciona estimadores estadísticos estables incluso cuando se producen valores atípicos o cuando los supuestos de distribución son solo aproximadamente válidos, y siendo además el procedimiento de estimación un procedimiento de estimación, en particular, que se basa en uno o más algoritmos de permutación y/o en uno o más algoritmos de clasificación;

15 - en el que, además, se realiza al menos una medición, en la que se determina una concentración del analito en el fluido corporal durante la medición usando la pendiente probable de al menos una señal de medición del dispositivo de medición (110) y la pendiente probable.

2. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación anterior, en el que, además, se determinan una pluralidad de líneas rectas con la pendiente probable a través de una pluralidad de puntos de calibración, preferentemente a través de todos los puntos de calibración, durante el procedimiento de calibración, en el que se determinan las intersecciones de las líneas rectas, en el que al menos una intersección probable se determina a partir de las intersecciones por medio de al menos un procedimiento de estimación robusto, más particularmente, usando una formación de al menos una mediana, en el que la intersección probable se usa durante la medición.

3. Procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el procedimiento de calibración se realiza repetidamente, en particular, en diferentes momentos, en el que se determina una nueva pendiente probable y, preferentemente, una nueva intersección probable después de una repetición del procedimiento de calibración y la nueva pendiente probable y, preferentemente, la nueva intersección probable se usa en al menos una medición posterior.

4. Procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que se realiza una verificación de plausibilidad durante el procedimiento de calibración, en el que los puntos de calibración poco realistas y/o las pendientes poco realistas y/o las intersecciones poco realistas se descartan durante la verificación de plausibilidad.

5. Procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que se usa una formación de al menos una mediana en el procedimiento de estimación robusto, en el que se usa un algoritmo de clasificación y/o algoritmo de permutación para formar la mediana.

6. Procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que se determina al menos una calidad de calibración actual, en el que la calidad de calibración comprende al menos un intervalo de confianza, en particular.

7. Procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que se le solicita a un usuario, preferentemente automáticamente, que realice el procedimiento de calibración.

8. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación anterior, en el que se le solicita al usuario que realice el procedimiento de calibración si al menos una señal de medición actual se encuentra en un intervalo en el que el procedimiento de calibración aún no se ha realizado con suficiente calidad de calibración.

9. Procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que se informa a un usuario si una señal de medición actual se encuentra en un intervalo en el que no está presente una calidad de calibración suficiente.

10. Procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que los puntos de calibración que son más antiguos que un umbral de tiempo predeterminado se descartan a intervalos regulares o irregulares.

11. Procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que los puntos de calibración y/o las señales de medición se someten a al menos un procedimiento de suavizado, más

particularmente, a un procedimiento de suavizado por medio de un filtro exponencial.

5 12. Procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que los puntos de calibración y/o las señales de medición se someten a al menos una etapa de linealización, en la que se establece una relación al menos aproximadamente lineal entre las señales de medición y los valores de referencia por medio de una etapa de linealización.

10 13. Procedimiento para operar un dispositivo de medición (110) para detectar al menos un analito en un fluido corporal de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones de procedimiento anteriores, en el que se detectan una pluralidad de señales de medición del dispositivo de medición (110) durante un período de tiempo de medición durante una medición, en el que, además, se realiza una reducción de datos, en el que se aplica un procedimiento de reducción de datos durante la reducción de datos, de acuerdo con el cual

15 - las señales de medición se combinan con los tiempos de medición asociados para formar pares de valores de medición, en los que se determina una pluralidad de pendientes posibles entre los pares de valores de medición, en el que una pendiente probable se determina a partir de la pluralidad de pendientes posibles por medio de al menos un procedimiento de estimación robusto, en particular, usando al menos una mediana, en el que se forman una pluralidad de líneas rectas con la pendiente probable a través de los pares de valores de medición, en el que se elige al menos un tiempo representativo para el período de tiempo de medición, en el que los valores funcionales de las líneas rectas se determinan para el tiempo representativo, en el que al menos un valor funcional probable se determina a partir de los valores funcionales usando un procedimiento de estimación robusto, en el que la pluralidad de los pares de valores de medición se reemplazan por al menos un par de valores de medición representativos con el al menos un valor funcional probable y el al menos un tiempo representativo,

25 y, en particular, se aplica el siguiente procedimiento de reducción de datos:

30 - una señal de medición probable para el período de tiempo de medición se determina usando al menos un procedimiento de estimación robusto, en particular, usando una formación de al menos una mediana, de la pluralidad de señales de medición, en el que la pluralidad de señales de medición se reemplaza por la señal de medición probable.

35 14. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación anterior, en el que, además, al menos una medida de dispersión, más particularmente una desviación estándar y/o una medida cuantil, se determina a partir de la pluralidad de señales de medición durante la reducción de datos.

40 15. Procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las dos reivindicaciones anteriores, en el que, además, se hace al menos una declaración sobre la calidad de la señal de la pluralidad de señales de medición, en particular, mediante una comparación entre estimadores robustos de las señales de medición y estimadores paramétricos de las señales de medición.

16. Procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las tres reivindicaciones anteriores, en el que, además, se determina una tendencia a partir de la pluralidad de señales de medición.

45 17. Procedimiento para operar un dispositivo de medición (110) para detectar al menos un analito en un fluido corporal de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones de procedimiento anteriores, en el que se realiza una calibración de las señales de medición del dispositivo de medición (110) en relación con los valores de referencia de mediciones de referencia asociadas en el al menos un procedimiento de calibración, en el que se aplica una estrategia de calibración, en el que la estrategia de calibración comprende una o más de las siguientes etapas del procedimiento:

50 - un intervalo de señales de medición del dispositivo de medición (110) que es aplicable para una medición está restringido dependiendo de una calidad de calibración actual, en el que se proporciona una notificación a un usuario, en particular, cuando se detectan señales de medición fuera del intervalo que está cubierto por valores de calibración o fuera del intervalo aplicable, o fuera de un intervalo de tolerancia basado en los valores de calibración;

55 - se solicita a un usuario que vuelva a realizar el procedimiento de calibración;

60 - se informa a un usuario que existe un tiempo conveniente para realizar el procedimiento de calibración, particularmente en el caso de una dinámica de señal baja de las señales de medición y/o en el caso de una desviación fuerte esperada de la concentración del al menos un analito en el fluido corporal de la concentración previa de analito;

65 - se solicita a un usuario que vuelva a realizar el procedimiento de calibración a intervalos regulares o irregulares o en tiempos predeterminados.

5 18. Programa informático con código de programa para realizar el procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones de procedimiento anteriores cuando el programa se ejecuta en un ordenador, en particular, en un ordenador de un controlador de un dispositivo de medición (110) para detectar al menos un analito en un fluido corporal.

10 19. Dispositivo de medición (110) para detectar al menos un analito en un fluido corporal, en particular, que comprende al menos un sensor de glucemia de medición continua (112), en el que el dispositivo de medición (110) está configurado para producir al menos una señal de medición de acuerdo con una concentración del analito en el fluido corporal, en el que el dispositivo de medición (110) se diseña además para recibir valores de referencia detectados por medio de una medición de referencia independiente, en el que el dispositivo de medición (110) tiene al menos un controlador (114), en particular, un controlador (114) con al menos un ordenador, en el que el controlador (114) está configurado para realizar un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones de procedimiento anteriores.

15

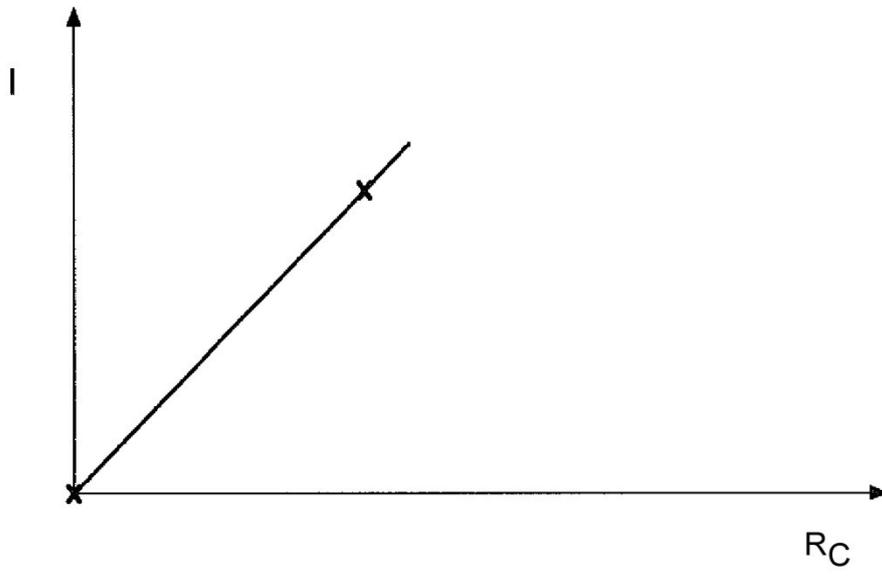


Fig. 1 A

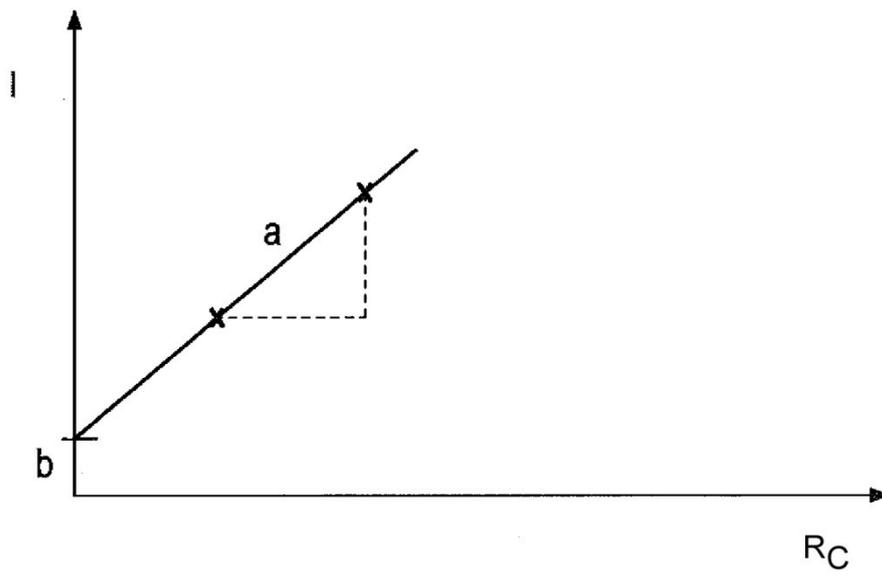


Fig. 1 B

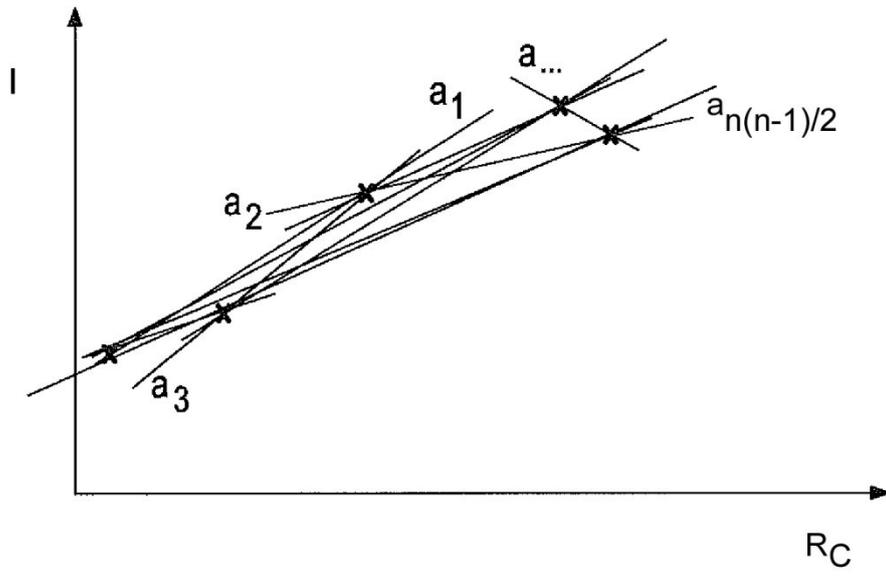


Fig. 1 C

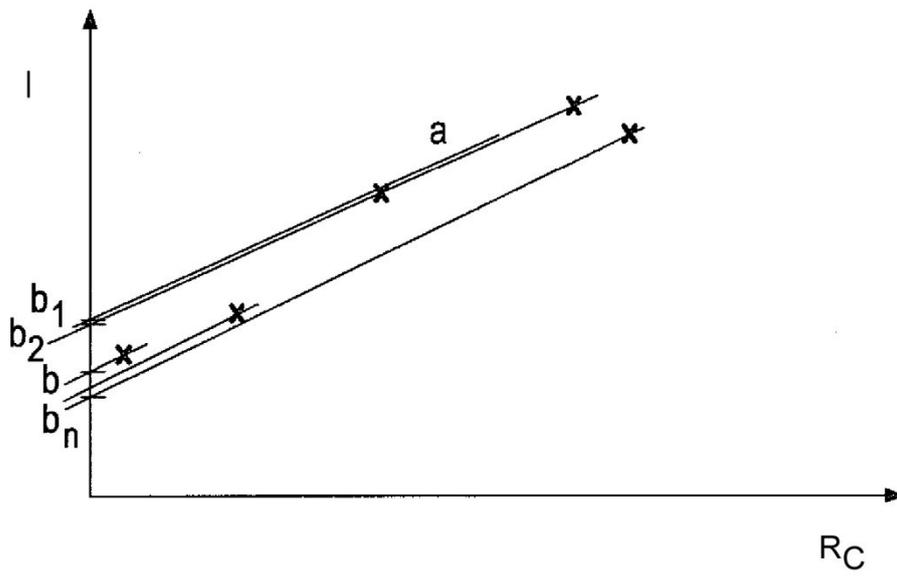


Fig. 1 D

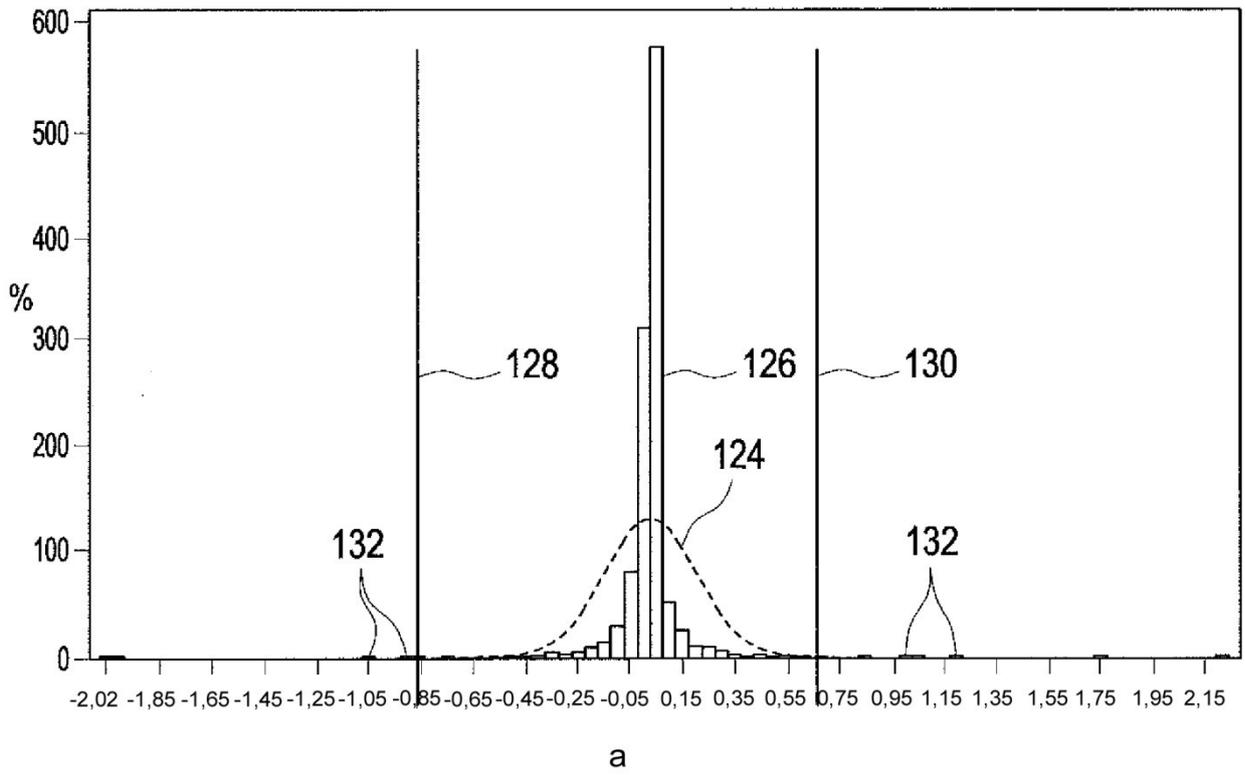


Fig. 2

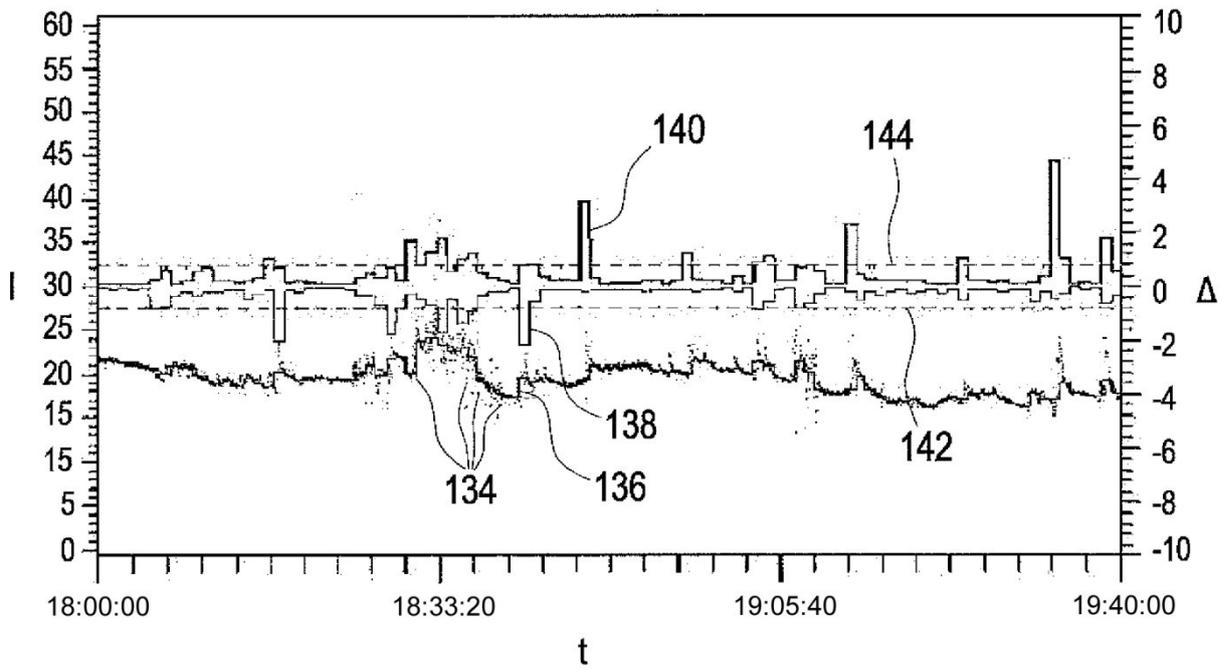


Fig. 3

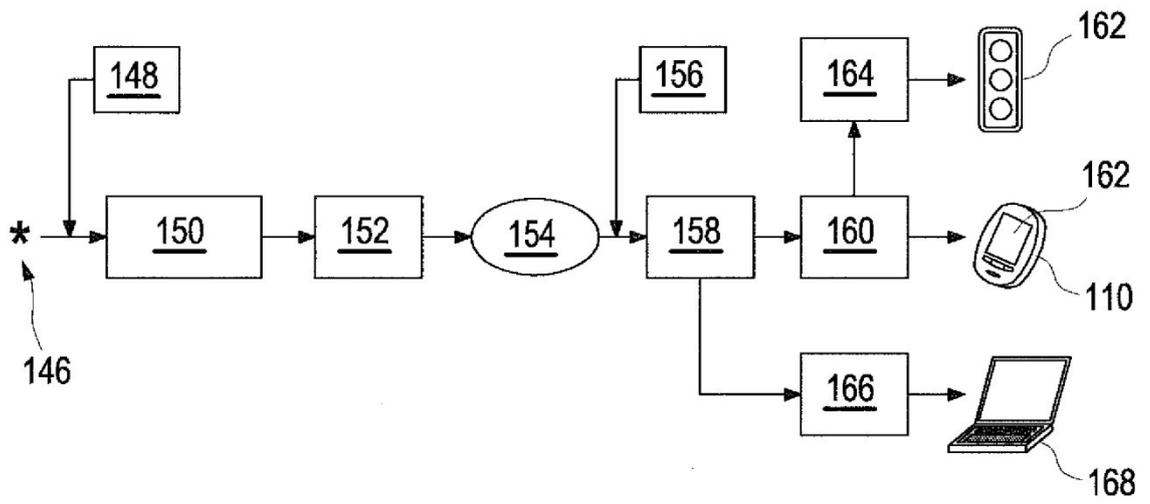


Fig. 4

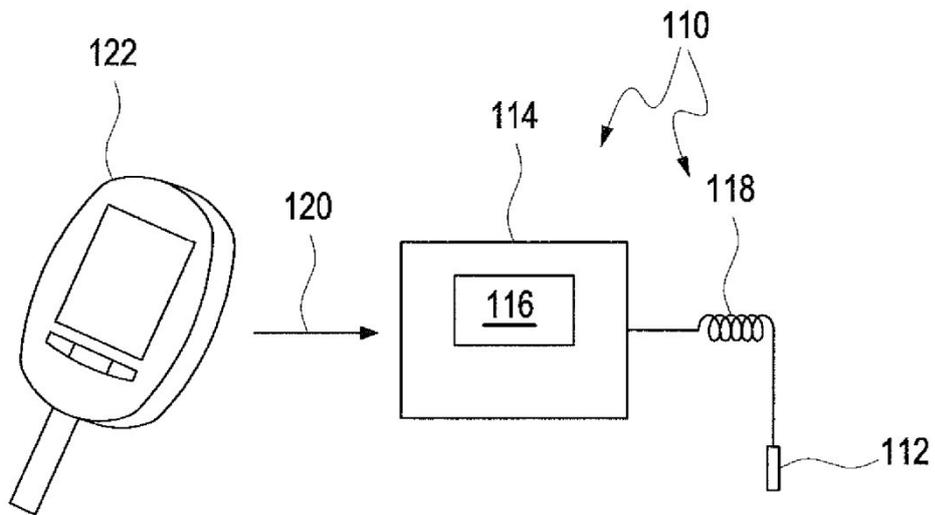


Fig. 5