



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2012144625/15, 22.03.2011

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
22.03.2011

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
22.03.2010 US 61/316,174

(43) Дата публикации заявки: 27.04.2014 Бюл. № 12

(45) Опубликовано: 20.11.2015 Бюл. № 32

(56) Список документов, цитированных в отчете о
поиске: US 2009/0177406 A1, 09.07.2009. RU
2135993 C1, 27.08.1999. RU 2241985 C1,
10.12.2004. RU 2050545 C1, 20.12.1995. RU
2194987 C2, 20.12.2002. US 2009/0099787 A1,
16.04.2009. US 2009/0023222 A1, 22.01.2009.

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 22.10.2012

(86) Заявка РСТ:
US 2011/029318 (22.03.2011)

(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2011/119533 (29.09.2011)

Адрес для переписки:

129090, Москва, ул. Б. Спасская, 25, строение 3,
ООО "Юридическая фирма Городисский и
Партнеры"

(72) Автор(ы):

У. Хуань-Пин (US),
ХАРРИСОН Берн (US),
МОРЕР Эрик (US)

(73) Патентообладатель(и):

БАЙЕР ХЕЛТКЭА ЭлЭлСи (US)

(54) КОМПЕНСАЦИЯ НЕВЯЗКИ ДЛЯ БИОДАТЧИКА

(57) Реферат:

Группа изобретений относится к анализу биологических жидкостей с помощью биосенсорных систем. Способ определения концентрации анализируемого вещества в образце включает: генерацию выходного сигнала, соответствующего концентрации анализируемого вещества в образце и входному сигналу; компенсацию выходного сигнала с помощью основной функции и первой функции невязки для определения скомпенсированного выходного сигнала, причем основная функция предназначена

для компенсации основной ошибки в выходном сигнале, а первая функция невязки предназначена для компенсации оставшейся ошибки в выходном сигнале; и определение концентрации анализируемого вещества в образце по скомпенсированному выходному сигналу. Также описана биосенсорная система аналогичного назначения. Достигается повышение точности и надежности анализа. 2 н. и 28 з.п. ф-лы, 25 ил., 8 табл.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21)(22) Application: **2012144625/15, 22.03.2011**

(24) Effective date for property rights:
22.03.2011

Priority:

(30) Convention priority:
22.03.2010 US 61/316,174

(43) Application published: **27.04.2014** Bull. № 12

(45) Date of publication: **20.11.2015** Bull. № 32

(85) Commencement of national phase: **22.10.2012**

(86) PCT application:
US 2011/029318 (22.03.2011)

(87) PCT publication:
WO 2011/119533 (29.09.2011)

Mail address:

**129090, Moskva, ul. B. Spasskaja, 25, stroenie 3,
OOO "Juridicheskaja firma Gorodisskij i Partnery"**

(72) Inventor(s):

**U. Khuan'-Pin (US),
KhARRISON Bern (US),
MORER Ehrik (US)**

(73) Proprietor(s):

BAJER KhELTKEhA EhIEhISi (US)

(54) **COMPENSATION OF DISCREPANCY FOR BIOSENSOR**

(57) Abstract:

FIELD: measurement equipment.

SUBSTANCE: group of inventions relates to analysis of biological liquids with the help of biosensor systems. The method to determine concentration of a tested substance in a sample includes: generation of an output signal corresponding to concentration of the tested substance in the sample and an input signal; compensation of the output signal with the help of the main function and the first function of discrepancy to determine a compensated output signal, besides, the

main function is designed for compensation of the main error in the output signal, and the first function of discrepancy is intended for compensation of the remaining error in the output signal; and determination of tested sample concentration in the sample according to a compensated output signal. Also a biosensor system of similar purpose is described.

EFFECT: group of inventions provides for increased accuracy and reliability of analysis.

30 cl, 25 dwg, 8 tbl

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННУЮ ЗАЯВКУ

По данной заявке испрашивается приоритет предварительной заявки на патент США No. 61/316174, озаглавленной "Residual Compensation Including Underfill", поданной 22 марта 2010, содержимое которой полностью включено в данный документ посредством

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Биосенсорные системы обеспечивают анализ образца биологической жидкости, такой как цельная кровь, сыворотка, плазма, моча, слюна, внутритканевая или внутриклеточная жидкость. Обычно системы включают в себя измерительное устройство, которое анализирует образец, находящийся в тестирующем датчике (сенсоре). Образец обычно имеет жидкую форму и, в дополнение к биологической жидкости, может представлять собой производную биологической жидкости, такую как экстракт, раствор, фильтрат или восстановленный осадок. Анализ, выполняемый биосенсорной системой, позволяет определить наличие и/или концентрацию одного или нескольких анализируемых веществ (аналитов), таких как спирт, глюкоза, мочева

кислота, лактат, холестерин, билирубин, свободные жирные кислоты, триглицериды, белки, кетоны, фенилаланин или ферменты, в биологической жидкости. Анализ может быть полезным в диагностике или лечении физиологических патологий. Например, индивид, больной диабетом, может применять биосенсорную систему для определения уровня глюкозы в цельной крови с целью внесения изменений в диету и/или лекарственную терапию.

Могут быть спроектированы биосенсорные системы для анализа одного или более анализируемых веществ с использованием различных объемов биологических жидкостей. Некоторые системы могут анализировать одну каплю цельной крови, например, объемом 0,25-15 микролитров (мкл). Биосенсорные системы могут быть реализованы с использованием настольных, переносных и других измерительных устройств. Переносные измерительные устройства могут быть портативными и могут позволять идентифицировать и/или количественно определить одно или более анализируемых веществ в образце. Примеры переносных измерительных устройств включают в себя измерительные приборы Elite[®] компании Bayer HealthCare, Тарритаун, штат Нью-Йорк, тогда как примеры настольных измерительных систем включают в себя электрохимическую рабочую станцию, поставляемую фирмой CH Instruments, Остин, штат Техас.

Биосенсорные системы могут использовать оптические и/или электрохимические методы для анализа биологической жидкости. В некоторых оптических системах концентрация анализируемого вещества определяется путем измерения света, который взаимодействовал или был поглощен идентифицируемыми по свету объектами, такими как анализируемое вещество, или реакция, или продукт, сформированный из химического индикатора, реагирующего с анализируемым веществом. В других оптических системах химический индикатор флуоресцирует или излучает свет в ответ на анализируемое вещество при его освещении возбуждающим пучком. Свет может быть преобразован в электрический выходной сигнал, такой как ток или потенциал, который может быть аналогичным образом обработан с выдачей выходного сигнала из электрохимической системы. И в той, и в другой оптической системе система измеряет и сопоставляет свет с концентрацией анализируемого вещества в образце.

В оптических системах, основанных на поглощении света, химический индикатор производит продукт реакции, который поглощает свет. Может быть использован такой химический индикатор, как тетразолий, вместе с ферментом, таким как диафораза.

Тетразолий обычно формирует формазан (хромоген) в ответ на окислительно-восстановительную реакцию анализируемого вещества. Падающий входной пучок от источника света направлен на образец. Источником света может быть лазер, светоизлучающий диод и т.п. Падающий пучок может иметь длину волны, выбранную для поглощения продуктом реакции. При прохождении падающего пучка через образец продукт реакции поглощает часть падающего пучка, таким образом, ослабляя или снижая интенсивность падающего пучка. Падающий пучок может быть отражен обратно от образца или может быть передан через образец на детектор. Детектор собирает и измеряет ослабленный падающий пучок (выходной сигнал). Объем света, ослабленный продуктом реакции, является указанием на концентрацию анализируемого вещества в образце.

В генерирующих свет оптических системах химический детектор флуоресцирует или излучает свет в ответ на окислительно-восстановительную реакцию анализируемого вещества. Детектор собирает и измеряет сгенерированный свет (выходной сигнал). Объем света, произведенный химическим индикатором, является указанием на концентрацию анализируемого вещества в образце.

В электрохимических биосенсорных системах концентрация анализируемого вещества определяется по электрическому сигналу, сгенерированному посредством окисления/восстановления, или окислительно-восстановительной реакции, анализируемого вещества или объектов, реагирующих на анализируемое вещество, когда к образцу прилагается входной сигнал. Входной сигнал может представлять собой потенциал или ток и может быть постоянным, переменным или их комбинацией, например, как в случае приложения сигнала переменного тока со смещением сигнала постоянного тока. Входной сигнал может быть приложен в форме одиночного импульса или множества импульсов, последовательностей или циклов. Фермент или аналогичный объект может быть добавлен к образцу с целью улучшения переноса электронов от первого объекта ко второму объекту в процессе окислительно-восстановительной реакции. Фермент или аналогичный объект может реагировать с одним анализируемым веществом, таким образом, обеспечивая специфичность для части сгенерированного выходного сигнала. Посредник может быть использован для поддержания степени окисления фермента и/или для помощи в переносе электронов от анализируемого вещества к электроду.

Электрохимические биосенсорные системы обычно включают в себя измерительное устройство, имеющее электрические контакты, которые соединены с электрическими проводниками тестирующего датчика. Проводники могут быть сделаны из проводящих материалов, таких как цельные металлы, металлические пасты, проводящий углерод, пасты из проводящего углерода, проводящие полимеры и т.п. Электрические проводники обычно соединяются с рабочим, интегрирующим, контрольным и/или другими электродами, которые протягиваются в резервуар с образцом. Один или более электрических проводников также могут протягиваться в резервуар с образцом для обеспечения функциональности, не обеспечиваемой электродами.

Измерительное устройство прилагает входной сигнал через электрические контакты к электрическим проводникам тестирующего датчика. Электрические проводники передают входной сигнал через электроды в образец, присутствующий в резервуаре с образцом. Окислительно-восстановительная реакция анализируемого вещества генерирует выходной электрический сигнал в ответ на входной сигнал. Выходной электрический сигнал от тестирующего датчика может представлять собой ток (например, сгенерированный посредством амперометрии или вольтаметрии), потенциал (например, сгенерированный посредством потенциометрии/гальванометрии) или

накопленный заряд (например, сгенерированный посредством кулонометрии). Измерительное устройство может обладать способностью обработки для измерения и сопоставления выходного сигнала с наличием и/или концентрацией одного или более анализируемых веществ в образце.

5 В кулонометрии потенциал прилагается к образцу для полного окисления или восстановления анализируемого вещества. Биосенсорная система, использующая кулонометрию, описана в патенте США No. 6120676. В амперометрии электрический сигнал с постоянным потенциалом (напряжением) прилагается к электрическим проводникам тестирующего датчика, тогда как измеряемым выходным сигналом
10 является ток. Биосенсорные системы, использующие амперометрию, описаны в патентах США № 5620579; 5653863; 6153069; и 6413411. В вольтаметрии электрический сигнал с переменным потенциалом прилагается к образцу биологической жидкости, тогда как измеряемым выходом является ток. В стробированной амперометрии и стробированной вольтаметрии используются импульсные входные сигналы, в соответствии с описанным
15 в WO 2007/013915 и WO 2007/040913, соответственно.

Во многих биосенсорных системах тестирующий датчик (сенсор) может быть приспособлен для использования вне, внутри или частично внутри живого организма. При использовании вне живого организма образец биологической жидкости может быть помещен в резервуар для образца в тестирующем датчике (сенсоре). Тестирующий
20 сенсор может быть помещен в измерительное устройство до, после или во время помещения образца для анализа. При использовании внутри или частично внутри живого организма тестирующий сенсор может быть непрерывно погружен в образец, или образец может периодически помещаться в тестирующий сенсор. Тестирующий сенсор может включать в себя резервуар, который частично изолирует объем образца
25 или может быть открыт для образца. При открытии для образца тестирующий сенсор может принимать форму волокна или другой структуры, помещенной в соприкосновение с биологической жидкостью. Аналогично, образец может непрерывно протекать через тестирующий сенсор, например, в случае непрерывного контроля, или может прерываться, например, в случае периодического контроля, в целях выполнения анализа.

30 Эксплуатационные характеристики измерения биосенсорной системы определяются в отношении точности, которая отражает объединенные эффекты случайной и систематической компонент ошибки. Систематическая ошибка, или верность, это разность между средним значением, определенным в биосенсорной системе, и одним или более принятыми контрольными значениями для концентрации анализируемого
35 вещества биологической жидкости. Верность может быть выражена в терминах разности средних значений, при этом большие разности средних значений представляют меньшую верность и, следовательно, относятся к меньшей точности. Достоверность представляет собой близость соответствия множества показаний для анализируемого вещества относительно среднего значения. Одна или более ошибок в анализе вносят вклад в
40 погрешность и/или расхождение концентрации анализируемого вещества, определяемой биосенсорной системой. Следовательно, снижение ошибки анализа биосенсорной системы приводит к повышению точности и, таким образом, к улучшению характеристик измерений.

Погрешность может быть выражена в терминах «абсолютной погрешности» или
45 «процентной погрешности». Абсолютная погрешность может быть выражена в единицах измерения, таких как мг/дл, тогда как процентная погрешность может быть выражена как процентная доля значения абсолютной погрешности свыше 100 мг/дл или доля контрольной концентрации анализируемого вещества в образце. Для концентраций

глюкозы, меньших чем 100 мг/дл, процентная погрешность определяется как (абсолютная погрешность свыше 100 мг/дл)*100. Для концентраций глюкозы 100 мг/дл и выше процентная погрешность определяется как абсолютная погрешность, превышающая контрольную концентрацию анализируемого вещества, *100. Принятые

5 контрольные значения для анализируемого вещества глюкозы в образцах цельной крови могут быть получены с помощью контрольного прибора, такого как YSI 2300 STAT PLUS™, поставляемого YSI Inc., Yellow Springs, штат Огайо. Другие контрольные инструменты и способы определения процентной погрешности могут быть использованы для других анализируемых веществ.

10 Погрешность гематокритного числа относится к средней разности (систематической ошибке) между контрольной концентрацией глюкозы, полученной с помощью контрольного инструмента, и экспериментальными измерениями глюкозы, полученными биосенсорной системой для образцов, имеющих различные гематокритные числа. Разность между контролем и значениями, полученными системой, появляется по причине

15 различающихся гематокритных чисел между конкретными образцами цельной крови, и может быть выражена в общем виде в форме процента с помощью следующей формулы: $\%Hct-Bias = 100\% \times (G_m - G_{ref}) / G_{ref}$, где G_m - определенная концентрация глюкозы при конкретном гематокритном числе и G_{ref} - контрольная концентрация глюкозы при контрольном гематокритном числе. Чем больше абсолютное значение $\%Hct-bias$, тем

20 больше гематокритное число образца (выраженное как $\%Hct$, процентное отношение объема красных клеток крови к объему образца) понижает точность определения концентрации глюкозы.

Например, если анализируются образцы цельной крови, содержащие идентичные концентрации глюкозы, но имеющие гематокритные числа 20, 40 и 60%, то три

25 различных концентрации глюкозы будут выданы системой на основании одного множества калибровочных констант (например, наклон и пересечение для образца цельной крови, имеющего 40% гематокритное число). Таким образом, даже хотя концентрации глюкозы в цельной крови одинаковы, система сообщит, что образец с гематокритным числом 20% содержит больше глюкозы, чем образец с гематокритным

30 числом 40%, и что образец с гематокритным числом 60% содержит меньше глюкозы, чем образец с гематокритным числом 40%. "Чувствительность к гематокритному числу" представляет собой выражение степени, до которой изменения в гематокритном числе образца влияют на значения погрешности в анализе. Чувствительность к гематокритному числу может быть определена как численные значения процентной

35 погрешности на процент гематокритного числа, то есть погрешность/%-погрешность на $\%Hct$.

Биосенсорные системы могут выдавать в процессе анализа биологической жидкости выходной сигнал, который включает в себя ошибки из множества источников ошибок. Данные источники ошибок вносят вклад в общую погрешность, которая может быть

40 отражена в аномальном выходном сигнале, например, таком, что одна или более частей всего выходного сигнала не соответствуют или неверно соответствуют концентрации анализируемого вещества в образце.

Данные погрешности могут происходить из одного или более источников, таких как физические характеристики образца, аспекты окружающей среды образца, условия

45 эксплуатации системы, производственные различия между партиями тестирующих датчиков и т.п. Физические характеристики образца включают в себя гематокритное число (концентрацию красных клеток крови), вносящие помехи вещества, такие как липиды и белки, и т.п. Вносящие помехи вещества включают в себя аскорбиновую

кислоту, мочевую кислоту, ацетаминофен и т.п. Аспекты окружающей среды образцы включают в себя температуру и т.п. Условия эксплуатации системы включают в себя условия недостаточного заполнения, когда размер образца недостаточно большой, медленное заполнение образца, прерывающийся электрический контакт между образцом и одним или более электродов в тестирующем датчике, предшествующее разложение реагентов, которые взаимодействуют с анализируемым веществом, и т.п.

Производственные различия между партиями тестирующих датчиков включают в себя изменения в объеме и/или активности реагентов, изменения в площади электродов и/или расстоянии между ними, изменения в электрической проводимости проводников и электродов и т.п. Партия тестирующих датчиков предпочтительно производится в одном производственном цикле, при котором производственные различия между партиями значительно снижаются или устраняются. Производственные различия также могут появиться при изменении или снижении активности реагентов между моментом времени, когда тестирующий датчик был произведен, и моментом времени, когда он был использован для анализа. Также могут существовать другие источники или комбинации источников, вызывающие погрешность анализа.

Предел процентной погрешности, стандартное отклонение процентной погрешности, среднее стандартное отклонение процентной погрешности, средний разброс процентной погрешности и чувствительность к гематокритному числу представляют собой независимые способы выражения эксплуатационных характеристик измерений биосенсорной системы. Могут быть использованы дополнительные способы для выражения эксплуатационных характеристик измерений биосенсорной системы.

Пределы процентной погрешности представляют точность биосенсорной системы относительно контрольной концентрации анализируемого вещества, тогда как стандартное отклонение процентной погрешности и среднее стандартное отклонение процентной погрешности отражают достоверность, достигаемую для множества тестирующих датчиков из одной или нескольких производственных партий, соответственно, в отношении погрешностей, возникающих вследствие физических характеристик образца, аспектов окружающей среды образца и условий эксплуатации системы. Средний разброс процентной погрешности (расстояние от средней процентной погрешности одной партии до средней процентной погрешности двух или более партий тестирующих датчиков) отражает близость концентрации анализируемых веществ, определяемой тестирующими датчиками из двух или более партий тестирующих датчиков для одной и той же концентрации анализируемого вещества, связанную с производственными различиями между партиями.

Доля анализов, которая попадает в «пределы процентной погрешности» для выбранной границы процентной погрешности, указывает долю определенных концентраций анализируемых веществ, которые близки к контрольной концентрации. Таким образом, предел определяет, насколько близко определенные концентрации анализируемых веществ находятся к контрольной концентрации. Например, 95 из 100 выполненных анализов (95%), попадающих в пределы процентной погрешности $\pm 10\%$, представляют собой более точный результат, чем 80 из 100 выполненных анализов (80%), попадающих в пределы процентной погрешности $\pm 10\%$. Таким образом, увеличение доли анализов, попадающих в выбранные пределы процентной погрешности, показывает улучшение характеристик измерений биосенсорной системы.

Среднее значение может быть определено для процентных погрешностей, определенных по множеству анализов с применением тестирующих датчиков из одной партии, с целью получения "средней процентной погрешности" для множества анализов.

Средняя процентная погрешность может быть определена для одной партии датчиков путем использования подмножества из партии, например, 100-140 тестирующих датчиков, для анализа множества образцов крови. Поскольку средняя процентная погрешность может быть определена для одной партии тестирующих датчиков, то "стандартное отклонение процентной погрешности" также может быть определено с целью описания того, насколько далеко процентная погрешность для отдельного анализа находится от средней процентной погрешности партии тестирующих датчиков. Стандартное отклонение процентной погрешности может рассматриваться как показатель достоверности единичного анализа относительно среднего значения для множества анализов из той же партии тестирующих датчиков. Такие значения стандартного отклонения процентной погрешности могут быть усреднены, например, арифметически, с использованием среднеквадратичных значений, или другими средствами, в целях предоставления показателя достоверности единичного анализа относительно среднего значения для множества анализов для множества партий тестирующих датчиков. Таким образом, уменьшение стандартного отклонения процентной погрешности или среднего стандартного отклонения процентной погрешности представляет улучшение характеристик измерений биосенсорной системы в отношении единичной партии тестирующих датчиков или множества партий тестирующих датчиков, соответственно.

Среднее значение может быть определено для средних процентных погрешностей, определенных для множества анализов с применением тестирующих датчиков из множества партий, с целью получения "общей средней процентной погрешности" для множества партий. Общая средняя процентная погрешность может быть определена для двух или более партий тестирующих датчиков. Поскольку общая средняя процентная погрешность может быть определена для множества партий тестирующих датчиков, то "разброс средней процентной погрешности" также может быть определен с целью описания того, насколько далеко средняя процентная погрешность для отдельной партии тестирующих датчиков находится от общей средней процентной погрешности множества партий тестирующих датчиков. Разброс средней процентной погрешности может рассматриваться в качестве показателя достоверности единичной партии тестирующих датчиков относительно среднего значения среднего для множества анализов множества партий тестирующих датчиков. Таким образом, уменьшение разброса средней процентной погрешности представляет улучшение характеристик измерений биосенсорной системы относительно производственных различий для множества партий тестирующих датчиков и повышение достоверности, достигаемой для множества тестирующих датчиков из множества производственных партий в отношении погрешностей, возникающих вследствие производственных различий между партиями.

Улучшение характеристик измерений биосенсорной системы посредством снижения ошибок из этих или других источников означает, что большее количество концентраций анализируемых веществ, определенных биосенсорной системой, может быть использовано для правильной терапии пациентом, например, в случае, когда контролируется уровень глюкозы в крови. Кроме того, также может быть снижена необходимость отбраковки тестирующих датчиков и повторения анализа пациентом.

Набор тестовых данных представляет собой совокупность множества анализов (выборка данных), проводившихся, по существу, в одинаковых тестовых условиях с использованием тестирующих датчиков из одной партии. Например, определенные значения концентрации анализируемого вещества обычно демонстрировали худшие

характеристики измерений при самотестировании пользователем, чем при тестировании медицинским работником ("НСР"), и худшие характеристики измерений для НСР-тестирования, чем для тестирования в регулируемой окружающей среде. Такая разница в характеристиках измерений может быть отражена в больших стандартных отклонениях процентной погрешности для концентрации анализируемых веществ, определенной посредством самотестирования пользователем, чем для концентрации анализируемых веществ, определенной посредством НСР-тестирования или посредством тестирования в регулируемой окружающей среде. Регулируемая окружающая среда представляет собой среду, в которой физические характеристики и аспекты окружающей среды образца могут регулироваться, и, предпочтительно, имеют лабораторные настройки. Таким образом, в регулируемой окружающей среде гематокритные концентрации могут быть фиксированными, и действительные температуры образцов могут быть известны и скомпенсированы. В случае тестирования НСР могут быть снижены или устранены ошибки условий эксплуатации. В случае самотестирования пользователем, например, при клиническом обследовании, определенные концентрации анализируемых веществ, вероятно, будут включать в себя ошибки из источников ошибок всех типов.

Биосенсорные системы могут иметь единственный источник некорректированных выходных значений, отвечающих на окислительно-восстановительную или основанную на свете реакцию анализируемого вещества, такой как интегрирующий и рабочий электроды в электрохимической системе. Биосенсорные системы также могут иметь необязательную способность определять или оценивать температуру, например, с помощью одной или более термодпар или других средств. В дополнение к данным системам, биосенсорные системы также могут иметь способность генерации дополнительных выходных значений, не относящихся к значениям для анализируемого вещества или посредника, чувствительного к анализируемому веществу. Например, в электрохимическом тестирующем датчике один или более электрических проводников также могут протягиваться в резервуар для образца с целью обеспечения функциональности, не обеспечиваемой рабочим и интегрирующим электродами. Такие проводники могут не иметь одного из реагентов рабочего электрода, такого как посредник, таким образом, позволяя вычитать сигнал фоновых помех из сигнала рабочего электрода.

Многие биосенсорные системы включают в себя один или более способов компенсации ошибок, связанных с анализом, посредством чего предпринимается попытка улучшения характеристик измерений биосенсорной системы. Способы компенсации могут улучшить характеристики измерений биосенсорной системы посредством обеспечения для биосенсорной системы возможности компенсировать неточные анализы, в результате чего повышается точность и/или достоверность значений концентрации, получаемых системой. Обычные способы компенсации ошибок для ошибок, связанных с физическими факторами и факторами окружающей среды, обычно разрабатываются в лаборатории, поскольку ошибки данных типов могут быть воспроизведены регулируемой окружающей среде. Однако ошибки, связанные с условиями функционирования, сложнее воспроизвести в лаборатории, поскольку многие из этих ошибок появляются вследствие способа, которым пользователь использует биосенсорную систему. Таким образом, ошибки, возникающие вследствие ошибок функционирования, может быть сложно воспроизвести в лабораторных условиях, и, следовательно, их сложно скомпенсировать с помощью обычного способа компенсации.

Соответственно, имеется текущая потребность в улучшенных биосенсорных системах, особенно в тех, которые могут обеспечить повышенную точность определения

концентрации анализируемых веществ в образце при внесении в анализ ошибок эксплуатации вследствие самотестирования пользователем. Системы, устройства и способы по настоящему изобретению преодолевают, по меньшей мере, один из недостатков, ассоциированных с обычными биосенсорными системами.

РАСКРЫТИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В одном из аспектов изобретение предоставляет способ определения концентрации анализируемого вещества в образце, который включает в себя: генерацию выходного сигнала, соответствующего концентрации анализируемого вещества в образце, и выходного сигнала; компенсацию выходного сигнала с помощью основной функции и первой функции невязки для определения скомпенсированного выходного сигнала; и определение концентрации анализируемого вещества в образце по скомпенсированному выходному сигналу. Функция преобразования может быть использована для преобразования выходного сигнала в некомпенсированный выходной сигнал до компенсации выходного сигнала. Некомпенсированный выходной сигнал может представлять собой некомпенсированное значение концентрации анализируемого вещества.

В другом аспекте изобретения представлен способ определения концентрации анализируемого вещества в образце, который включает в себя: генерацию выходного сигнала, соответствующего концентрации анализируемого вещества в образце, и выходного сигнала, определение скомпенсированного выходного сигнала по выходному сигналу с помощью основной функции и первой функции невязки и определение концентрации анализируемого вещества в образце по скомпенсированному выходному сигналу. Основная функция может включать в себя индексную функцию или комплексную индексную функцию и, предпочтительно, исправляет ошибки, возникающие вследствие гематокритных чисел в образцах цельной крови и вследствие температуры.

В другом аспекте изобретения представлен способ определения функции невязки, который включает в себя: выбор множества параметров ошибок в качестве потенциальных элементов первой функции невязки, определение первого значения исключения для потенциальных элементов с целью идентификации одного или более потенциальных элементов для исключения из первой функции невязки и исключение одного или более идентифицированных потенциальных элементов из первой функции невязки.

В другом аспекте изобретения представлена биосенсорная система для определения концентрации анализируемого вещества в образце, которая включает в себя: тестирующий датчик (сенсор), имеющий интерфейс образца в электрическом соединении с резервуаром, сформированным датчиком, и измерительное устройство, имеющее процессор, соединенный с интерфейсом датчика через генератор сигналов, при этом интерфейс датчика имеет электрическое соединение с интерфейсом образца, и процессор, имеющий электрическое соединение с носителем информации. Процессор выдает генератору сигналов команды на приложение входного электрического сигнала к интерфейсу образца, определяет значение выходного сигнала с интерфейса датчика в соответствии с концентрацией анализируемого вещества в образце и компенсирует, по меньшей мере, 50% суммарной ошибки в значении выходного сигнала с помощью основной функции. Процессор также компенсирует, по меньшей мере, 5% оставшейся ошибки в значении выходного сигнала с помощью первой функции невязки, при этом первая функция невязки предварительно сохранена на носителе информации, с целью определения скомпенсированного значения, и определяет концентрацию анализируемого

вещества в образце по скомпенсированному значению. Измерительное устройство биосенсорной системы предпочтительно является переносным.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

Изобретение может быть лучше понято со ссылкой на прилагаемые чертежи и описание. Компоненты на фигурах не обязательно показаны в масштабе, напротив, акцент сделан на иллюстрации принципов изобретения.

На Фиг.1А представлен способ определения концентрации анализируемого вещества в образце биологической жидкости.

На Фиг.1В представлен способ компенсации ошибок, включающий в себя функцию преобразования, основную компенсацию и, по меньшей мере, одну компенсацию невязки.

На Фиг.1С представлен общий способ определения функции невязки или функций, соответствующих случаю тестирования в нерегулируемой окружающей среде, такому как самотестирование пользователем.

На Фиг.1D представлен способ выбора элементов для включения в функцию невязки.

Фиг.2А представляет собой график корреляции между суммарными ошибками при самотестировании для двух партий датчиков в клиническом исследовании и основной функцией.

Фиг.2В представляет собой график корреляции между наблюдаемыми остаточными ошибками при самотестировании и значениями функции невязки после выделения функции невязки.

Фиг.2С представляет собой график корреляции между суммарными ошибками при самотестировании для двух партий датчиков в клиническом исследовании и суммой значений основной функции и функции невязки.

Фиг.3А представляет собой график корреляции эффекта дозы между токами выходных сигналов для образца цельной крови и контрольной концентрацией глюкозы для каждого образца в соответствии с определенным посредством контрольного инструмента YSI.

На Фиг.3В показан график корреляции после компенсации данных с Фиг.3А с применением компенсации ошибок, включающей в себя основную функцию и функцию невязки.

На Фиг.3С показан график процентных погрешностей до и после компенсации на Фиг.3А и Фиг.3В для образцов крови, собранных при тестировании НСР, при этом 99,3% совокупности скомпенсированных данных находится в пределах $\pm 10\%$.

На Фиг.3D показана чувствительность к гематокритному числу до и после компенсации данных с Фиг.3А, при этом зависимость процентных погрешностей от гематокритного числа, по существу, исключена после компенсации.

Фиг.4А представляет собой график корреляции соответствия между токами выходных сигналов из капиллярных и венозных образцов и контрольной концентрацией глюкозы для каждого образца в соответствии с определенным посредством контрольного прибора YSI.

На Фиг.4В показан график корреляции после компенсации данных с Фиг.4А с применением одной и той же компенсации ошибок, включающей в себя основную функцию и функцию невязки и для капиллярных, и для венозных образцов.

На Фиг.4С показан график процентных погрешностей до и после компенсации для образцов венозной крови с Фиг.4А.

На Фиг.4D показана чувствительность к гематокритному числу до и после компенсации пиковых венозных образцов, в которых зависимость процентных погрешностей от гематокритного числа, по существу, устранена с целью выдачи, по существу, прямой линии после компенсации.

На Фиг.5А показано стандартное отклонение значений для каждой партии тестирующих датчиков до и после компенсации суммарно для 87 тестовых случаев.

На Фиг.5В показана корреляция средней процентной погрешности множества отдельных партий тестирующих датчиков и наклона линии регрессии для выходных токов в зависимости от контрольной концентрации глюкозы для каждой партии в тестировании НСР.

На Фиг.5С показана корреляция средней процентной погрешности множества партий тестирующих датчиков для случаев тестирования НСР и самотестирования пользователем после компенсации с применением основной функции и после компенсации с применением основной функции и функции невязки.

На Фиг.5D показан процент определений анализируемого вещества, имеющих пределы процентного отклонения в интервале $\pm 10\%$ от предела процентного отклонения для каждой партии тестирующих датчиков в случаях тестирования НСР и самотестирования.

Фиг.6А представляет последовательность стробированных импульсов, в которой входной сигнал, прилагаемый к рабочему и интегрирующему электродам, включает в себя множество импульсов и в которой второй сигнал прилагается к дополнительному электроду с целью генерации вторичного выходного сигнала.

Фиг.6В представляет собой график корреляции между суммарными ошибками данных множества внутренних клинических исследований и значениями основной функции.

На Фиг.6С показан график корреляции между суммарными ошибками тех же самых данных в зависимости от объединенных значений основной функции и функции невязки.

Фиг.6D изображает процентные отклонения как функцию времени с использованием невязки ВС.

Фиг.6Е изображает процентные отклонения как функцию времени с использованием невязки CD.

Фиг.7А изображает схематическое представление биосенсорной системы, которая определяет концентрацию анализируемого вещества в образце биологической жидкости.

ОСУЩЕСТВЛЕНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Ошибки в анализе и получающаяся в результате погрешность в определенных концентрациях анализируемых веществ может быть снижена посредством компенсации ошибок невязки. Путем сосредоточения внимания на ошибках невязки и нахождения функций невязки, ассоциированных с ошибками невязки, суммарная ошибка в анализах может быть снижена. Ошибки в биосенсорной системе могут происходить из множества источников ошибок и факторов, вносящих вклад в ошибки, происходящих из различных процессов/режимов работы, которые являются частично или полностью независимыми. Путем компенсации основных ошибок, таких как температура и гематокритное число, с помощью основной функции компенсации с целью удаления, по меньшей мере, 50% от суммарной ошибки могут быть определены оставшиеся ошибки невязки и функция невязки, ассоциированная с данными ошибками невязки.

Компенсация ошибок невязки может, по существу, компенсировать суммарные ошибки анализа до тех пор, пока ошибки не станут случайными. Случайные ошибки - это такие ошибки, которые не относятся к какому-либо вносящему ошибки фактору и не описываются функцией невязки на уровне, считающемся статистически значимым. Компенсация с помощью основной функции и функции невязки, используемых совместно, может улучшить характеристики измерений биосенсорной системы более чем одним способом. Например, объединенная основная компенсация и компенсация невязки может улучшить характеристики измерений биосенсорной системы в отношении одного

или более пределов процентной погрешности стандартного отклонения процентной погрешности, среднего стандартного отклонения процентной погрешности, разброса средней процентной погрешности и/или другими способами.

Компенсация ошибки невязки может обеспечить наилучший эффект для образцов, анализируемых пользователями самостоятельно в процессе «самотестирования». Компенсация ошибки невязки также может обеспечить эффект для образцов, анализируемых медицинским работником (НСР). Хотя не предполагается ограничиваться какой-либо конкретной теорией, считается, что ошибки самотестирования могут происходить из различных режимов эксплуатации или процессов, которые, по существу, независимы от ошибок в регулируемой окружающей среде и при НСР-тестировании.

На Фиг. 1А представлен способ определения концентрации анализируемого вещества в образце биологической жидкости. На этапе 142 биосенсорная система генерирует выходной сигнал в ответ на идентифицируемые светом объекты или реакцию окисления/восстановления (redox) анализируемого вещества в образце биологической жидкости. На этапе 144 биосенсорная система измеряет выходной сигнал. На этапе 146 концентрация анализируемого вещества определяется по способу компенсации, включающему в себя, по меньшей мере, одну основную функцию и, по меньшей мере, одну функцию невязки и выходной сигнал. На этапе 148 скомпенсированная концентрация анализируемого вещества может быть отображена, сохранена для последующего использования и/или использована для дополнительных вычислений.

На этапе 142 с Фиг. 1А биосенсорная система генерирует выходной сигнал в ответ на идентифицируемые светом объекты или реакцию окисления/восстановления (redox) анализируемого вещества в образце биологической жидкости. Выходной сигнал может быть сгенерирован с использованием оптической сенсорной системы, электрохимической сенсорной системы и т.п.

На этапе 144 с Фиг. 1А биосенсорная система измеряет сигнал, сгенерированный анализируемым веществом в ответ на входной сигнал, приложенный к образцу, например, в результате окислительно-восстановительной реакции анализируемого вещества. Система может измерять выходной сигнал непрерывно или периодически. Например, биосенсорная система может измерять выходной сигнал периодически в течение импульсов стробированного амперометрического входного сигнала, в результате чего будет записано множество значений токов в течение каждого импульса. Биодатчик может измерять выходной сигнал от анализируемого вещества непосредственно или косвенно через электрохимический посредник. Биосенсорная система может показывать выходной сигнал на дисплее и/или может сохранять выходной сигнал или части выходного сигнала в запоминающем устройстве.

На этапе 146 с Фиг. 1А концентрация анализируемого вещества в образце может быть определена с применением способа компенсации ошибок, включающего в себя, по меньшей мере, одну функцию преобразования, по меньшей мере, одну основную компенсацию, по меньшей мере, одну компенсацию невязки и выходной сигнал.

На Фиг. 1В представлен способ компенсации ошибок, включающий в себя функцию преобразования 110, основную компенсацию и компенсацию невязки. Выход функции 110 преобразования, включающий в себя суммарную ошибку 115, компенсируется посредством основной компенсации в форме основной функции 120. Оставшиеся ошибки 125 невязки компенсируются посредством компенсации невязки в форме, по меньшей мере, первой функции 130 невязки. Суммарная ошибка 115 включает в себя основную ошибку и ошибку невязки. Суммарная ошибка 115 также может включать в себя случайную ошибку и/или ошибки других типов. Функция 110 преобразования, основная

функция 120 и первая функция 130 невязки могут быть реализованы как три отдельных математических формулы, как одна математическая формула или другим образом. Например, функция 110 преобразования может быть реализована как первая математическая формула, а основная функция 120 и первая функция 130 невязки могут
5 быть объединены и реализованы в форме второй математической формулы.

На Фиг. 1В нескорректированные выходные значения 105 могут представлять собой выходные токи, соответствующие амперометрическим, вольтаметрическим или другим входным сигналам, генерирующим выходной сигнал, имеющий компонент тока.

Нескорректированные выходные значения могут представлять собой выходные потенциалы, соответствующие потенциометрии, гальванометрии или другим входным сигналам, генерирующим выходной сигнал, имеющий компонент потенциала.

Нескорректированные выходные значения могут представлять собой выходные сигналы, имеющие компонент тока или потенциала, соответствующие свету, детектированному детектором оптической системы. Выходной сигнал соответствует измеряемым объектам
10 в образце. Измеряемые объекты могут представлять собой представляющее интерес анализируемое вещество или посредник, чья концентрация в образце соответствует концентрации представляющего интерес анализируемого вещества.

Функция 110 преобразования, предпочтительно, представляет собой корреляционную связь между нескорректированными выходными значениями 105, сгенерированными по образцу в ответ на входной сигнал от устройства измерения, и одной или более
20 контрольными концентрациями анализируемых веществ, определенными при известных физических характеристиках и факторах окружающей среды образца. Например, образец может представлять собой образец цельной крови, имеющий гематокритное содержание 42%, при этом анализ выполняется при известной постоянной температуре 25°C.

Корреляционная связь между концентрациями анализируемых веществ в известных образцах и нескорректированными значениями выходного сигнала может быть представлена графически, математически, в форме комбинации указанного и т.п. Корреляционные связи могут быть представлены таблицей номеров программ (PNA),
25 другой таблицей поиска и т.п., которая предварительно определена и хранится в измерительном устройстве.

Основная функция 120, обеспечивающая основную компенсацию, может включать в себя основанную на наклоне функцию, комплексную индексную функцию или другую функции компенсации, сфокусированную на снижении ошибок, таких как температура и гематокритное число, в анализе. Например, наблюдаемая суммарная ошибка
35 биосенсорной системы, включающей в себя измерительное устройство и тестирующий датчик, может быть выражена через $\Delta S/S$ (нормализованное отклонение наклона) или $\Delta G/G$ (относительные ошибки для глюкозы). Основная функция 120 может компенсировать, по меньшей мере, 50% и, предпочтительно, по меньшей мере, 60% суммарной ошибки 115. Ошибка анализа, остающаяся в концентрации анализируемого
40 вещества, не скомпенсированная основной функцией, может считаться возникающей вследствие условий функционирования, производственных различий и/или случайных ошибок. Подходящие методики основной компенсации можно найти, например, в международной публикации No. WO 2009/108239 и международной публикации No. WO 2010/077660. Функция преобразования 110 может быть математически объединена с
45 основной функцией 120.

В случае, когда образец представляет собой цельную кровь и анализируемым веществом является глюкоза, компенсация, обеспечиваемая основной функцией 120, может быть, по существу, ограничена компенсацией ошибок анализа вследствие

температуры и гематокритного числа. Таким образом, путем характеристики биосенсорной системы в отношении изменения температуры и гематокритного числа, эффекты, возникающие из-за температуры и гематокритного числа, могут быть скомпенсированы основной функцией 120. Другие источники ошибок, независимые от температуры и гематокритного числа, такие как условия функционирования системы, предпочтительно, не характеризуются и, следовательно, не включаются в основную функцию 120.

Предпочтительные основные функции представляют собой индексные функции, которые могут быть определены с использованием значений параметров ошибок на основании анализа анализируемого вещества, например, в форме промежуточных сигналов из соответствующего анализируемому веществу выходного сигнала, или из источников, независимых от соответствующего анализируемому веществу выходного сигнала, таких как термопары, дополнительные электроды и т.п. Параметры ошибок могут представлять собой любое значение, соответствующее одной или более ошибкам в выходном сигнале. Параметры ошибок могут представлять собой значения, полученные в результате анализа анализируемого вещества, такие как промежуточные сигналы из выходного сигнала анализируемого вещества, или полученные из вторичных выходных сигналов, независимых от выходного сигнала анализируемого вещества, например, из токов или напряжений термопары, токов или напряжений дополнительных электродов и т.п. Таким образом, параметры ошибок могут быть извлечены напрямую или косвенно из выходного сигнала анализа и/или получены независимо из выходного сигнала анализируемого вещества. Другие параметры ошибок могут быть определены по этим или другим аналитическим или вторичным выходным сигналам. Любой параметр ошибки может быть использован для формирования элемента или элементов, которые составляют индексную функцию, такую как описаны в международной публикации No. WO 2009/108239, поданной 6 декабря 2008, озаглавленной "Slope-Based Compensation" и т.п. Более подробное изложение исправления ошибок с применением индексных функций и значений отклонения наклона также можно найти в этой публикации.

Индексная функция соответствует, по меньшей мере, одному параметру ошибок. Индексная функция может представлять собой вычисленное значение, которое коррелирует с параметром ошибки, таким как гематокритное число или температура, и показывает влияние данного параметра ошибки на погрешность. Индексные функции могут быть определены экспериментально как регрессия или другая формула графика между отклонением от контрольного наклона и параметром ошибки. Таким образом, индексная функция показывает влияние параметра ошибки на отклонение наклона, нормализованное отклонение наклона или процентную погрешность.

Индексные функции являются комплексными, когда они включают в себя комбинации элементов, модифицированных весовыми коэффициентами. Комбинация предпочтительно представляет собой линейную комбинацию, но также могут быть использованы и другие способы комбинации, предоставляющие весовые коэффициенты для элементов. Каждый элемент может включать в себя один или более параметров ошибок. Элементы, включенные в комплексную индексную функцию, могут быть выбраны с помощью одного или более тестов по исключению. Более предпочтительными основными функциями являются комплексные индексные функции, такие как описаны в международной публикации No. WO 2010/077660. Могут быть использованы другие методики основной компенсации.

Первая функция 130 невязки, обеспечивающая, по меньшей мере, часть компенсации

невязки, применяется в дополнение к компенсации основных ошибок с помощью функции 120. Ошибки невязки от вносящих вклад факторов, отличных от температуры и гематокритного числа, могут быть идентифицированы и скоррелированы с одной или более индексными функциями. Различие в ошибках между анализами, выполненными в регулируемой окружающей среде, или НСР и самотестированием пользователя, могут быть в общем виде выражены как ошибки невязки = суммарные наблюдаемые ошибки - значения основной функции. Таким образом, можно считать, что ошибка невязки является неслучайной ошибкой и определяется как ошибка в результате производственных различий минус ошибка, которую предполагается компенсировать посредством основной компенсации, такой как компенсация с помощью основной функции.

Наблюдаемые ошибки невязки, по существу, не содержат ошибок, удаленных из суммарной ошибки с помощью значений основной функции 120. Суммарная ошибка включает в себя ошибки из значительно различающихся источников и/или случаев тестирования, таких как ошибка в температуре и гематокритном числе, определяемая в регулируемой окружающей среде (фактически описываемая основной функцией), тогда как ошибки условий функционирования происходят из-за факторов вне регулируемой окружающей среды (и фактически описываются функцией невязки) и производственных различий. Первая функция 130 невязки может компенсировать, по меньшей мере, 5%, предпочтительно, по меньшей мере, 10% и, предпочтительнее, по меньшей мере, 20% суммарной ошибки 115. Совместно основная функция 120 и первая функция 130 невязки могут компенсировать, по меньшей мере, 60% и, предпочтительно, по меньшей мере, 70% суммарной ошибки 115.

Ошибка невязки также может быть выражена в общем виде как: Ошибка невязки = $(1 + \text{суммарная наблюдаемая ошибка}) / (1 + \text{значения основной функции}) - 1$. В такой форме ошибка невязки представляет собой относительную ошибку определения анализируемого вещества после применения основной функции компенсации. Следовательно, она имеет ту же форму, что и наблюдаемая суммарная ошибка, но вместо применения к «сырому» анализируемому веществу (токи (нА)/наклон калибровки), она применяется для дополнения значения основной функции. Основная функция и функция невязки совместно могут компенсировать суммарные неслучайные ошибки в анализе.

Путем фокусирования на ошибках невязки в конкретной ситуации, такой как самотестирование пользователем, проводимое не имеющими опыта индивидами, и нахождение, по меньшей мере, одной функции невязки, ассоциированной с ошибками невязки, характеристики измерений биосенсорной системы могут быть улучшены. Ошибки невязки, остающиеся после применения первой функции 130 невязки, могут быть уменьшены еще больше, если применяется вторая функция невязки.

Хотя ошибки, описываемые второй функцией невязки, могут происходить или из регулируемой окружающей среды, или из нерегулируемой окружающей среды, ошибки предпочтительно являются неслучайными ошибками, остающимися после основной компенсации, и/или ошибками, остающимися после основной компенсации с помощью первой функции невязки. Например, вторая функция невязки может выбираться для компенсации ошибок, возникающих вследствие экстремальных значений температуры и/или гематокритных чисел образца, таких как 5°C и 70% Нст. Таким образом, вторая функция невязки может выбираться для компенсации ошибок вне диапазона нормальных условий основной функции или основной функции и первой функцией невязки. Вторая функция невязки также может выбираться для компенсации систематических недостатков

компенсации, обеспечиваемой основной функцией или основной функцией и первой функции невязки. Поскольку ошибки невязки также могут включать в себя ошибки, не полностью скомпенсированные основной функцией и первой функцией невязки, то вторая ошибка невязки может, по меньшей мере частично, соответствовать основной функции и/или первой функции невязки. Таким образом, вторые ошибки невязки могут не соответствовать основной функции и/или первой функции невязки или вторые ошибки невязки могут, по меньшей мере частично, соответствовать основной функции и/или первой функции невязки.

Способ компенсации ошибок, представленный на Фиг. 1В, дополнительно к основной компенсации и, по меньшей мере, одной компенсации невязки, может включать в себя возможность настройки компенсации, обеспечиваемой основной компенсацией, в отношении компенсации, обеспечиваемой компенсацией невязки. Компенсация невязки также может включать в себя возможность настройки компенсации, обеспечиваемой первой и второй функциями невязки, в случае применения более одной функции невязки. Компенсация ошибок, обеспечиваемая основной компенсацией, относительно компенсации, обеспечиваемой компенсацией невязки, может быть настроена, поскольку функция или функции, составляющие компенсацию невязки, могут быть взяты из заранее определенных значений, хранящихся в измерительном устройстве в форме базы данных или в другой форме, для ограниченного диапазона температуры и/или гематокритных чисел, тогда как основная функция может быть определена для полного диапазона температур и гематокритных чисел. Таким образом, основная функция может быть определена по входным данным, полученным в течение анализа образца, тогда как конечное число функций невязки может быть определено заранее и храниться в измерительном устройстве. Компенсация ошибок, обеспечиваемая основной компенсацией, относительно компенсации, обеспечиваемой компенсацией невязки, также может быть настроена, поскольку может возникнуть некоторое перекрытие между ошибкой, описываемой основной функцией, и ошибкой, описываемой одной или более функциями невязки. Могут иметься другие причины настройки компенсации ошибок, обеспечиваемой основной компенсацией, относительно компенсации, обеспечиваемой компенсацией невязки.

Один из способов настройки компенсации ошибок, обеспечиваемой основной компенсацией, относительно компенсации, обеспечиваемой компенсацией невязки, включает в себя весовые коэффициенты. Весовые коэффициенты могут иметь положительные или отрицательные значения или могут быть равны нулю. Весовые коэффициенты могут быть определены с помощью статистической обработки данных, собранных для комбинаций множества концентраций анализируемых веществ, различных гематокритных чисел, различных температур и т.п.

Компенсация в общем виде, в которой компенсация ошибок, обеспечиваемая основной компенсацией, настраивается относительно компенсации, обеспечиваемой компенсацией невязки, может быть выражена как: Основная функция + WC*Функция невязки, где WC - весовой коэффициент. Весовой коэффициент WC может быть выбран как функция температуры и/или гематокритного числа для изменяющихся вкладов в компенсацию в функции невязки. Аналогично, компенсация, включающая в себя одну или более функций невязки, в которой каждая из функций невязки модифицируется весовым коэффициентом, может иметь следующий общий вид:

Скомпенсированная концентрация анализируемого вещества = ток nA/(Наклон_{Cal} * (1+основная функция+WC1*невязка 1 + WC2*невязка 2...)),
или с использованием альтернативного общего вида невязки:

Скомпенсированная концентрация анализируемого вещества = ток нА/(Наклон_{Cal}* (1+основная функция)*(1+WC1*невязка 1)*(1+WC2* невязка 2)...),

где WC1 и WC2 - весовые коэффициенты, имеющие значение от 0 до 1 и позволяющие снизить или устранить влияние функции невязки, когда условия находятся вне пределов, которые были использованы для разработки функции невязки. Невязка1 представляет собой первый уровень компенсации невязки после основной функции компенсации, а Невязка2 представляет собой следующий уровень компенсации невязки, но может не использоваться, если не был найден источник ошибки/индексная функция. Невязка1 и Невязка2 предпочтительно являются независимыми друг от друга и от основной функции.

Весовые коэффициенты для основной функции и функции компенсации невязки и/или для одной или более функций невязки могут быть предварительно определены и могут храниться в измерительном устройстве в форме таблицы или в других формах. Например, значения WC1 и WC2 могут быть охарактеризованы в двумерной таблице как функция от температуры и гематокритного числа. Таким образом, таблица весовых коэффициентов может быть структурирована для улучшения характеристик измерений биосенсорной системы посредством снижения влияния функции или функций невязки на определяемую концентрацию анализируемого вещества в случае, когда гематокритное число образца и температура, при которой выполняется анализ, сравнительно близки к условиям, в которых были получены данные, использованные для определения функции преобразования 110,

Таблица А, приведенная ниже, представляет собой пример предварительно определенных значений весовых коэффициентов для множества значений %-Hct и температур, представленных в двумерной таблице.

Таблица А

Температура, °C \ %-Hct	%Hct						
	0	15	20	30	55	65	70
5	0	0	0	0	0	0	0
13	0	0	0	0	0	0	0
15	0	0	0,5	0,5	0,5	0,5	0
17	0	0	0,5	1	1	0,65	0,25
28	0	0	0,5	1	1	0,65	0,25
35	0	0	0,5	1	1	0,5	0
40	0	0	0	0,5	0,5	0	0
45	0	0	0	0	0	0	0

Значения в таблице А могут быть продолжены для дополнительных значений %-Hct и температуры с применением линейной интерполяции (интервалов оценки) между двумя фиксированными значениями WC, например, как показано ниже в таблице В.

Таблица В

		Таблица 1										
	%-Нот	0	15	Интервал оценки	20	Интервал оценки	30	55	Интервал оценки	65	Интервал оценки	70
	Температура, °C											
5	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	13	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Оценка	0	0									0
	15	0	0		0,5		0,5	0,5		0,5		0
	Оценка	0	0		0,5							
	17	0	0		0,5		1	1		0,65		0,25
	28	0	0		0,5		1	1		0,65		0,25
	Оценка	0	0		0,5		1	1				
	35	0	0		0,5		1	1		0,5		0
	Оценка	0	0									0
10	40	0	0	0	0		0,5	0,5		0	0	0
	Оценка	0	0	0	0					0	0	0
	45	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Таблица А и таблица В демонстрируют, что весовые коэффициенты в области от 30 до 55%-Нст и от 17 до 28°C равны 1, что означает наличие полного вклада функции невязки в способ компенсации. Однако весовой коэффициент, например, для 30%-Нст при 16°C представляет собой линейную интерполяцию двух значений 15 и 17°C и равен 0,75 $((0,5+1)/2)$. Аналогично, значение при 25% Нст и 20°C представляет собой линейную интерполяцию значений при 20 и 30%-Нст и равен 0,75 $((0,5+1)/2)$. Температура может быть получена или оценена любыми средствами, включая использование термопары в измерительном устройстве, или из образца. %-Нст может быть вычислен или оценен из уравнения, с помощью чувствительного к Нст электрода, посредством комбинации указанного, или с помощью других средств.

На Фиг. 1С представлен общий способ определения функции или функций невязки, соответствующих случаю тестирования с нерегулируемой окружающей средой, как в случае самотестирования пользователем.

На этапе 162 определяются ошибки невязки по анализам, выполненным вне регулируемой окружающей среды, как в случае самотестирования пользователем. Данное определение может быть выполнено через следующее соотношение:

Ошибки невязки = суммарные ошибки - значения основной функции,

где суммарные ошибки представлены в данных, собранных в результате проведения анализов вне регулируемой окружающей среды, и могут быть собраны в результате самотестирования, НСР-тестирования и/или любого другого тестирования, вносящего в процессе тестирования ошибку, которая, по существу, отсутствует при тестировании в регулируемой окружающей среде.

На этапе 164 определяются одна или более функций невязки. Данное определение может быть сделано путем выполнения многомерной регрессии с использованием наблюдаемых ошибок невязки в качестве независимой переменной и различных элементов из внутренних и внешних сигналов в качестве зависимых переменных. Для определения одной или более функций невязки могут быть применены другие математические методики.

На этапе 166 из функции невязки удаляются статистически незначимые элементы в соответствии с определенным по одному или более тестам на исключение, таким как пороги р-значений или Т-значения, и определение 164 повторяется до тех пор, пока не будут получены нужные элементы для функции невязки.

На Фиг. 1D представлен итерационный способ выбора элементов для включения в функцию невязки. На этапе 152 множество параметров ошибки выбирается в качестве элементов для потенциального включения в функции невязки. Параметры ошибки могут быть извлечены напрямую или косвенно из выходного сигнала, соответствующего идентифицируемому с помощью света объектам, или из окислительно-восстановительной

реакции анализируемого вещества в образце биологической жидкости. Параметры ошибки также могут быть получены независимо из выходного сигнала, например, из выходного сигнала термопары или другого устройства. Элементы могут включать в себя значения, отличные от параметров ошибки, например некомпенсированные значения концентрации анализируемого вещества и т.п. Предпочтительно, в выбранных элементах исключены элементы и/или параметры ошибки, выбранные для суммарной или существенной компенсации с помощью основной функции. Предпочтительнее, из выбранных элементов исключены элементы с помощью одного или более тестов исключения. Таким образом, ошибки, компенсируемые функцией невязки, могут отличаться от ошибок, компенсируемых основной функцией. Кроме того, поскольку ошибка в определяемой концентрации анализируемого вещества может быть описана различными способами посредством двух или более различных параметров или элементов ошибки, то путем выбора элементов функция невязки может компенсировать ошибку, оставшуюся после применения основной функции, при этом такая компенсация будет выполнена другим способом через использование одного или более элементов, не включенных в основную функцию. Таким образом, функции невязки предпочтительно включают в себя элементы, отличные от элементов основной функции.

На этапе 154 одна или более математических методик используется для определения первых значений исключения для каждого выбранного элемента. Математические методики могут включать в себя регрессию, многомерную регрессию и т.п. Значения исключения могут представлять собой р-значения, Т-значения и т.п. Математические методики также могут выдавать весовые коэффициенты, константы и другие значения, относящиеся к выбранным элементам.

На этапе 156 один или более тестов исключения применяются к значениям исключения с целью идентификации одного или более элементов для исключения из функции невязки. По меньшей мере, один элемент исключается при проведении теста. На этапе 157 одна или более математических методик повторно применяется с целью идентификации вторых значений исключения для оставшихся элементов. На этапе 158 в случае если вторые значения исключения не идентифицируют оставшиеся элементы для исключения из функции невязки при проведении одного или более тестов исключения, то оставшиеся элементы включаются в функцию невязки. На этапе 159 в случае если вторые значения исключения идентифицируют оставшиеся элементы для исключения из функции невязки при проведении одного или более тестов исключения, то одна или более математических методик этапа 157 могут повторно применяться с целью идентификации третьих значений исключения для остающихся элементов. Эти остающиеся элементы могут быть включены в функцию невязки, как на этапе 158, или процесс может итерационно повторяться, как на этапе 159, до тех пор, пока тест исключения не станет не в состоянии идентифицировать один или более элементов для исключения.

р-Значения могут быть использованы в качестве значений исключения для выбора элементов для потенциального исключения из функции невязки, при этом р-значения показывают вероятность того, что элемент повлияет на корреляцию между функцией невязки и ошибкой невязки, если элемент будет исключен из функции невязки. Таким образом, тест исключения может исключить элементы, имеющие р-значения, превышающие порог значения исключения. Например, в случае, когда тест исключения использует р-значения в качестве значений для исключения, то предпочтительными являются р-значения исключения от около 0,01 до около 0,10, при этом более предпочтительными являются р-значения исключения от около 0,03 до около 0,07. Чем меньше численная величина р-значения, выбранного в качестве порогового значения

исключения, тем больше элементов будет исключено из функции невязки.

В случае, когда нежелательные элементы были исключены после первого теста исключения, например, с p -значениями, дополнительные элементы могут быть исключены с использованием второго теста исключения, например, с T -значениями.

5 Например, если элементы, остающиеся после множества тестов исключения с p -значениями, имеют нулевые или близкие к нулевым p -значения, в результате чего становится невозможным дальнейшее исключение с применением теста исключений на основе p -значений, для остающихся элементов могут быть использованы T -значения для исключения элементов с использованием порогового T -значения. В дополнение к
10 тестам исключения, основанным на p -значениях и T -значениях, могут быть также использованы другие тесты для идентификации потенциальных элементов для исключения из функций невязки.

Удаление нежелательных элементов из функции невязки, которые, по существу, не влияют на корреляцию между функцией невязки и ошибками невязки, позволяет
15 определить желаемую корреляцию между функцией невязки и ошибками невязки. Предпочтительно, итерационный процесс выбора и устранения элементов с наибольшим нежелательным отклонением по тесту исключения повторяется до тех пор, пока остающиеся элементы не будут проходить тест. Таким образом, желаемое улучшение в характеристиках измерений может быть достигнуто с помощью способа компенсации, имеющего упрощенную функцию, и при этом обеспечивающего меньшее время анализа.
20 Кроме того, достоверность последовательных анализов, выполненных с использованием различных биосенсорных систем и условий, может быть улучшена посредством удаления нежелательных элементов из функции невязки.

Ниже в таблице 1 приведены элементы (зависимые переменные), весовые
25 коэффициенты, p -значения и T -значения, полученные в результате многомерной регрессии данных, полученных из выходных сигналов (токов) глюкозы во множестве клинических исследований с применением тестирующих датчиков из множества партий тестирующих датчиков. Было определено приблизительно от 100 до 134 концентраций глюкозы (приблизительно 2 измерения на партию датчиков для каждого образца крови).
30 Образцы анализировались с применением стробированного амперометрического входного сигнала, при этом для импульсов были записаны выбранные промежуточные выходные сигналы. «Temp» представляет собой температуру, и « G_{raw} » представляет собой определенную концентрацию анализируемого вещества в образце без применения компенсации. Параметр отношения, $R3/2$, показывает взаимосвязь между последними
35 токами, сгенерированным анализируемым веществом в ответ на 3^й и 2^й импульсы последовательности импульсов стробированной амперометрии, включающей в себя 6 импульсов. Аналогично, $R32G$ представляет собой произведение $R3/2$ и G_{raw} , тогда как $TR32$ представляет собой, например, произведение температуры и $R3/2$.

40 Программное обеспечение MINITAB версии 14 было использовано с выбранной опцией «многомерная регрессия линейных комбинаций множества переменных» для выполнения многомерной регрессии. Другие статистические пакеты программного обеспечения или опции регрессии могут быть использованы для определения весовых коэффициентов элементов. В отношении приведенной ниже таблицы 1, p -значение
45 исключения 0,05 было использовано для исключения всех элементов, имеющих p -значение, превышающее 0,05. Первая многомерная регрессия идентифицировала элементы TR43 и TR53 для удаления из функции невязки. Повторение регрессии дало значения в таблице 1.

Таблица 1

Элементы	Весовой коэффициент	Стандартная ошибка коэффициента	T-значение	p-значение
Константа	-0,1493	0,2473	-0,60	0,546
Temp	-0,11042	0,02763	-4,00	0,000
G _{raw}	0,104235	0,006584	15,83	0,000
R3/2	0,149998	0,008681	17,28	0,000
R4/3	-0,9442	0,2651	-3,56	0,000
R5/4	-4,7200	0,3204	-14,73	0,000
R5/3	0,7120	0,2274	3,13	0,002
R6/5	5,1886	0,2028	25,58	0,000
R32G	-0,00117486	0,00006767	-17,36	0,000
R43G	0,016249	0,003656	4,44	0,000
R54G	-0,105871	0,006976	-15,18	0,000
R53G	-0,015966	0,003684	-4,33	0,000
R65G	-0,125305	0,009622	-13,02	0,000
R64G	0,128145	0,009871	12,98	0,000
TR32	-0,0052691	0,0003922	-13,43	0,000
TR54	0,39391	0,03143	12,53	0,000
TR65	-0,09364	0,02756	-3,40	0,001
TR64	-0,19516	0,02922	-6,68	0,000

S=0,0378990 R-Sq=38,9% R-Sq(adj)=38,7%

Конечная функция компенсации может быть в общем виде определена из анализа следующим образом:

Конечная функция компенсации = основная функция + WC*функция невязки, где основная функция объединена с определенной функцией невязки, необязательно модифицированной весовым коэффициентом.

Обычные способы/алгоритмы компенсации, выведенные из данных тестирования в регулируемой окружающей среде, имеют недостаток, заключающийся в том, что они не могут компенсировать данные самотестирования пользователями без ухудшения характеристик измерений относительно данных НСР-тестирования. Традиционно средняя процентная погрешность данных самотестирования на величину от 3% до 4% превышает погрешность данных тестирования в регулируемой окружающей среде и НСР-тестирования. Таким образом, хотя ошибки самотестирования могли бы быть, по меньшей мере частично, скомпенсированы путем введения смещения средней процентной погрешности на величину от -3% до -4% для анализов, выполняемых в случае проведения самотестирования, при этом определяемые концентрации анализируемых веществ в среднем имели бы слишком низкое значение (меньшее на величину, приблизительно, от 3 до 4%), если бы данное смещение было применено к случаям тестирования в регулируемой окружающей среде или НСР-тестирования.

На Фиг. 2А, Фиг. 2В и Фиг. 2С показан прогресс извлечения функции невязки из концентраций глюкозы, определенных множеством пользователей с помощью биосенсорной системы. Пользователи проводили самотестирования с помощью измерительного устройства, которое прилагало стробированный амперометрический входной сигнал, имеющий пять возбуждений, к тестирующим датчикам, и тестирующие датчики принадлежали к двум различным производственным партиям.

Фиг. 2А представляет собой график корреляции между основной функцией (основная функция обозначена СВ1 на фигуре) и суммарными ошибками, присутствующими в определенных концентрациях глюкозы. На Фиг. 2А показан наклон корреляции, который составляет примерно на 4% больше ожидаемого значения 1,00, и пересечение корреляции, которое находится примерно на 3% выше ожидаемого нулевого значения. Общий коэффициент корреляции составляет 52,8% для значений основной функции при

предсказании суммарной ошибки. Фиг. 2В представляет собой график корреляции между ошибками невязки в определенных концентрациях глюкозы и значениями функции невязки после извлечения из функции невязки в соответствии с описанным ранее (функция невязки обозначена СВ1-1 на фигуре). Фиг. 2С представляет собой график корреляции между суммарными ошибками, присутствующими в определенных концентрациях глюкозы, и суммой значений основной функции и функции невязки (обозначенной СВ1 + СВ1-1). Функция невязки обеспечила улучшение, заключающееся в том, что наклон корреляции и пересечение стали ближе к своим ожидаемым значениям 1 и 0. Объединение основной функции с функцией невязки обеспечило повышение на величину около 0,2 коэффициента корреляции для данных, и значение S_{yx} (стандартное отклонение суммарной ошибки) было снижено с 0,0524 до 0,0392, что дало 25% улучшение ($[(0,0524-0,0392)/0,0524*100]$).

На Фиг. 2А показано, что основная компенсация описывает около 53% суммарной ошибки, тогда как на Фиг. 2В показано, что компенсация невязки описывает около 44% оставшихся 47% ошибки или около 20% суммарной ошибки. На Фиг. 2С показано, что основная функция и компенсация невязки совместно описывают около 74% ошибки. Таким образом, наблюдалось значительное улучшение характеристик измерений биосенсорной системы для анализов самотестирования, поскольку функция невязки улучшила способность способа компенсации описывать суммарную ошибку. Таким образом, способ компенсации, включающий в себя основную функцию и, по меньшей мере, одну функцию невязки, описывает, по меньшей мере, 60%, предпочтительно, по меньшей мере, 70% суммарной ошибки из, по меньшей мере, 40, предпочтительно, из, по меньшей мере, 80 и, предпочтительнее, из, по меньшей мере, 100 анализов пользователя.

Ниже в таблице 2 представлены результаты компенсации ошибок для двух тестовых случаев самотестирования. В клиническом исследовании 1 участвовало около 52 субъектов, которые дважды проводили самотестирование и также дважды тестировались НСР с применением тестирующих датчиков из двух партий (А и В), что суммарно дало около 400 анализов. В клиническом исследовании 2 также участвовало около 52 субъектов, которые дважды проводили самотестирование и также дважды тестировались НСР с применением тестирующих датчиков из двух партий (А и В), что дало около 400 дополнительных анализов. Множество данных из клинического исследования 1 было использовано для определения функций невязки (таким образом, было использовано в качестве «обучающих данных») совместно с предварительно определенной основной функцией для лабораторных данных, тогда как данные из клинического исследования 2 предоставляли результаты скомпенсированных анализов. В таблице использованы следующие сокращения:

Un-comp: исходная оценка концентрации глюкозы в образце на основании функции преобразования с использованием корреляции между выходным током и концентрацией глюкозы; следовательно, при этом отсутствует компенсация для ошибок вследствие физических факторов, факторов окружающей среды, условий функционирования или производственных различий.

СВ1: основная функция, извлеченная из данных, полученных в регулируемой окружающей среде для образцов цельной крови, имеющих концентрацию глюкозы 75, 150, 300 или 400 мг/дл, гематокритные числа 20%, 40% или 70%, и температуру целевого анализа 15, 22 или 30°C. Компенсация основной ошибки была разработана с тем, чтобы охватывать основные эффекты температуры и гематокритного числа.

СВ1-1: функция невязки, извлеченная из множества данных самотестирования в

клиническом исследовании 1.

СВ1-2: функция невязки, извлеченная из множеств данных НСР-тестирования и самотестирования в клиническом исследовании 1.

Результаты приведены ниже в таблице 2 следующим образом:

(1) столбец СВ1: компенсация только посредством основной функции СВ1.

(2) столбец СВ1-1: компенсация посредством СВ1+СВ1-1 функции невязки.

(3) столбец СВ1-2: компенсация посредством СВ1+СВ1-2 функции невязки.

Таблица 2

		Клиническое исследование 1, входной сигнал с 5 возмущениями (множество данных для обучения)				Клиническое исследование 2, входной сигнал с 5 возмущениями (множество данных для тестирования)			
		Un-comp	CB1	CB1-1	CB1-2	Un-comp	CB1	CB1-1	CB1-2
Партия A, НСР	Средняя процентная погрешность	-1,56	1,150	-1,000	-0,280	-3,57	2,062	0,250	1,041
	Стандартное отклонение процентных погрешностей	6,54	3,354	2,988	2,929	7,52	3,639	3,252	3,164
	% в пределах ±10%	87,3	99,0	100,0	99,0	76,9	97,1	100,0	100,0
	% в пределах ±5%	61	83	94	92	45	80	89	88
Партия A, самотестирование	Средняя процентная погрешность	2,30	3,008	0,706	1,217	0,75	4,284	2,222	2,751
	Стандартное отклонение процентных погрешностей	8,62	6,142	4,833	5,031	10,67	6,236	5,958	5,800
	% в пределах ±10%	77,5	88,2	95,1	94,1	70,9	84,3	96,1	94,1
	% в пределах ±5%	48	55	70	69	36	49	68	67

Для множества данных для тестирования из клинического исследования 2 основная функция снизила значение стандартного отклонения процентной погрешности тестирующих датчиков из партии А в случае тестирования НСР с 7,52 до 3,64, и это снижение близко к 4 стандартным отклонениям, в результате чего 97,1% характеристик измерений находилось в пределах $\pm 10\%$ процентной погрешности. Функция невязки (СВ1-1) дополнительно снизила значение стандартного отклонения процентной погрешности до 3,252, таким образом, приводя характеристики измерений к тому, что 100% анализов оказалось в пределах $\pm 10\%$. Для тестирующих датчиков из партии А в случае самотестирования основная функция снизила значение стандартного отклонения процентной погрешности с 10,67 до 6,236. Функция невязки дополнительно снизила значение стандартного отклонения процентной погрешности до 5,958 с 6,236, полученного только для основной функции, и снизило среднюю процентную погрешность с 4,284 до 2,222. Данная функция невязки (СВ1-1) улучшила характеристики измерений биосенсорной системы, в результате чего процент анализов, попадающих в пределы процентной погрешности $\pm 10\%$, увеличился с 84,3% до 96,1%; таким образом, улучшение составило около 14% ($96,1 - 84,3 / 84,3 * 100$) относительно использования только основной функции. Таким образом, способ компенсации, включающий в себя основную функцию и, по меньшей мере, одну функцию невязки, приводит к тому, что в пределы процентной погрешности $\pm 10\%$ попадает, по меньшей мере, 85%, предпочтительно, по меньшей мере, 90% и, предпочтительнее, по меньшей мере, 95% концентраций анализируемых веществ, определенных в результате, по меньшей мере, 40, предпочтительно, по меньшей мере, 80 и предпочтительнее, по меньшей мере, 100 анализов самотестирования пользователем.

На Фиг. 3А-3Д изображены результаты, полученные для случая, когда компенсация ошибок с использованием основной функции и функции невязки была применена к данным из НСР-тестирования в клиническом исследовании, включающем в себя приблизительно 134 точки данных (по 2 измерения для 67 образцов цельной крови). Фиг. 3А представляет собой график корреляции некомпенсированного эффекта дозы между токами выходного сигнала для образца цельной крови и контрольной концентрацией глюкозы в каждом образце, в соответствии с определенным с помощью контрольного прибора YSI. Данные продемонстрировали относительно большое отклонение от контрольной концентрации, что может быть вызвано гематокритным числом, вносящим вклад в физическую ошибку, и вносящими вклад в ошибку условиями

функционирования, имеющими место при НСР-тестировании. На Фиг. 3В показан график корреляции после компенсации данных с Фиг. 3А с применением компенсации ошибки, включающей в себя основную функцию и функцию невязки. На Фиг. 3С изображены процентные погрешности до и после компенсации на Фиг. 3А и Фиг. 3В для образцов крови, собранных в случае НСР-тестирования, при этом 99,3% совокупности скомпенсированных данных находится в пределах $\pm 10\%$. На Фиг. 3D показана чувствительность к гематокритному числу до и после компенсации данных с Фиг. 3А, при этом зависимость процентной погрешности от гематокритного числа, по существу, устранена после компенсации.

Ниже в таблице 3 обобщены характеристики измерений биосенсорной системы до и после компенсации в отношении средних процентных погрешностей, стандартного отклонения процентной погрешности (SD) и процента определенных концентраций анализируемых веществ в интервале $\pm 5\%$, $\pm 8\%$ и $\pm 10\%$ предела процентной погрешности относительно контрольной концентрации анализируемого вещества для концентраций анализируемых веществ, определенных в процессе НСР-тестирования и самотестирования. Эти данные показывают, что значения SD после компенсации с основной функцией и функцией невязки снижаются более чем на 50% относительно некомпенсированных определений анализируемого вещества.

Таблица 3								
	Средняя процентная погрешность		Стандартное отклонение процентной погрешности		Un-comp	Процент в границах предела процентной погрешности		
	Un-comp	comp	Un-comp	comp		$\pm 10\%$	$\pm 5\%$	$\pm 8\%$
НСР	3,43	0,36	9,6	3,52	70,9	99,3	82,8	97,8
Самотестирование	5,83	-0,03	9,2	3,39	70,9	100,0	88,1	98,5

Совместное применение основной функции и функции невязки приводит к тому, что около 99% анализов находится в интервале $\pm 10\%$ предела процентной погрешности, более 95% анализов находится в интервале $\pm 8\%$ предела процентной погрешности, и более 80% анализов находится в интервале $\pm 5\%$ предела процентной погрешности. Эти результаты демонстрируют приблизительно 40% ($100\% \cdot [99,3 - 70,9] / 70,9$) улучшение относительно некомпенсированных анализов для диапазона $\pm 10\%$ предела процентной погрешности. Таким образом, способ компенсации, включающий в себя основную функцию и, по меньшей мере, одну функцию невязки, может привести более 95% определенных концентраций анализируемых веществ в пределы $\pm 8\%$ предела процентной погрешности, и более 60%, предпочтительно, более 70% и, предпочтительнее, более 80% определенных концентраций анализируемых веществ в пределы $\pm 5\%$ предела процентной погрешности для, по меньшей мере, 40, предпочтительно, для, по меньшей мере, 80 и, предпочтительнее, для, по меньшей мере, 100 анализов самотестирования пользователем.

На Фиг. 4А-4D изображены результаты, полученные для случая, когда компенсация ошибок, включающая в себя основную функцию и функцию невязки, была применена к образцам капиллярной крови и образцам капиллярной крови с добавлением венозной крови для настройки гематокритного числа в образцах. Естественное гематокритное число капиллярных образцов находилось в диапазоне от около 30% до около 53%, тогда как гематокритное число образцов с добавлением венозной крови было настроено в диапазоне от около 20% до около 65%. Образцы капиллярной крови с добавлением венозной крови также настраивались с целью обеспечения содержания от 40 до 490 мг/дл глюкозы в качестве анализируемого вещества. Таким образом, образцы с добавлением были настроены таким образом, чтобы они имели гематокритное число

и уровни глюкозы как выше, так и ниже обычно наблюдаемых у пациентов.

Фиг. 4А представляет собой график корреляции реакции между токами выходного сигнала для капиллярных и венозных образцов и контрольной концентрацией глюкозы для каждого образца, определенной с использованием контрольного инструмента YSI.

Данные продемонстрировали относительно большое отклонение от контрольной концентрации, что может быть вызвано диапазоном гематокритных чисел, вносящих вклад в физическую ошибку. На Фиг. 4В показан корреляционный график после компенсации данных с Фиг. 4А с применением одной и той же компенсации ошибок, включающей в себя основную функцию и функцию невязки, как для капиллярных, так и для венозных образцов. График показывает, что рабочие характеристики для тестирования образцов капиллярной и венозной крови с применением компенсации являются, по существу, идентичными.

На Фиг. 4С показан график процентных погрешностей определенных концентраций анализируемых веществ в образцах, настроенных с использованием венозной крови, до и после компенсации, при этом 98,7% совокупности данных находится в интервале $\pm 10\%$ предела процентной погрешности. Это показывает снижение чувствительности к гематокритному числу и, следовательно, улучшение характеристик измерений приблизительно на 97% ($100 \cdot [98,7 - 50] / 50$), поскольку только около 50% совокупности некомпенсированных данных попадает в интервал $\pm 10\%$ предела процентной погрешности. На Фиг. 4D показана чувствительность к гематокритному числу до и после компенсации для образцов с добавлением венозной крови, при этом зависимость процентных погрешностей от гематокритного числа, по существу, удалена посредством компенсации, в результате чего была получена, по существу, прямая линия. До компенсации график корреляции, имеющий наклон около -1,2, показывает, что для каждого 1% изменения в гематокритном содержании образца относительно контрольного содержания происходит приблизительно 1% увеличение процентной погрешности, присутствующей в определенной концентрации анализируемого вещества. Таким образом, способ компенсации, включающий в себя основную функцию и, по меньшей мере, одну функцию невязки, может уменьшать наклон графика корреляции, представляющего чувствительность к гематокритному числу, для образцов цельной крови на $\pm 0,4$ или менее, предпочтительно, на $\pm 0,2$ или менее и, предпочтительнее, на $\pm 0,1$ или менее, в случае, когда образцы цельной крови имеют гематокритное число от около 30% до около 55%, предпочтительно, от около 20% до около 70%.

Биосенсорные тестирующие датчики различаются от партии к партии по своей способности воспроизводить один и тот же выходной сигнал в ответ на один и тот же входной сигнал и концентрацию анализируемого вещества в образце. Предпочтительным является оборудование измерительного устройства единственной калибровочной кривой для функции преобразования, поскольку это ограничивает отклонение от нормативов в процессе производства, которое может возникнуть между различными партиями тестирующих датчиков. Способ компенсации ошибок, включающий в себя основную функцию и, по меньшей мере, одну функцию невязки, может позволить получить улучшенные характеристики измерений для множества партий тестирующих датчиков в условиях применения одного и того же способа компенсации ошибок. Кроме того, способ компенсации ошибок, включающий в себя основную функцию и, по меньшей мере, одну функцию невязки, может допускать большее отклонение от нормативов в процессе производства для тестирующих датчиков, при этом обеспечивая желаемые характеристики измерений для биосенсорной системы.

На Фиг. 5А-5D показаны результаты, обеспечиваемые основной функцией и

комбинацией основной функции и функции невязки для случая использования приблизительно 10000 тестирующих датчиков для выполнения определения концентраций глюкозы в образцах цельной крови. На Фиг. 5А показано стандартное отклонение значений процентной погрешности для каждой партии тестирующих датчиков до и после компенсации суммарно для 87 случаев тестирования. На Фиг. 5А каждое число на X-оси представляет собой подмножество различных партий тестирующих датчиков, при этом каждое подмножество включает в себя от около 100 до около 130 тестирующих датчиков. Около 7 различных партий тестирующих датчиков было использовано для определения концентраций глюкозы для венозной крови в случае тестирования в регулируемой окружающей среде. Около 40 различных партий тестирующих датчиков было использовано для определения концентраций глюкозы в случае НСР-тестирования. Около 40 различных партий тестирующих датчиков было использовано для определения концентраций глюкозы в случае самотестирования пользователем. На Y-оси показано стандартное отклонение процентной погрешности для множества определений концентрации, выполненных с применением каждой партии тестирующих датчиков.

В случае НСР-тестирования некомпенсированные анализы показывают, что среднее стандартное отклонение процентной погрешности составило около 7,9 для около 40 различных партий тестирующих датчиков. Эта величина была снижена до около 3,97 после компенсации с применением основной функции. Добавление функции невязки к основной компенсации обеспечило среднее стандартное отклонение процентной погрешности, составившее около 3,59. В случае самотестирования пользователем некомпенсированные анализы показали, что среднее стандартное отклонение процентной погрешности составило около 8,26 для около 40 различных партий тестирующих датчиков. Эта величина была снижена до около 4,46 после компенсации с применением основной функции. Добавление функции невязки к основной компенсации обеспечило среднее стандартное отклонение процентной погрешности, составившее около 3,91. Улучшение характеристик измерений, полученное в результате добавления функции невязки к основной функции, было наиболее очевидным при рассмотрении снижения средней процентной погрешности с 4,17 до 0,20 для случая самотестирования пользователем, что дало приблизительно 96% снижение ($100 \cdot [4,17 - 0,20] / 4,17$). Эти результаты для характеристик измерений обобщены ниже в таблице 4.

Таблица 4

	Процент в границах предела процентной погрешности $\pm 10\%$			Средняя процентная погрешность			Стандартное отклонение процентной погрешности		
	Un-comp	P comp	P+R comp	Un-comp	P comp	P+R comp	Un-comp	P comp	P+R comp
HCP-Avg	78,3	96,2	98,3	1,58	1,78	-1,35	7,92	3,94	3,56
HCP-SD				2,50	2,08	1,59			
Self-Avg	66,9	88,8	98,0	5,96	4,17	0,20	8,35	4,47	3,88
Self-SD				2,38	2,06	1,48			
Self-HCP	-11,4	-7,4	-0,3	4,38	2,39	1,55	0,45	0,54	0,32

где HCP-Avg обозначает значения арифметического среднего для случаев НСР-тестирования под каждым индикатором характеристик измерений, тогда как HCP-SD обозначает стандартное отклонение значений средней процентной погрешности; Self-Avg обозначает значения арифметического среднего для случаев самотестирования пользователем под каждым индикатором характеристик измерений, тогда как Self-SD обозначает стандартное отклонение значений средней процентной погрешности; и Self-HCP обозначает разность между средними значениями для случаев НСР-тестирования

и самотестирования пользователем.

Таким образом, результаты для характеристик измерений в таблице 4 показывают, что способ компенсации, включающий в себя основную функцию и, по меньшей мере, одну функцию невязки, может обеспечить средние значения стандартного отклонения процентной погрешности, меньшие 5, предпочтительно, меньше 4, для 5000 или менее анализов, предпочтительно, для 10000 или менее анализов, как в случае НСР-тестирования, так и в случае самотестирования пользователем. Способ компенсации, включающий в себя основную функцию и, по меньшей мере, одну функцию невязки, также может обеспечить средние значения стандартного отклонения процентной погрешности, меньшие 5, предпочтительно, меньше 4, для анализов глюкозы, выполненных тестирующими датчиками из 45 или менее партий тестирующих датчиков, предпочтительно из 87 или менее партий тестирующих датчиков, как в случае НСР-тестирования, так и в случае самотестирования пользователем.

Функция невязки обеспечила приблизительно 9% ($3,94 - 3,56 / 3,94 * 100$) улучшение стандартного отклонения средней процентной погрешности для случая НСР-тестирования относительно использования только основной функции. Функция невязки также обеспечила приблизительно 13% ($4,47 - 3,88 / 4,47 * 100$) улучшение стандартного отклонения средней процентной погрешности для случая самотестирования относительно использования только основной функции. Улучшение стандартного отклонения средней процентной погрешности приблизительно на 23% ($2,08 - 1,59 / 2,08 * 100$) также было обеспечено функцией невязки относительно только основной функции для случая НСР-тестирования. Следовательно, улучшение достоверности, по существу, для ошибок вследствие непроизводственных различий наблюдалось для множества партий тестирующих датчиков в случае, когда способ компенсации ошибок, включающий в себя основную функцию и, по меньшей мере, одну функцию невязки, был применен для определения концентрации глюкозы в образцах цельной крови.

Результаты для характеристик измерений в таблице 4 также показывают, что способ компенсации, включающий в себя основную функцию и, по меньшей мере, одну функцию невязки, может обеспечить улучшение относительно количества анализов, попадающих в интервал $\pm 10\%$ предела процентной погрешности, из приблизительно 10000 анализов. Данный эффект был ярче выражен для случаев самотестирования пользователем, где улучшение приблизительно на 10% ($98 - 88,8 / 88,8 * 100$) достигалось, когда функция невязки была объединена с основной функцией для компенсации анализов для приблизительно 4200 анализов самотестирования пользователем. Таким образом, способ компенсации, включающий в себя основную функцию и, по меньшей мере, одну функцию невязки, может привести более чем 90%, предпочтительно, более чем 95%, концентраций анализируемых веществ, определенных с помощью 5000 или менее тестирующих датчиков, предпочтительно, с помощью 10000 или менее тестирующих датчиков, в интервал $\pm 10\%$ предела процентной погрешности, как в случае НСР-тестирования, так и в случае самотестирования пользователем. Способ компенсации, включающий в себя основную функцию и, по меньшей мере, одну функцию невязки, также может привести более чем 90%, предпочтительно, более чем 95%, концентраций анализируемых веществ, определенных с помощью 45 или менее партий тестирующих датчиков, предпочтительно с помощью 87 или менее партий тестирующих датчиков, в интервал $\pm 10\%$ предела процентной погрешности, как в случае НСР-тестирования, так и в случае самотестирования пользователем. Следовательно, улучшение точности наблюдалось для множества партий тестирующих датчиков в случае, когда способ компенсации ошибок, включающий в себя основную функцию и, по меньшей мере,

одну функцию невязки, применялся для определения концентрации глюкозы в образцах цельной крови.

На Фиг. 5В показана корреляция средней процентной погрешности множества отдельных партий тестирующих датчиков для наклона регрессии для выходных токов и контрольной концентрации глюкозы для каждой партии. Хотя данные результаты были получены для случая НСР-тестирования, можно считать, что результаты отражают производственные различия между партиями датчиков. Фиг. 5В показывает, что средняя процентная погрешность для каждой из партий, возникающая вследствие производственных различий между различными партиями тестирующих датчиков, составляла от -4% до +7,5% (диапазон приблизительно 11,5%). Способ компенсации, включающий в себя комбинацию основной функции и функции невязки, сократил диапазон процентных средних погрешностей, имеющих своим источником производственные различия, между различными партиями тестирующих датчиков до значений от -4% до +2%, размер диапазона приблизительно 6%. Таким образом, способ компенсации, включающий в себя основную функцию и, по меньшей мере, одну функцию невязки, может сократить разброс средней процентной погрешности приблизительно на 47% ($(11,5 - 6) / 11,5 * 100$) или более для средних процентных погрешностей определенных концентраций анализируемых веществ, связанных с отклонениями измерений для различных партий тестирующих датчиков. Данный разброс средней процентной погрешности может быть получен в случае, когда способ анализа, реализованный биосенсорной системой, включает в себя единственную функцию преобразования, например, единственное значение наклона и пересечения для калибровки.

Фиг. 5В также показывает, что компенсация ошибок, включающая в себя и основную функцию, и функцию невязки, может улучшать характеристики измерений биосенсорной системы, выводя их за границы потерь, возникающих в обычной биосенсорной системе вследствие только производственных различий, возникающих между партиями тестирующих датчиков. Таким образом, компенсация ошибок, включающая в себя основную функцию и, по меньшей мере, одну функцию невязки, может допускать большие производственные различия между партиями тестирующих датчиков, при этом обеспечивая желаемые характеристики измерений для биосенсорной системы.

На Фиг. 5С показана корреляция средней процентной погрешности множества партий тестирующих датчиков для случаев НСР-тестирования и самотестирования после компенсации с применением основной функции и после компенсации с применением основной функции и функции невязки. Относительно Фиг. 5В, добавление случаев самотестирования должно ухудшить характеристики измерений, поскольку в дополнение к ошибке вследствие производственных различий к определенным концентрациям анализируемых веществ добавляется ошибка анализа при проведении самотестирования. Данный эффект можно увидеть по увеличению средней процентной погрешности для отдельных партий с предыдущего интервала от -4% до +7,5% на Фиг. 5В до интервала от -6% до +12%, наблюдаемого на Фиг. 5С. Таким образом, приблизительно 11,5% разброс с Фиг. 5В, связанный с ошибкой вследствие производственных различий, повышался до приблизительно 18% для объединенной ошибки, связанной с производственными различиями и самотестированием пользователем. Способ компенсации, включающий в себя комбинацию основной функции и, по меньшей мере, одной функции невязки, снизил средние процентные погрешности, происходящие из производственных различий и самотестирования пользователем, до интервала от -4% до +4%, дающего разброс приблизительно 8%. Таким образом, способ компенсации, включающий в себя основную функцию и, по меньшей мере, одну функцию невязки,

может снизить разброс средней процентной погрешности в анализах, выполняемых с множеством тестирующих датчиков из множества партий тестирующих датчиков в условиях самотестирования пользователем, до интервала около $\pm 12\%$, предпочтительно, до интервала около $\pm 8\%$ и, предпочтительнее, до интервала около $\pm 4\%$. Данный разброс средней процентной погрешности может быть получен в случае, когда способ анализа, реализованный биосенсорной системой, включает в себя единственную функцию преобразования, например, единственное значение наклона и пересечения для калибровки.

На Фиг. 5D показан процент определений анализируемого вещества, имеющих предел процентной погрешности в интервале $\pm 10\%$ для каждой партии тестирующих датчиков случае НСР-тестирования и самотестирования. Процентные погрешности из некомпенсированных анализов каждой партии имели большой размах (между около 40% и около 90%), особенно для случаев самотестирования. В отличие от этого, только около 3 из приблизительно 87 партий тестирующих датчиков не попадали в интервал $\pm 10\%$ предела процентной погрешности для 95% в случае, когда отдельные анализы были скомпенсированы с применением основной функции и, по меньшей мере, одной функции невязки.

Способ компенсации, включающий в себя основную функцию и, по меньшей мере, одну функцию невязки, также может улучшить характеристики измерений для анализов, включающих в себя ошибки, возникающие вследствие производственных различий, связанных с изменением активности реагентов во время хранения. Сосуды, каждый из которых содержал около 50 тестирующих датчиков, были взяты из каждой из семи партий тестирующих датчиков и помещены на хранение на время от около двух до около четырех недель при температуре около 50°C . Сосуды, каждый из которых содержал около 50 тестирующих датчиков, также были взяты из каждой из семи партий тестирующих датчиков и помещены на хранение на время от около двух до около четырех недель при температуре около -20°C с целью сравнения. Две недели ускоренного хранения при температуре около 50°C соответствуют 24 месяцам хранения на складе, тогда как четыре недели ускоренного хранения при температуре около 50°C соответствует 36 месяцам хранения на складе.

Хранившиеся при 50°C в условиях ускоренного хранения тестирующие датчики и хранившиеся в целях сравнения при -20°C тестирующие датчики затем были использованы для анализа образцов цельной крови, содержащих около 58, 172, 342 или 512 мг/дл глюкозы при гематокритном числе 42% в регулируемой окружающей среде лаборатории. Дополнительные тестирующие датчики, хранившиеся в условиях ускоренного хранения и хранившиеся с целью сравнения, были затем использованы для построения функции невязки, описывающей ошибки условий функционирования.

Затем значения концентраций глюкозы были определены с помощью биосенсорной системы для образцов без основной компенсации или компенсации невязки, а также с основной компенсацией и компенсацией невязки. Различия в процентных погрешностях между тестирующими датчиками, хранившимися в условиях ускоренного хранения и хранившимися с целью сравнения, показаны ниже в таблице 5 для периода две недели, и в таблице 6 для периода четыре недели.

Таблица 5

# партии	Un-comp [(+50°C)-(-20°C)]				P+R comp [(+50°C)-(-20°C)]			
	58 мг/дл	172	342	513	58	172	342	513
1	-2,9	-2,7	-3,9	-7,5	-0,1	-1,1	0,0	-3,1
2	-1,2	-3,4	-1,4	-4,1	1,2	-1,4	-0,4	-1,1

3	-1,6	-2,2	-3,3	-5,6	1,2	0,3	-0,2	-4,1
4	0,0	2,6	-1,8	-4,6	0,6	2,0	1,7	-2,1
5	-3,1	-2,9	-3,1	-6,1	1,9	-1,3	-1,9	-5,0
6	-1,2	-4,3	-5,3	-6,5	2,7	-0,4	-1,8	-5,0
7	-4,7	-5,3	-4,6	-7,3	1,4	-1,4	-2,3	-2,2
Среднее значение	-2,1	-2,6	-3,4	-6,0	1,3	-0,5	-0,7	-3,2
Стандартное отклонение	1,5	2,5	1,4	1,3	0,9	1,2	1,4	1,5

Таблица 6								
	Un-comp [(+50°C)-(-20°C)]				P+R comp [(+50°C)-(-20°C)]			
# партии	59 мг/дл	173	344	500	59	173	344	500
1	-3,3	-3,0	-5,7	-4,8	2,1	0,6	-0,8	-2,3
2	-3,4	-5,2	-2,4	-4,4	1,7	-0,4	1,2	-1,6
3	-1,7	-4,4	-7,9	-6,9	0,5	-0,3	-3,1	-7,4
4	-1,5	-4,1	-6,2	-6,2	2,2	-0,3	-0,8	-2,8
5	-1,8	-1,2	-6,4	-4,4	3,4	1,9	-3,2	-2,6
6	-1,5	-5,8	-2,5	-11,8	2,4	-2,5	2,4	-6,7
7	-2,2	-0,4	-5,0	-2,1	1,0	1,8	-1,9	-1,9
Среднее значение	-2,2	-3,5	-5,2	-5,8	1,9	0,1	-0,9	-3,6
Стандартное отклонение	0,8	2,0	2,0	3,1	1,0	1,5	2,1	2,4

Результаты, полученные биосенсорной системой в таблице 5 и таблице 6, показывают, что способ компенсации, включающий в себя основную функцию и, по меньшей мере, одну функцию невязки, может обеспечить разность средней процентной погрешности между тестирующими датчиками, хранившимися при -20°C и при 50°C, составляющую $\pm 5\%$ или менее для тестирующих датчиков из, по меньшей мере, семи различных партий, хранившихся в течение вплоть до четырех недель, что соответствует около 36 месяцам хранения на складе до использования.

Биосенсорные системы, обладающие способностью генерировать дополнительные выходные значения, внешние по отношению к значениям, поступающим от анализируемого вещества или посредника, реагирующего на анализируемое вещество, также могут извлечь преимущества из ранее описанного способа компенсации ошибок. Системы данного типа обычно используют дополнительное входное значение или значения для компенсации посторонних веществ и других вносящих вклад объектов путем вычитания тем или иным способом дополнительного выходного значения или значений из выходного сигнала, соответствующего анализируемому веществу.

Параметры ошибок могут извлекаться непосредственно или косвенно из выходного сигнала анализа и/или могут быть получены независимо от выходного сигнала. Таким образом, дополнительные выходные значения, внешние по отношению к значениям, поступающим от анализируемого вещества или посредника, реагирующего на анализируемое вещество, могут быть использованы для формирования элементов, таких как описаны в международной публикации No. WO 2009/108239, поданной 6 декабря 2008, озаглавленной "Slope-Based Compensation", и т.п. Элементы обоих типов могут быть использованы для формирования основной функции и функции невязки.

Фиг. 6А представляет последовательность стробированных импульсов, при этом входной сигнал, прилагаемый к рабочему и интегрирующему электродам, включает в себя множество импульсов, и при этом вторичный входной сигнал прилагается к дополнительному электроду с целью генерации вторичного выходного сигнала. Входной сигнал, прилагавшийся к дополнительному электроду, прилагался после завершения входного сигнала для анализируемого вещества, приложенного между рабочим и

интегрирующим электродом, но также мог бы быть приложен и в другие моменты времени. Входной сигнал для анализируемого вещества включал в себя шесть импульсов возбуждения. Входной сигнал, приложенный к дополнительному электроду, включал в себя седьмой импульс с более высоким напряжением. Сплошные линии описывают, по существу, постоянные входные потенциалы, тогда как наложенные точки показывают моменты времени проведения измерений тока. Входной сигнал прилагался к множеству тестирующих датчиков, использовавшихся для определения концентрации глюкозы в цельной крови из множества внутренних клинических исследований.

Возбуждения во входном сигнале для анализируемого вещества с Фиг. 6А включали в себя ширину импульсов около 0,2, около 0,4 и около 0,5 секунд. Хотя может быть использована другая ширина импульсов, предпочтительной является ширина от около 0,1 до около 0,5 секунд. Ширина импульсов, большая 2 секунд, является менее предпочтительной. Возбуждения для анализируемого вещества разделяются релаксациями около 0,5 и около 1 секунды, и обеспечивались открытыми контурами. Хотя может быть использована другая ширина релаксации, предпочтительной является ширина от около 0,3 до около 1,5 секунд. Ширина релаксации, непосредственно предшествующая возбуждению, включающему в себя измерение тока, по которому определяется концентрация анализируемого вещества, предпочтительно, составляет менее чем 1,5 секунды. Ширина релаксации, большая 5 секунд, является менее предпочтительной. В дополнение к открытым контурам, релаксации могут быть обеспечены другими способами, в которых не прилагается потенциал, вызывающий заметную электрохимическую окислительно-восстановительную реакцию анализируемого вещества и/или посредника. Предпочтительно, приложение входного сигнала для анализируемого вещества и измерение соответствующих выходных токов в образце завершается за семь секунд или менее.

Вторичный выходной сигнал в форме тока от дополнительного электрода может рассматриваться как параметр ошибки, описывающий гематокритное число образца цельной крови. Гематокритное число образца может считаться параметром ошибки, поскольку ошибка в значениях концентрации может возникать при выполнении анализа для гематокритного числа, отличного от того, при котором была определена контрольная корреляция. Гематокритное число образца может быть определено из произвольного источника, такого как электрод, вычисленные оценки и т.п.

Был применен способ компенсации ошибок, включающий в себя функцию преобразования в комбинации с основной компенсацией и компенсацией невязки, описываемую следующим образом:

$$G_{\text{comp}} = i_5 / [S_{\text{cal}} * (1 + P + WC * R)],$$

где G_{comp} - скомпенсированная концентрация анализируемого вещества (глюкозы) в образце, i_5 - последнее значение тока из пятого импульса возбуждения, как показано на Фиг. 6А, S_{cal} - наклон из уравнения контрольной корреляции, P - основная функция, WC - весовой коэффициент и R - первая функция невязки. Многомерные регрессии и исключения элементов выполнялись для определения значений функции невязки, представленных ниже в таблице 7.

Таблица 7

Элементы	Весовой коэффициент	Стандартная ошибка коэффициента	T-значение	p-значение
Константа	4,4084	0,5267	8,37	0,000
R4/3	5,6831	0,4293	13,24	0,000
R5/4	-5,1348	0,5713	-8,99	0,000

	R5/3	-4,2282	0,3167	-13,35	0,000
	R6/5	-7,9709	0,7639	-10,43	0,000
	R6/4	7,4002	0,6811	10,86	0,000
	$i_{7-Hct} * G_{raw}$	0,00001077	0,00000049	22,01	0,000
5	$R32 * G_{raw}$	-0,00158063	0,00006795	-23,26	0,000
	$R43 * G_{raw}$	-0,018626	0,001039	-17,93	0,000
	$R54 * G_{raw}$	-0,044513	0,003521	-12,64	0,000
	$R53 * G_{raw}$	0,0197795	0,0009983	19,81	0,000
	$R65 * G_{raw}$	0,046341	0,003450	13,43	0,000
10	$T * R32$	0,0014813	0,0002473	5,99	0,000
	$T * R54$	0,030060	0,003713	8,10	0,000
	$T * R64$	-0,037374	0,003893	-9,60	0,000
	$i_{7-Hct} * R43$	-0,0014528	0,0001257	-11,56	0,000
	$i_{7-Hct} * R53$	0,00078356	0,00007417	10,56	0,000
	$i_{7-Hct} * R65$	0,00066095	0,00006537	10,11	0,000
15	$i_{7-Hct} * R54 * G_{raw}$	0,00001748	0,00000138	12,69	0,000
	$i_{7-Hct} * R65 * G_{raw}$	-0,00002892	0,00000172	-16,84	0,000
S=0,0371099 R-Sq=41,4% R-Sq(adj)=41,3%					

Комплексная индексная функция была использована в качестве основной функции для компенсации наклона корреляции S_{cal} . Первая функция невязки была использована для компенсации ошибок, не скомпенсированных основной функцией. Основная функция и первая функция невязки были определены с соответствующими весовыми коэффициентами следующим образом:

Основная функция = $17,5252 - 0,012154 * i_{7-Hct} - 0,0258 * R3/2 - 15,057 * R5/4 - 20,04 * R6/5 + 16,318 * R6/4 - 5,1e-7 * i_{7-Hct} * G_{raw} + 0,0029343 * R43 * G_{raw} + 0,01512 * R54 * G_{raw} - 0,0191066 * R65 * G_{raw} - 1,55e-6 * T * i_{7-Hct} + 0,030154 * T * R54 - 0,006368 * T * R53 - 9,476e-4 * i_{7-Hct} * R43 + 0,011803 * i_{7-Hct} * R54 + 8,112e-4 * i_{7-Hct} * R53 + 0,013868 * i_{7-Hct} * R65 - 0,01303 * i_{7-Hct} * R64 - 9,1e-6 * i_{7-Hct} * R54 * G_{raw} + 1,02e-5 * i_{7-Hct} * R65 * G_{raw}$;

Первая функция невязки = $4,4084 + 5,683 * R4/3 - 5,1348 * R5/4 - 4,2282 * R5/3 - 7,971 * R6/5 + 7,40 * R6/4 + 1,08e-5 * i_{7-Hct} * G_{raw} - 0,0015806 * R32 * G_{raw} - 0,018626 * R43 * G_{raw} - 0,044513 * R54 * G_{raw} + 0,01978 * R53 * G_{raw} + 0,04634 * R65 * G_{raw} + 0,001481 * T * R32 + 0,03006 * T * R54 - 0,03737 * T * R64 - 0,001453 * i_{7-Hct} * R43 + 7,836e-4 * i_{7-Hct} * R53 + 6,61e-4 * i_{7-Hct} * R65 + 1,75e-5 * i_{7-Hct} * R54 * G_{raw} - 2,89e-5 * i_{7-Hct} * R65 * G_{raw}$,

где i_{7-Hct} - ток от реагирующего на гематокритное число электрода на 7 секунде, T - температура измерительного устройства, и R3/2, R4/3, R5/4, R6/5, R5/3 и R6/4 - индексы междуимпульсных отношений, имеющие общий формат в форме последнего тока более позднего по времени импульса, деленного на последний ток более раннего по времени импульса. Дополнительную информацию можно найти в международной публикации No. WO 2010/077660 относительно индексных функций и отношений промежуточных значений сигналов.

Фиг. 6В представляет собой график корреляции между суммарными ошибками данных из множества клинических исследований и значениями основной функции, которые дают коэффициент корреляции 92,9%. На Фиг. 6С показан график корреляции между суммарными ошибками тех же данных и объединенными значениями основной функции и первой функции невязки. Суммарный коэффициент корреляции вырос с 92,9% до 95,8% в результате добавления значений первой функции невязки. Улучшение в характеристиках измерений также можно увидеть в снижении значения SD с 0,04836 до

0,03707 при добавлении первой функции невязки.

Компенсация функции невязки также может быть применена в случае, когда тестирующий датчик заполняется образцом дважды, например, когда первое заполнение является недостаточным, и дополнительный образец добавляется через короткий промежуток времени. В случае обнаружения условия недостаточного заполнения, начало анализа может быть отложено до повторного заполнения тестирующего датчика. Ошибка, ассоциированная с данным процессом двойного заполнения, сначала компенсируется основной функцией. Оставшиеся ошибки двойного заполнения затем могут быть скомпенсированы с помощью функции невязки.

В случае 4-электродного датчика, в котором при вхождении в тестирующий датчик образец проходит через первый электрод (А) до второго (В), через второй (В) до третьего (С), и через третий (С) до четвертого (D), время, требующееся образцу для прохождения между электродами (В) и (С), и время, требующееся образцу для прохождения между электродами (С) и (D), может быть обозначено как ВС и CD, соответственно.

Время ВС обычно ассоциировано с недостаточным заполнением с низким объемом (приблизительно 0,3 мкл - в сравнении с объемом полного заполнения 0,5 мкл), тогда как время CD обычно ассоциировано с недостаточным заполнением с высоким объемом (приблизительно 0,5 мкл).

Данные два события являются, по существу, взаимно исключающими и независимыми друг от друга, и каждое может иметь отличающуюся функцию невязки после одной и той же основной функции. В общем виде функции компенсации могут быть представлены следующим образом:

Ошибки ВС = основная + WC_{BC} * невязка_{BC}

Ошибки CD = основная + WC_{CD} * невязка_{CD}

Таким образом, в соответствии с общей формулой $G_{compBC} = i_5 / [S_{cal} * (1 + P + WC * R_{BC})]$ или $G_{compCD} = i_5 / [S_{cal} * (1 + P + WC * R_{CD})]$, основная функция, первая функция невязки_{BC} и первая функция невязки_{CD} были определены следующим образом:

Основная функция = $32,705 - 0,025411 * 7' - 31,686 * R5/4' - 33,37 * R6/5' + 31,386 * R6/4' + 3e-7 * 7 * G' - 3,9021e-4 * R32 * G' + 0,0029771 * R43 * G' - 0,0029786 * R54 * G' + 8,09e-6 * T * 7' - 0,015815 * T * R43' + 0,14909 * T * R54' - 0,18932 * T * R65' + 0,060677 * T * R64' + 0,023466 * 7 * R54' + 0,027866 * 7 * R65' - 0,025683 * 7 * R64'$;

Первая функция невязки_{BC} = $16,995 + 0,001944 * 7' + 90,03 * R5/4' - 17,69 * R5/3' - 127,72 * R6/5' + 37,924 * R6/4' - 5,77e-6 * AE * 7' - 0,0035248 * R43 * G' + 0,004296 * R64 * G' + 0,9513 * T * R43' - 4,508 * T * R54' + 3,5624 * T * R65' - 0,0019169 * 7 * R43' - 0,1322 * AE * R54' + 0,14019 * AE * R65' - 0,003643 * AC * R65'$; и

Первая функция невязки_{CD} = $3,1062 + 0,011148 * 7' + 20,345 * R3/2' - 143,8 * R4/3' + 125,96 * R5/4' + 0,032094 * R54 * G' - 0,008077 * R53 * G' - 0,024023 * R65 * G' + 7,43e-5 * T * 7' - 0,8642 * T * R32' + 6,1618 * T * R43' - 5,5315 * T * R54' - 0,012701 * 7 * R54' - 0,014974 * 7 * R65' + 0,014655 * 7 * R64' + 2,872e-5 * AC * 7' - 0,052885 * AC * R43'$.

Таким образом, способ компенсации ошибок может включать в себя единственную основную функцию, которая используется совместно с различными первыми функциями невязки для обеспечения двух или более режимов компенсации для биосенсорной системы. На Фиг. 6D изображены процентные погрешности как функция времени с использованием невязки BC, и на Фиг. 6E изображены процентные погрешности как функция времени с использованием невязки CD. Как для первой невязки BC, так и для первой невязки CD основная функция компенсирует вносящие ошибки факторы характеристик окружающей среды и физических характеристик образца, включая

температуру и гематокритное число. Ошибки условий функционирования, ассоциированные с недостаточным заполнением и процессом повторного заполнения, формирующие ошибки условий функционирования, компенсируются первой функцией невязки для каждого случая недостаточного заполнения.

Таблица 8

Объем	Un-comp	Только основная	Основная + невязка		
			$\pm 10\%$	$\pm 12,5\%$	$\pm 15\%$
BC (0,3 мкл)	30%	87%	92,0%	95,7%	97,0%
CD (0,5 мкл)	33%	65%	95,7%	98,7%	98,7%

Выше в таблице 8 приведены дополнительные данные, описывающие результаты компенсации для тестирующих датчиков, недостаточно заполненных с объемами приблизительно 0,3 мкл и 0,5 мкл, которые были полностью заполнены после первоначального недостаточного заполнения. Таким образом, хотя при втором заполнении они были заполнены полностью, BC тестирующих датчиков изначально было заполнено около 0,3 мкл цельной крови, тогда как CD тестирующих датчиков изначально было заполнено около 0,5 мкл цельной крови. Хотя только около 30% некомпенсированных показаний попали в $\pm 10\%$ предела процентной погрешности, комбинация основной компенсации и компенсации невязки поместила более 90% данных в желаемый интервал $\pm 10\%$ предела. Таким образом, способ компенсации, включающий в себя основную функцию и, по меньшей мере, одну функцию невязки, может поместить 90% или более определенных концентраций анализируемых веществ в интервал $\pm 10\%$ предела процентной погрешности в случае, когда тестирующие датчики первоначально недостаточно заполняются и затем полностью заполняются пользователями.

На Фиг. 7А представлено схематическое представление биосенсорной системы 700, которая определяет концентрацию анализируемого вещества в образце биологической жидкости. Биосенсорная система 700 включает в себя измерительное устройство 702 и тестирующий датчик 704, который может быть реализован в произвольном аналитическом инструменте, включая настольное устройство, переносное или портативное устройство и т.п. Измерительное устройство 702 и тестирующий датчик 704 могут быть настроены для реализации электрохимической сенсорной (измерительной) системы, оптической сенсорной (измерительной) системы, их комбинации и т.п. Биосенсорная система 700 определяет концентрацию анализируемого вещества в образце на основании способа компенсации ошибок, включающего в себя, по меньшей мере, одну функцию преобразования, по меньшей мере, одну основную компенсацию, по меньшей мере, одну компенсацию невязки, и выходной сигнал. Способ компенсации ошибок может улучшить характеристики измерений биосенсорной системы 700 по определению концентрации анализируемого вещества в образце. Биосенсорная система 700 может применяться для определения концентраций анализируемых веществ, включая концентрации глюкозы, мочевой кислоты, лактата, холестерина, билирубина и т.п. Хотя показана конкретная конфигурация, биосенсорная система 700 может иметь другие конфигурации, включая конфигурации с дополнительными компонентами.

Тестирующий датчик 704 имеет основание 706, которое формирует резервуар 708 и канал 710 с отверстием 712. Резервуар 708 и канал 710 могут быть закрыты крышкой или вентилем. Резервуар 708 задает частично ограниченный объем. Резервуар 708 может содержать композицию, которая помогает удерживать жидкий образец, такую как набухающие в воде полимеры или пористые полимерные матрицы. Реагенты могут быть помещены в резервуар 708 и/или канал 710. Реагенты могут включать в себя один или более ферментов, связывающих веществ, посредников и тому подобных объектов.

Реагенты могут включать в себя химический индикатор для оптической системы. Тестирующий датчик 704 может иметь другие конфигурации.

В оптической сенсорной системе интерфейс 714 образца имеет оптический портал или апертуру для наблюдения образца. Оптический портал может быть покрыт, по существу, прозрачным материалом. Интерфейс 714 образца может иметь оптические порталы на противоположных сторонах резервуара 708.

В электрохимической системе интерфейс 714 образца имеет проводники, соединенные с рабочим электродом 732 и интегрирующим электродом 734, по которым может быть измерен выходной сигнал для анализируемого вещества. Интерфейс 714 образца также может включать в себя проводники, соединенные с одним или более дополнительными электродами 736, по которым могут быть измерены вторичные выходные сигналы. Электроды могут находиться, по существу, в одной плоскости или в более чем одной плоскости. Электроды могут быть размещены на поверхности основания 706, которая формирует резервуар 708. Электроды могут протягиваться или проецироваться в резервуар 708. Диэлектрический слой может частично покрывать проводники и/или электроды. Интерфейс 714 образца может иметь другие электроды и проводники.

Измерительное устройство 702 включает в себя электросхему 716, соединенную с интерфейсом 718 датчика и дисплеем 720. Электросхема 716 включает в себя процессор 722, соединенный с генератором 724 сигнала, необязательный температурный датчик 726 и носитель информации 728.

Генератор 724 сигнала выдает входной электрический сигнал на интерфейс 718 датчика в ответ на сигнал процессора 722. В оптических системах входной электрический сигнал может быть использован для управления или контроля детектора и источника света в интерфейсе 718 датчика. В электрохимических системах входной электрический сигнал может передаваться интерфейсом 718 датчика на интерфейс 714 образца для приложения входного электрического сигнала к образцу биологической жидкости. Входной электрический сигнал может представлять собой потенциал или ток и может быть постоянным, переменным или комбинацией того и другого, например, в случае когда сигнал переменного тока выдается со смещением постоянного тока. Входной электрический сигнал может быть приложен как единичный импульс или как множество импульсов, последовательностей или циклов. Генератор 724 сигнала также может записывать выходной сигнал с интерфейса датчика в качестве генератора-записывающего устройства.

Необязательный температурный датчик 726 определяет температуру в резервуаре тестирующего датчика 704. Температура образца может быть измерена, вычислена по выходному сигналу, или может быть сделано предположение, что она такая же или аналогична температуре окружающей среды или температуре устройства, реализующего биосенсорную систему. Температура может быть измерена с помощью термистора, термометра или другого термочувствительного устройства. Для определения температуры образца могут быть использованы другие методики.

Носитель 728 информации может представлять собой магнитную, оптическую или полупроводниковую память, другое запоминающее устройство и т.п. Носитель 728 информации может представлять собой постоянное запоминающее устройство, съемное запоминающее устройство, такое как карта памяти, может иметь удаленный доступ и т.п.

Процессор 722 реализует анализ анализируемого вещества и обработку данных с применением читаемого компьютером кода программного обеспечения и данных, хранящихся на носителе 728 информации. Процессор 722 может начинать анализ

анализируемого вещества в ответ на наличие тестирующего датчика 704 в интерфейсе 718 датчика, нанесение образца в тестирующий датчик 704, в ответ на пользовательский ввод и т.п. Процессор 722 управляет генератором 724 сигнала с целью выдачи входного электрического сигнала на интерфейс 718 датчика. Процессор 722 получает температуру образца от температурного датчика 726. Процессор 722 принимает выходной сигнал от интерфейса 718 датчика. Выходной сигнал генерируется в ответ на реакцию анализируемого вещества в образце. Выходной сигнал может быть сгенерирован с использованием оптической системы, электрохимической системы и т.п. Процессор 722 определяет концентрации анализируемых веществ по выходным сигналам с применением способа компенсации, включающего в себя основную функцию и, по меньшей мере, одну функцию невязки, как обсуждалось ранее. Результаты анализа анализируемого вещества могут выводиться на дисплей 720 и могут храниться на носителе 728 информации.

Формулы корреляции между концентрациями анализируемых веществ и выходными сигналами могут быть представлены графически, математически, в форме комбинации указанного и т.п. Формула корреляции может включать в себя одну или более индексных функций. Формулы корреляции могут быть представлены как таблицы номеров программ (PNA), другие таблицы поиска и т.п., которые хранятся на носителе 728 информации. Константы и весовые коэффициенты также могут храниться на носителе 728 информации. Инструкции, относящиеся к реализации анализа анализируемого вещества, могут быть предоставлены в читаемом компьютером коде программного обеспечения, хранящемся на носителе 728 информации. Код может представлять собой объектный код или любой другой код, описывающий или управляющий функциональностью, описанной в настоящем документе. Данные анализа анализируемого вещества могут подвергаться одной или более обработкам, включая определение скоростей затухания, К-констант, отношений, функций и т.п. процессором 722.

В электрохимических системах интерфейс 718 датчика имеет контакты, которые соединяются или электрически взаимодействуют с проводниками в интерфейсе 714 образца или тестирующем датчике 704. Интерфейс 718 датчика передает входной электрический сигнал от генератора 724 сигнала через контакты на разъемы в интерфейсе 714 образца. Интерфейс 718 датчика также передает выходной сигнал от образца через контакты на процессор 722 и/или генератор 724 сигнала.

В оптических системах, основанных на поглощении света или генерации света, интерфейс 718 датчика включает в себя детектор, который собирает и измеряет свет. Детектор принимает свет из жидкого датчика через оптический портал в интерфейсе 714 образца. В оптических системах с поглощением света интерфейс 718 датчика также включает в себя источник света, такой как лазер, светоизлучающий диод и т.п. Падающий пучок может иметь длину волны, выбранную для поглощения продуктом реакции. Интерфейс 718 датчика управляет падающим пучком с источника света через оптический портал в интерфейсе 714 образца. Детектор может быть размещен под углом, например, 45° к оптическому portalу с целью приема света, отраженного назад от образца. Детектор может быть размещен смежно с оптическим порталом на другой стороне образца относительно источника света с целью приема света, переданного через образец. Детектор может быть размещен в другом положении для приема отраженного и/или переданного света.

Дисплей 720 может быть аналоговым или цифровым. Дисплей 720 может включать в себя LCD, LED, OLED, вакуумный флуоресцентный или другой дисплей,

предназначенный для показа цифровых данных измерений. Могут быть использованы другие дисплеи. Дисплей 720 электрически взаимодействует с процессором 722. Дисплей 720 может размещаться отдельно от измерительного устройства 702, например, когда он находится в беспроводном взаимодействии с процессором 722. В качестве

5 альтернативы, дисплей 720 может быть удален из измерительного устройства 702, например, когда измерительное устройство 702 электрически взаимодействует с удаленным вычислительным устройством, дозирующим лекарства насосом и т.п.

В процессе использования жидкий образец для анализа передается в резервуар 708 путем помещения жидкости в отверстие 712. Жидкий образец протекает через канал

10 710, заполняя резервуар 708 с вытеснением ранее содержавшегося в нем воздуха. Жидкий образец химически реагирует с реагентами, помещенными в канал 710 и/или резервуар 708.

Тестирующий датчик 702 помещается смежно с измерительным устройством 702. «Смежно» включает в себя положения, при которых интерфейс 714 образца находится

15 в электрическом и/или оптическом взаимодействии с интерфейсом 718 датчика. Электрическое взаимодействие включает в себя передачу входных и/или выходных сигналов между контактами в интерфейсе 718 датчика и проводниками в интерфейсе 714 образца. Оптическое взаимодействие включает в себя передачу света между оптическим порталом в интерфейсе 714 образца и детектором в интерфейсе 718 датчика.

20 Оптическое взаимодействие также включает в себя передачу света между оптическим порталом в интерфейсе 714 образца и источником света в интерфейсе 718 датчика.

Процессор 722 получает температуру образца от температурного датчика 726. Процессор 722 управляет генератором 724 сигнала с целью выдачи входного сигнала на интерфейс 718 датчика. В оптической системе интерфейс 718 датчика управляет

25 детектором и источником света в ответ на входной сигнал. В электрохимической системе интерфейс 718 датчика выдает входной сигнал в образец через интерфейс 714 образца. Процессор 722 принимает выходной сигнал, сгенерированный в ответ на окислительно-восстановительную реакцию анализируемого вещества в образце, как описывалось ранее.

Процессор 722 определяет концентрацию анализируемого вещества в образце. Измерительное устройство настраивает корреляцию между концентрациями анализируемых веществ и выходными сигналами через компенсацию, включающую в

30 себя основную функцию и, по меньшей мере, одну функцию невязки. Другие компенсации и функции также могут быть реализованы процессором 722.

Хотя были описаны различные варианты осуществления изобретения, специалистам в данной области техники будет очевидно, что в рамках объема изобретения возможны другие варианты осуществления и реализации.

Формула изобретения

40 1. Способ определения концентрации анализируемого вещества в образце, содержащий:

генерацию выходного сигнала, соответствующего концентрации анализируемого вещества в образце и входному сигналу;

компенсацию выходного сигнала с помощью основной функции и первой функции

45 невязки для определения скомпенсированного выходного сигнала, причем основная функция предназначена для компенсации основной ошибки в выходном сигнале, а первая функция невязки предназначена для компенсации оставшейся ошибки в выходном сигнале; и

определение концентрации анализируемого вещества в образце по скомпенсированному выходному сигналу.

2. Способ по п. 1,

в котором основная функция включает в себя индексную функцию.

5 3. Способ по п. 2, в котором индексная функция является комплексной индексной функцией, при этом комплексная индексная функция включает в себя, по меньшей мере, один элемент, имеющий параметр ошибки - гематокритное число, и по меньшей мере, один элемент, имеющий параметр ошибки температуру.

10 4. Способ по п. 3, в котором индексная функция является основанной на наклоне функцией.

5. Способ по п. 3, в котором комплексная индексная функция включает в себя первый элемент и второй элемент, при этом каждый из первого и второго элементов модифицированы весовым коэффициентом элементов комплексной индексной функции, каждый из первого и второго элементов включает в себя параметр ошибки, и параметры 15 ошибки выбираются независимо из значений промежуточного сигнала из выходного сигнала и значений из источников, независимых от выходного сигнала.

6. Способ по любому из пп. 1-5, дополнительно содержащий:

преобразование выходного сигнала в некомпенсированный выходной сигнал с помощью функции преобразования, включающей в себя, по меньшей мере, одну 20 контрольную корреляцию, до определения скомпенсированного выходного сигнала, причем упомянутая контрольная корреляция представляет собой корреляционную связь между известными концентрациями анализируемого вещества в образце и выходным сигналом.

7. Способ по п. 6, дополнительно содержащий определение, по меньшей мере, одной 25 контрольной корреляции с помощью контрольного инструмента в регулируемой окружающей среде до определения концентрации анализируемого вещества в образце.

8. Способ по любому одному из пп. 1-5, дополнительно содержащий настройку компенсации, обеспечиваемой первой функцией невязки с первым весовым коэффициентом, при этом первый весовой коэффициент соответствует компенсации, 30 обеспечиваемой основной функцией.

9. Способ по п. 8, дополнительно содержащий:

компенсацию выходного сигнала с помощью второй функции невязки для определения скомпенсированного выходного сигнала, причем вторая функция невязки предназначена для дополнительного снижения ошибок невязки, остающихся после 35 применения первой функции невязки.

10. Способ по п. 9, дополнительно содержащий настройку компенсации, обеспечиваемой второй функцией невязки, с помощью второго весового коэффициента, при этом второй весовой коэффициент соответствует компенсации, обеспечиваемой 40 первой функцией невязки.

11. Способ по любому одному из пп. 1-5, в котором основная функция компенсирует, по меньшей мере, 50% суммарной ошибки в выходном сигнале.

12. Способ по любому одному из пп. 1-5, в котором основная функция определяется, по меньшей мере, по одному случаю тестирования в регулируемой окружающей среде до определения концентрации анализируемого вещества в образце.

45 13. Способ по любому одному из пп. 1-5, в котором первая функция невязки компенсирует ошибки, не скомпенсированные основной функцией, и в котором первая функция невязки компенсирует, по меньшей мере, 5% суммарной ошибки в выходном сигнале.

14. Способ по любому одному из пп. 1-5, в котором первая функция невязки компенсирует ошибку, возникающую из ошибок условий функционирования, и в котором первая функция невязки определяется, по меньшей мере, по одному случаю самотестирования до определения концентрации анализируемого вещества в образце.

15. Способ по любому одному из пп. 1-5, в котором первая функция невязки определяется до определения концентрации анализируемого вещества в образце посредством способа определения функции невязки, при этом определение функции невязки содержит:

выбор множества параметров ошибок в качестве потенциальных элементов в первой функции невязки;

определение первого значения исключения для потенциальных элементов; применение теста на исключение, соответствующего первому значению исключения, для потенциальных элементов;

идентификацию одного или более потенциальных элементов для исключения из первой функции невязки; и

исключение одного или более идентифицированных потенциальных элементов из первой функции невязки.

16. Способ по любому одному из пп. 1-5, дополнительно содержащий:

определение того, наполнялся ли тестирующий датчик образцом более одного раза до того, как был сгенерирован выходной сигнал; и

определение скомпенсированного выходного сигнала по другой первой функции невязки, если тестирующий датчик наполнялся более одного раза.

17. Способ по любому одному из пп. 1-5, в котором образец представляет собой образец цельной крови, и анализируемое вещество представляет собой глюкозу, и в котором определение концентрации анализируемого вещества в образце по скомпенсированному выходному сигналу уменьшает наклон графика корреляции, описывающий чувствительность к гематокритному числу в цельной крови, до $\pm 0,4$ или менее в случае, когда образец цельной крови имеет гематокритное число от 30% до 55%.

18. Способ по любому одному из пп. 1-5, в котором концентрация анализируемого вещества определяется, по меньшей мере, по сорока случаям самотестирования пользователем образца и,

по меньшей мере, 85% определенных концентраций анализируемых веществ находятся в интервале $\pm 10\%$ предела процентной погрешности, или

по меньшей мере, 60% определенных концентраций анализируемых веществ находятся в интервале $\pm 5\%$ предела процентной погрешности.

19. Способ по любому одному из пп. 1-5, в котором концентрация анализируемого вещества определяется, по меньшей мере, по 5000 случаям самотестирования образца пользователем или тестирования образца медицинским работником с применением

тестирующих датчиков из количества партий тестирующих датчиков от двух до 45, и определенные концентрации анализируемых веществ имеют среднее значение стандартного отклонения процентной погрешности, меньшее чем пять, или

по меньшей мере, 90% определенных концентраций анализируемых веществ находятся в интервале $\pm 10\%$ процентного отклонения, или

определенные концентрации анализируемых веществ имеют разброс средней процентной погрешности в интервале $\pm 12\%$.

20. Биосенсорная система для определения концентрации анализируемого вещества в образце, содержащая:

тестирующий датчик, имеющий интерфейс образца, имеющий электрическое соединение с резервуаром, сформированным тестирующим датчиком; и

измерительное устройство, имеющее процессор, соединенный с интерфейсом датчика через генератор сигналов, при этом интерфейс датчика имеет электрическое соединение с интерфейсом образца, и процессор имеет электрическое соединение с носителем информации,

при этом процессор выполнен с возможностью выдачи генератору сигналов указания на приложение электрического входного сигнала к интерфейсу датчика,

при этом процессор выполнен с возможностью определения выходного сигнала из интерфейса датчика, соответствующего входному сигналу и концентрации анализируемого вещества в образце,

при этом процессор выполнен с возможностью компенсации, по меньшей мере, 50% суммарной ошибки в выходном сигнале с помощью основной функции,

при этом процессор выполнен с возможностью компенсации, по меньшей мере, 5% оставшейся ошибки в выходном сигнале с помощью первой функции невязки,

при этом процессор выполнен с возможностью определения скомпенсированного выходного сигнала, и

при этом процессор выполнен с возможностью определения концентрации анализируемого вещества в образце по скомпенсированному выходному сигналу.

21. Система по п. 20, в которой измерительное устройство является переносным.

22. Система по п. 20 или 21,

в которой процессор выполнен с возможностью выдачи значений температуры и гематокритного числа основной функции,

при этом основная функция хранится на носителе информации.

23. Система по п. 22, в которой основная функция определена, по меньшей мере, по одному случаю тестирования в регулируемой окружающей среде.

24. Система по п. 20 или 21,

в которой процессор выполнен с возможностью преобразования выходного сигнала в некомпенсированный выходной сигнал с помощью функции преобразования,

включающей в себя, по меньшей мере, одну контрольную корреляцию из носителя информации до определения скомпенсированного выходного сигнала, причем упомянутая контрольная корреляция представляет собой корреляционную связь между известными концентрациями анализируемого вещества в образце и выходным сигналом.

25. Система по п. 20 или 21,

в которой процессор выполнен с возможностью настройки компенсации, обеспечиваемой первой функцией невязки с помощью первого весового коэффициента, при этом первый весовой коэффициент соответствует компенсации, обеспечиваемой основной функцией.

26. Система по п. 25, в которой процессор выполнен с дополнительной возможностью определения скомпенсированного выходного сигнала по выходному сигналу в соответствии со второй функцией невязки, хранящейся на носителе информации.

27. Система по п. 26, в которой процессор выполнен с возможностью настройки компенсации, обеспечиваемой второй функцией невязки, с помощью второго весового коэффициента, при этом второй весовой коэффициент соответствует компенсации, обеспечиваемой первой функцией невязки.

28. Система по п. 20 или 21,

в которой процессор выполнен с возможностью компенсации ошибки в выходном сигнале, возникающей из ошибок условий функционирования, с помощью первой

функции невязки, и при этом первая функция невязки хранится на носителе информации и определена, по меньшей мере, по одному случаю самотестирования.

29. Система по п. 20 или 21,

в которой первая функция невязки определяется до определения концентрации анализируемого вещества в образце посредством способа, содержащего:

выбор множества параметров ошибок в качестве потенциальных элементов в первой функции невязки;

определение первого значения исключения для потенциальных элементов;

применение теста на исключение, соответствующего первому значению исключения, для потенциальных элементов;

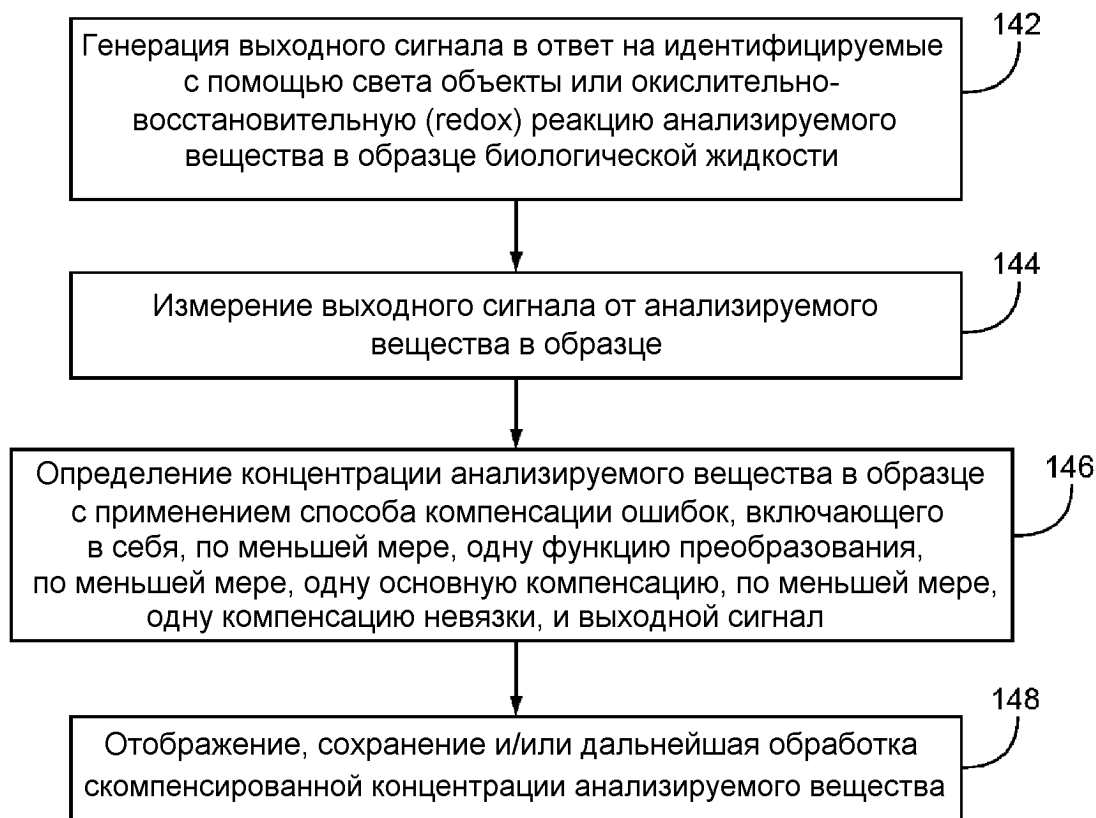
идентификацию одного или более потенциальных элементов для исключения из первой функции невязки; и

исключение одного или более идентифицированных потенциальных элементов из первой функции невязки.

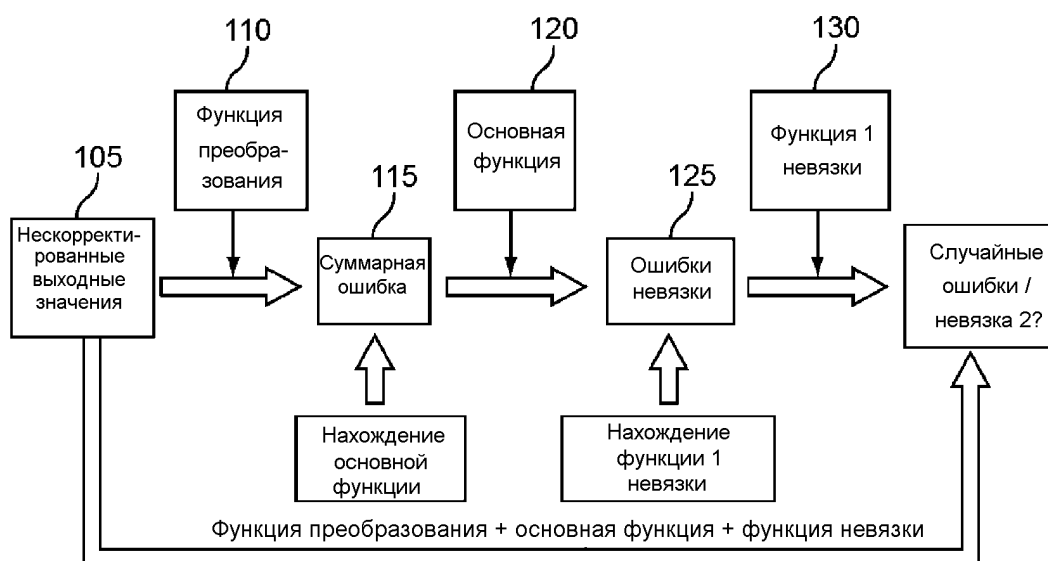
30. Система по п. 20 или 21,

в которой процессор выполнен с возможностью определения, наполнялся ли резервуар образцом более одного раза, до определения выходного сигнала по выходу с интерфейса образца, и

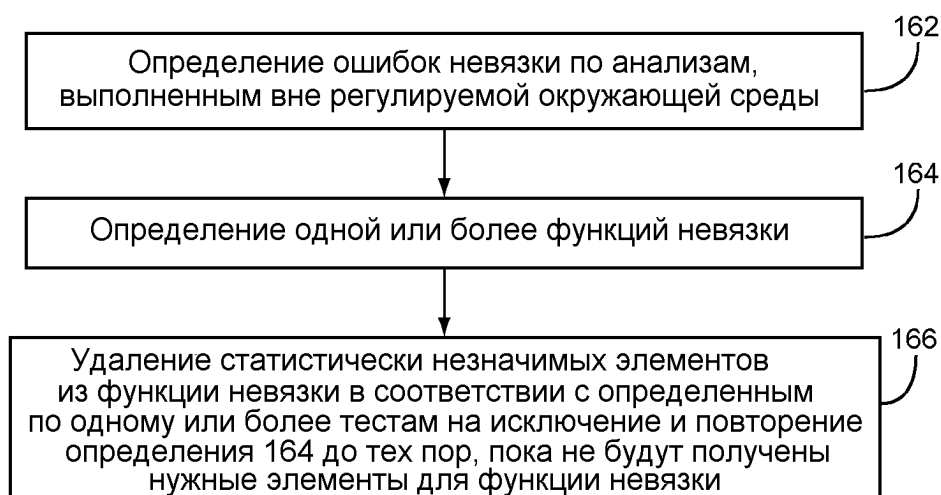
при этом, если процессор выполнен с возможностью определения, что резервуар наполнялся образцом более одного раза до определения выходного сигнала по выходу с интерфейса образца, то процессор выполнен с возможностью компенсации, по меньшей мере, 50% суммарной ошибки в выходном сигнале с помощью основной функции, и процессор выполнен с возможностью компенсации, по меньшей мере, 5% оставшейся ошибки в выходном сигнале с помощью другой первой функции невязки.



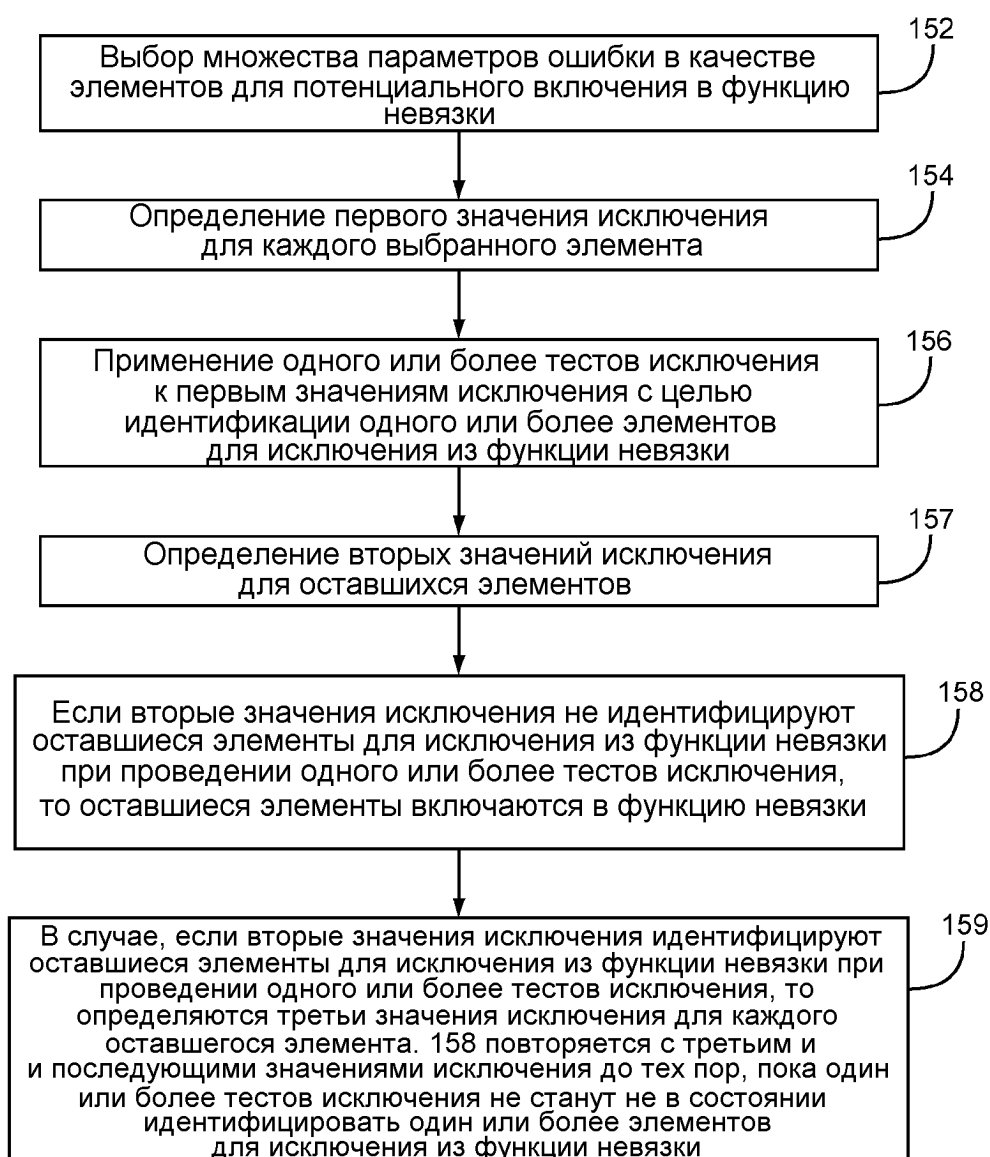
ФИГ. 1А



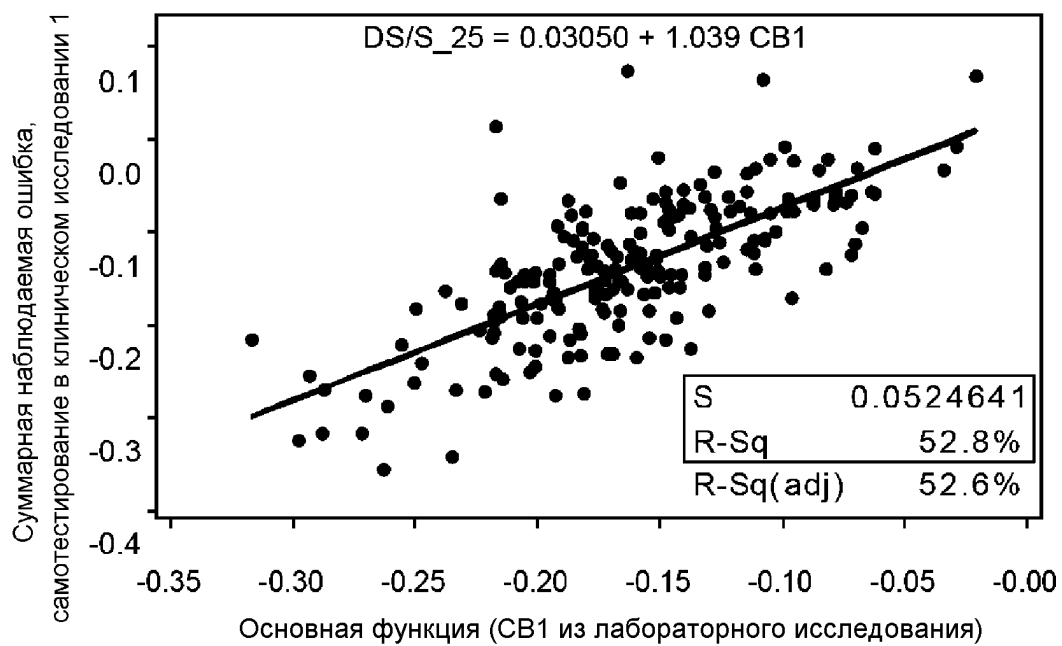
ФИГ. 1В



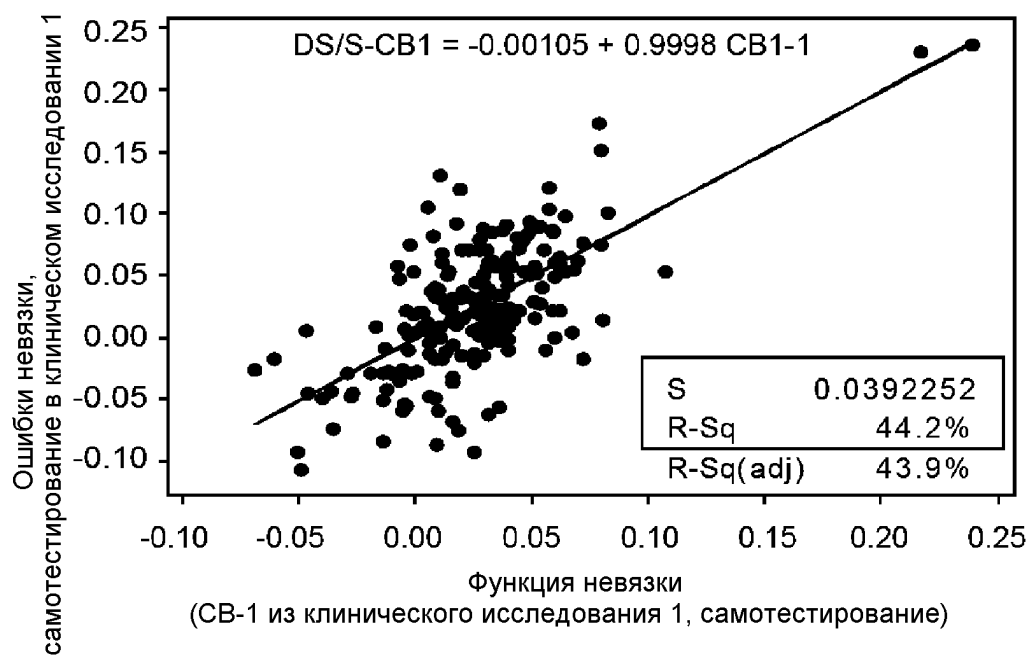
ФИГ. 1С



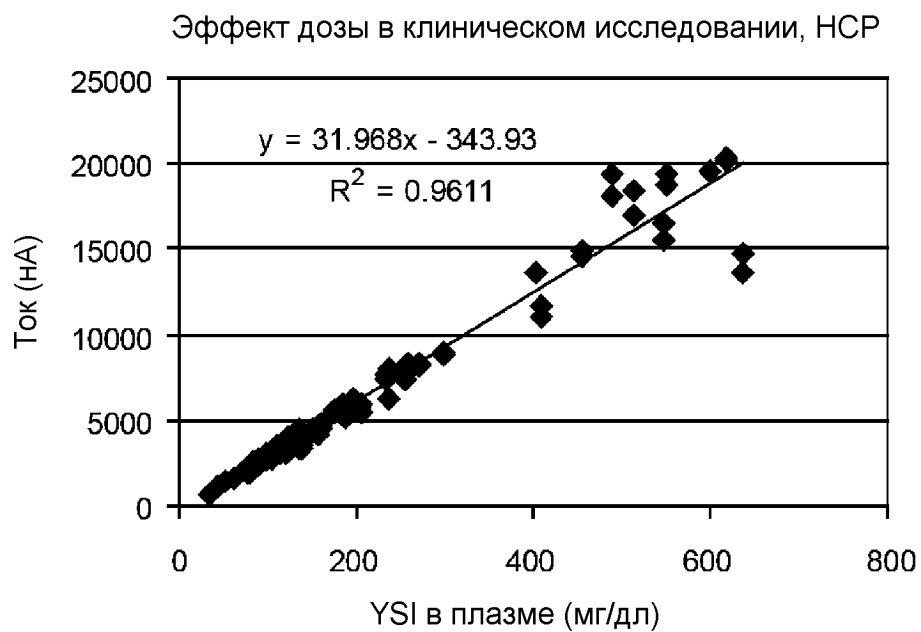
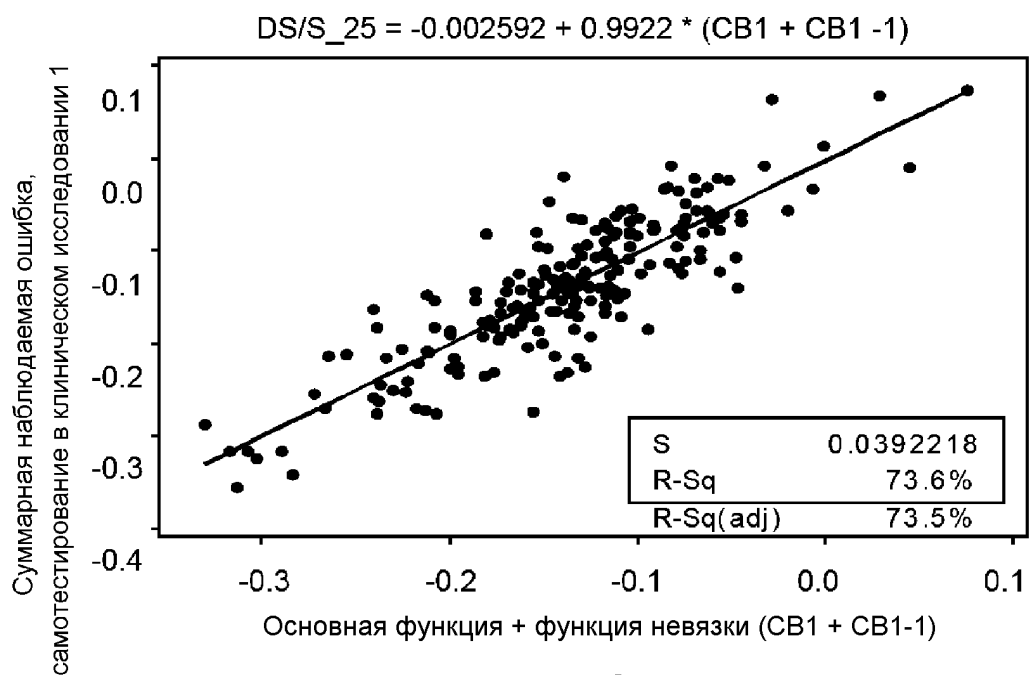
ФИГ. 1D



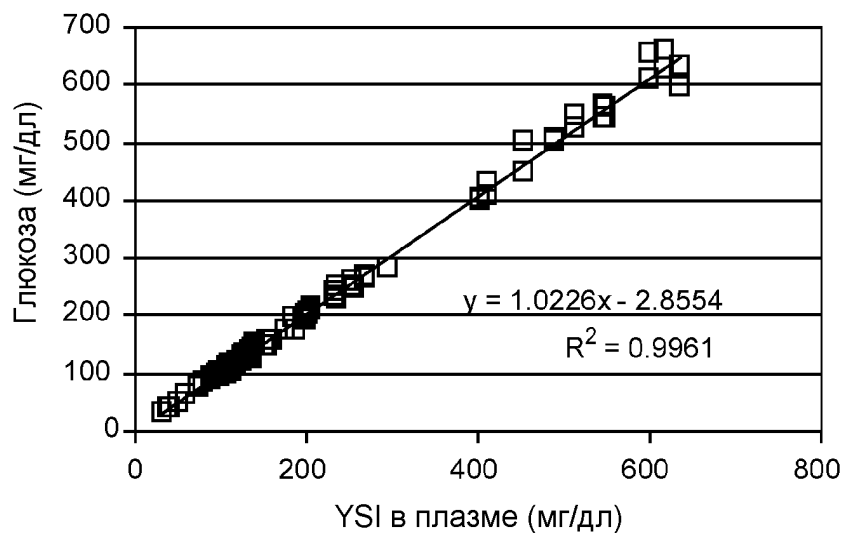
ФИГ. 2А



ФИГ. 2В

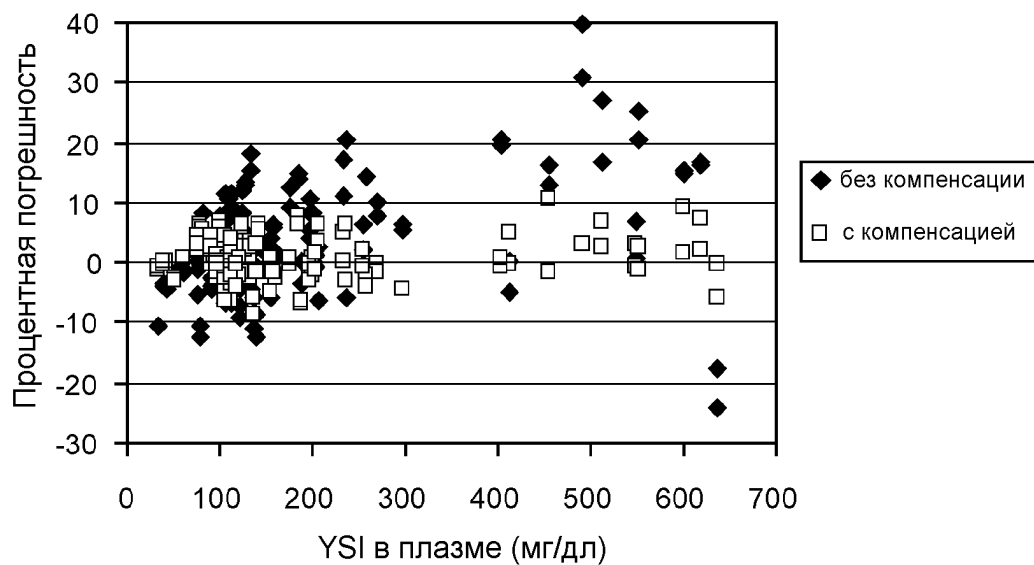


Корреляция после компенсации

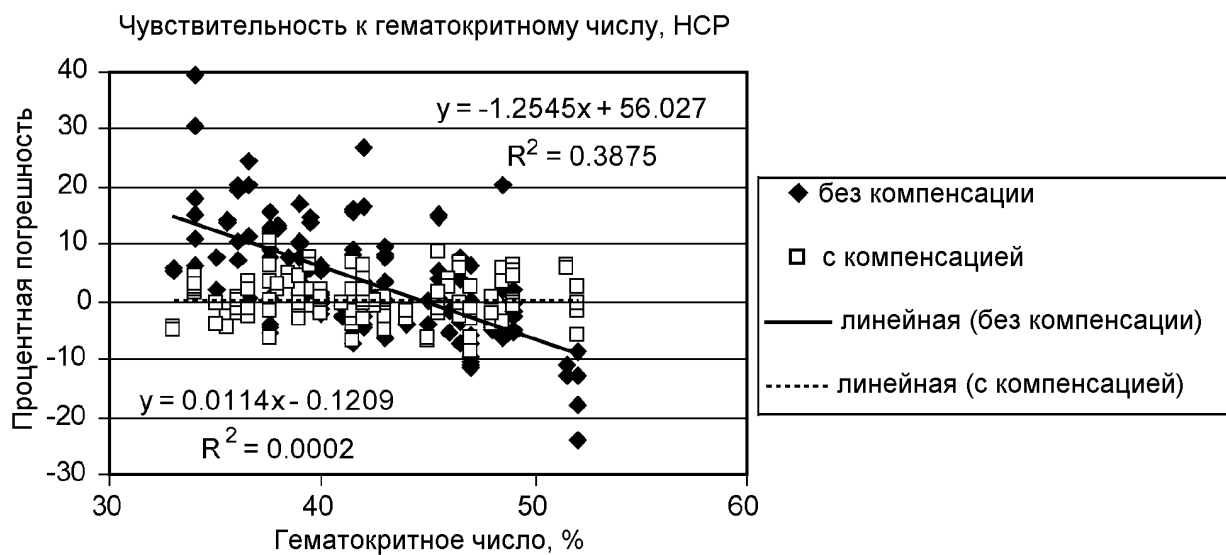


ФИГ. 3В

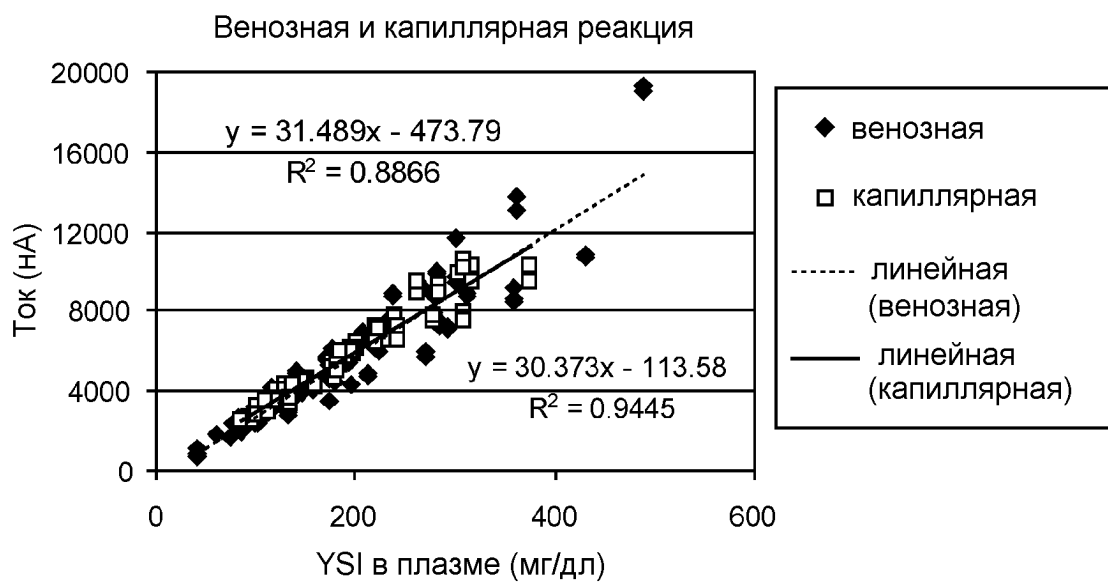
Процентная погрешность
в клиническом исследовании, НСР



ФИГ. 3С

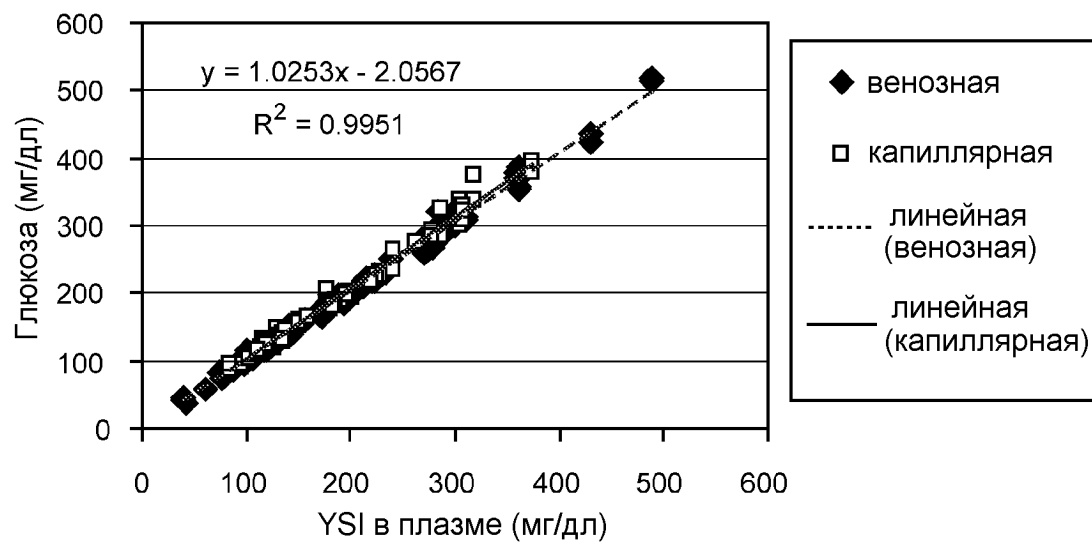


ФИГ. 3D

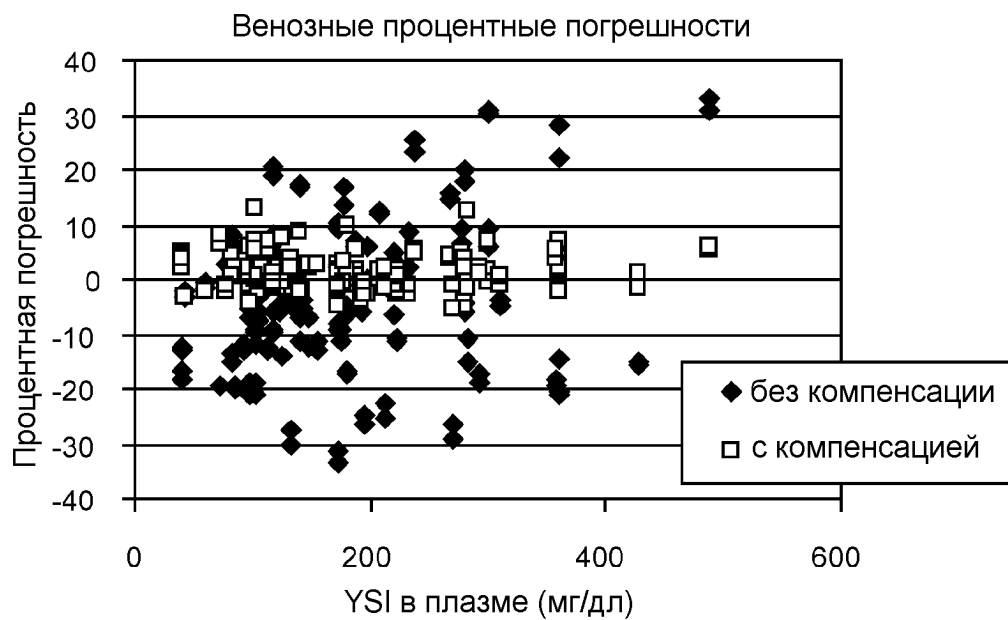


ФИГ. 4А

Сравнение венозной и капиллярной реакции

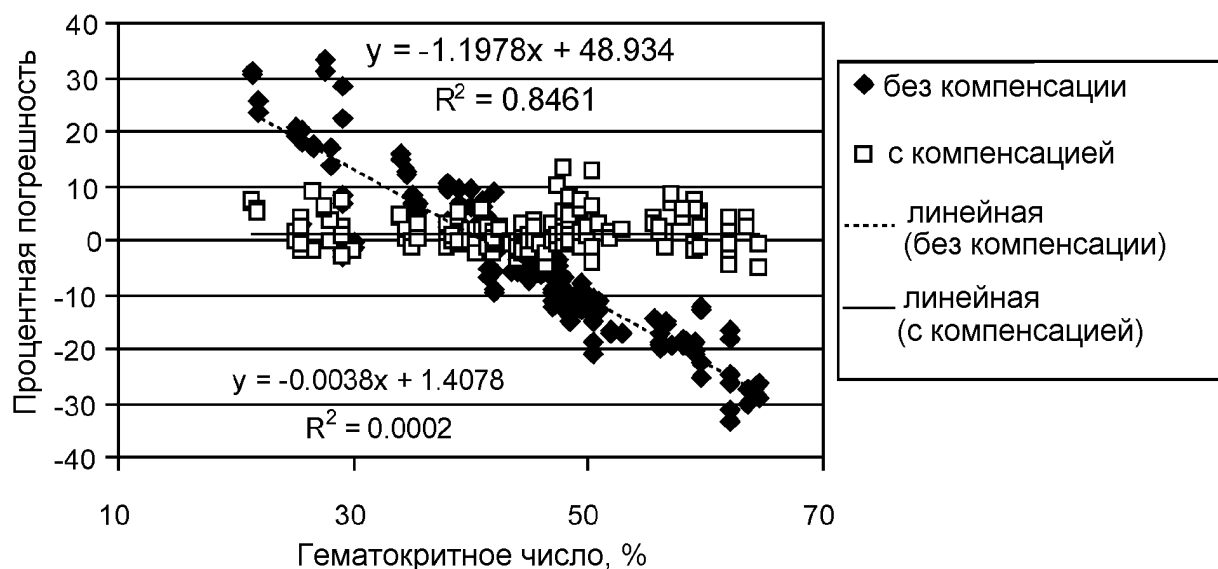


ФИГ. 4В

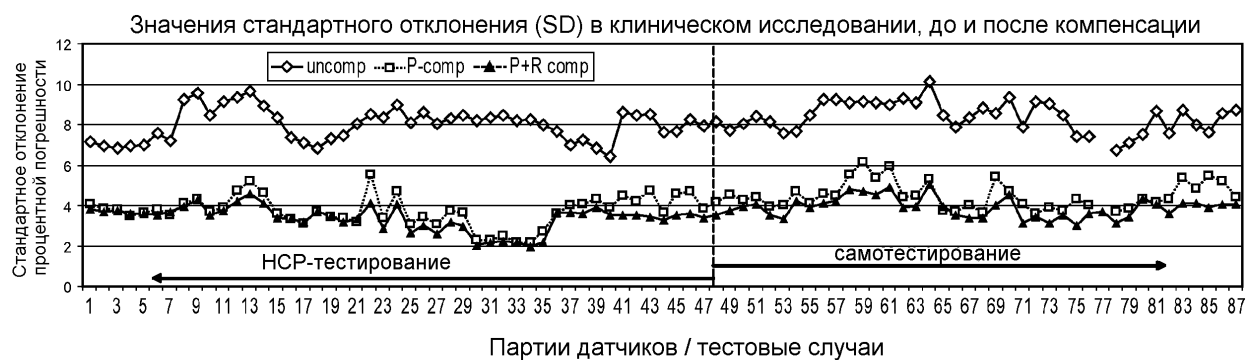


ФИГ. 4С

Венозная чувствительность к гематокритному числу

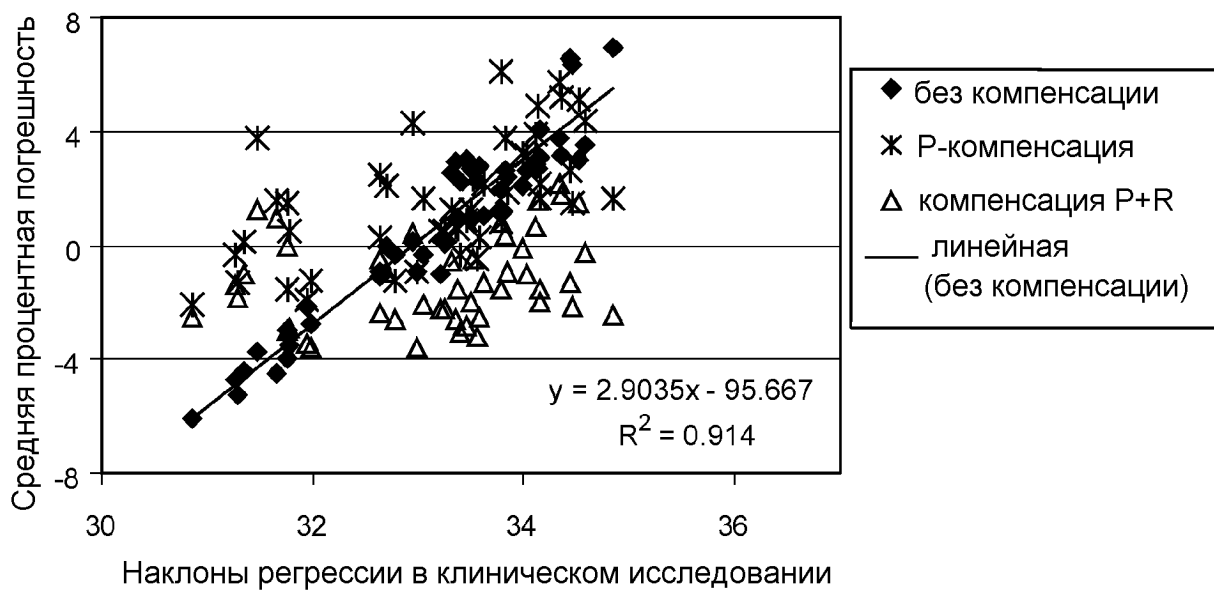


ФИГ. 4D

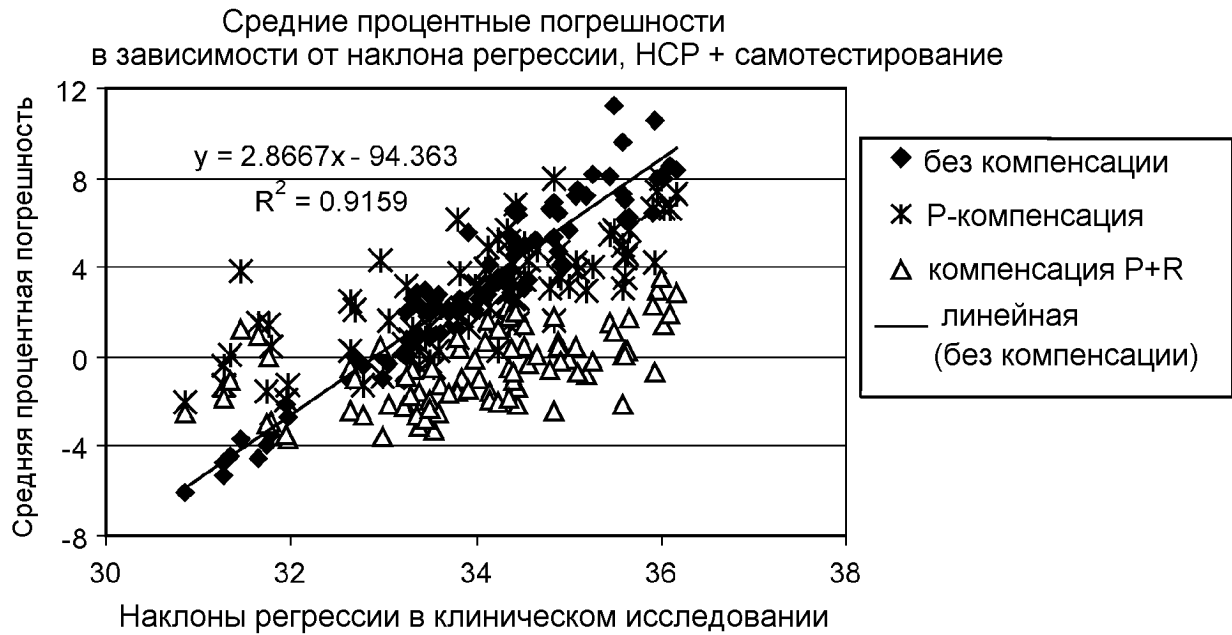


ФИГ. 5A

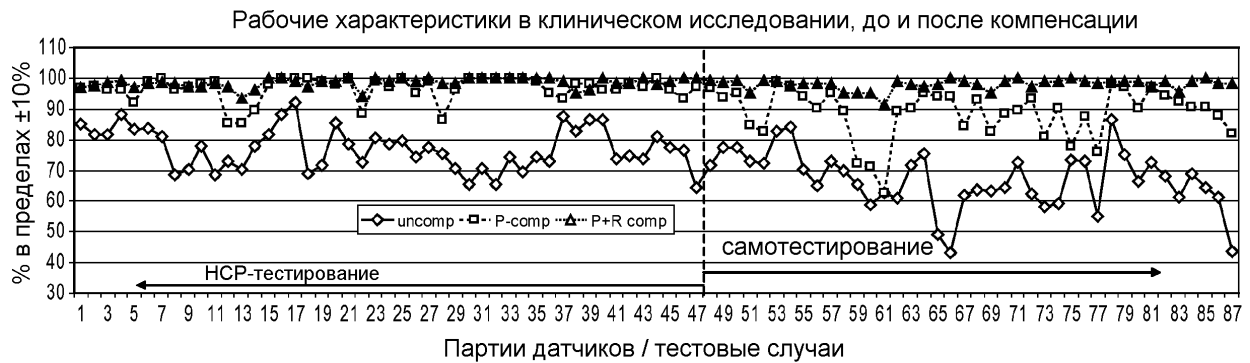
Средние процентные погрешности в зависимости от наклона регрессии, HCP



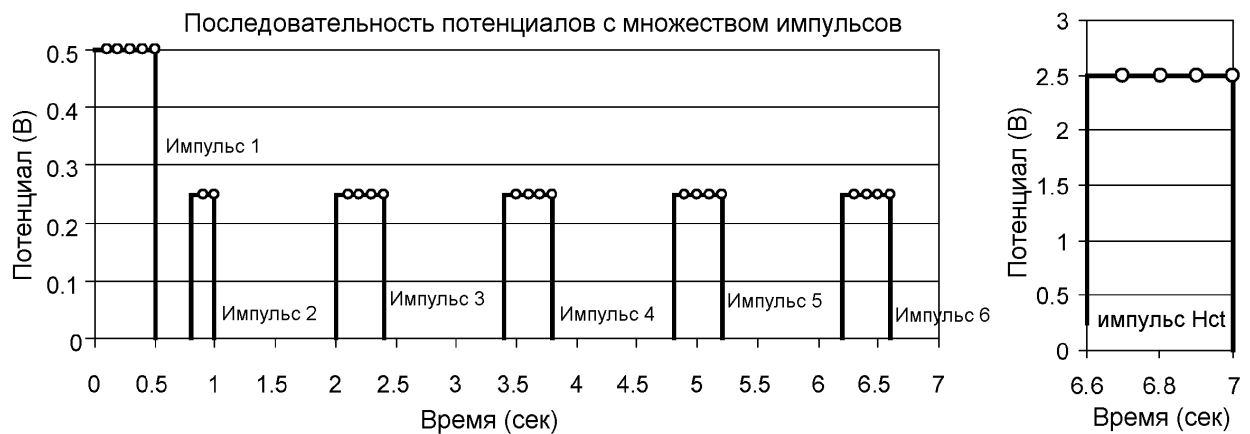
ФИГ. 5B



ФИГ. 5C



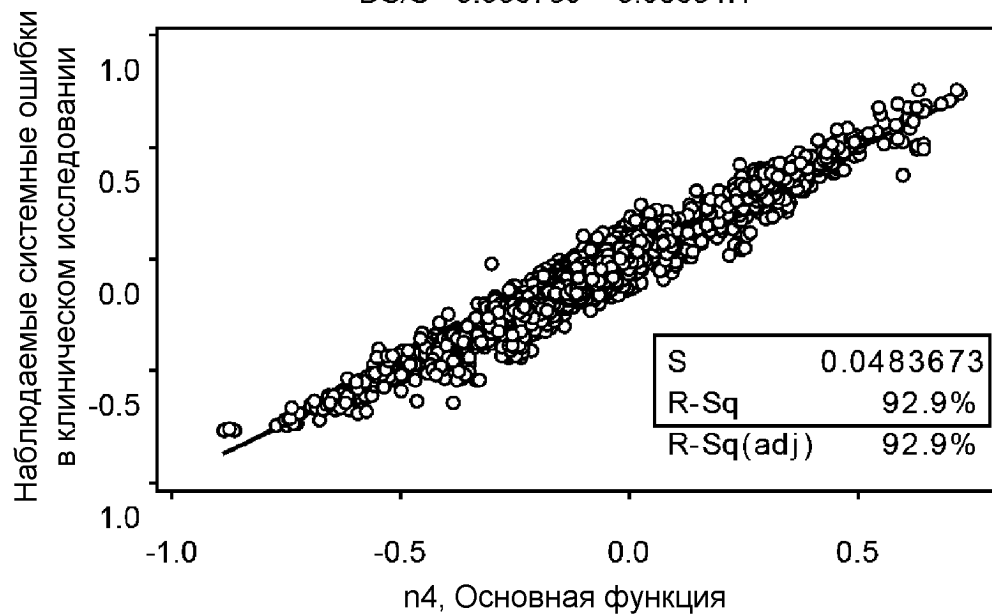
ФИГ. 5D



ФИГ. 6A

График подобранной линии

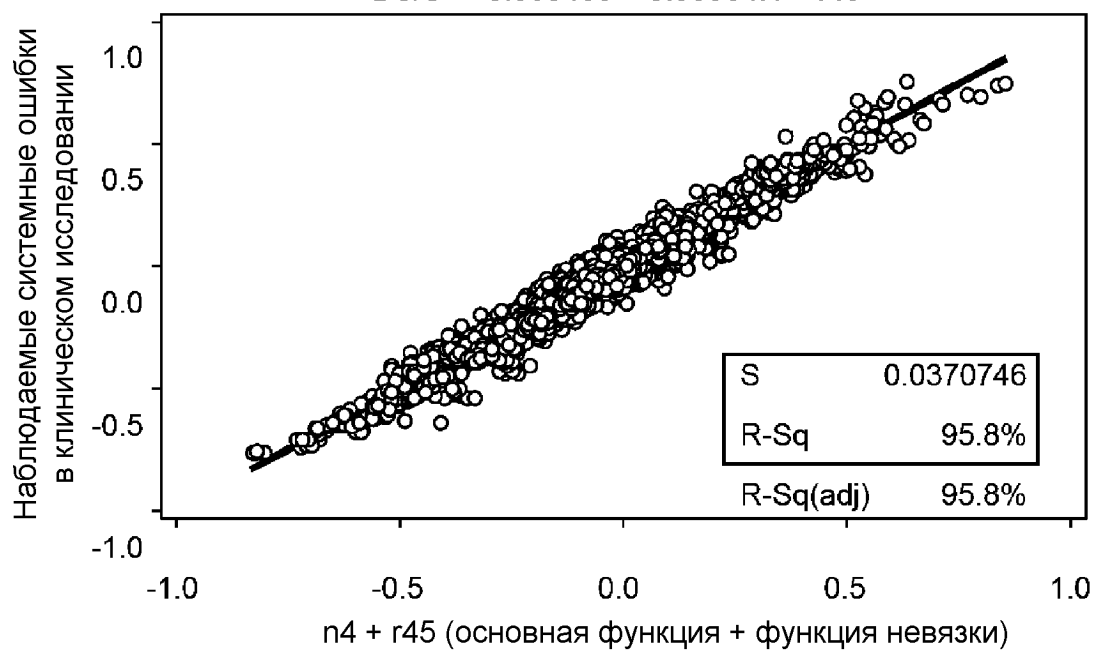
$$DS/S = 0.006739 + 0.9865 n_4$$



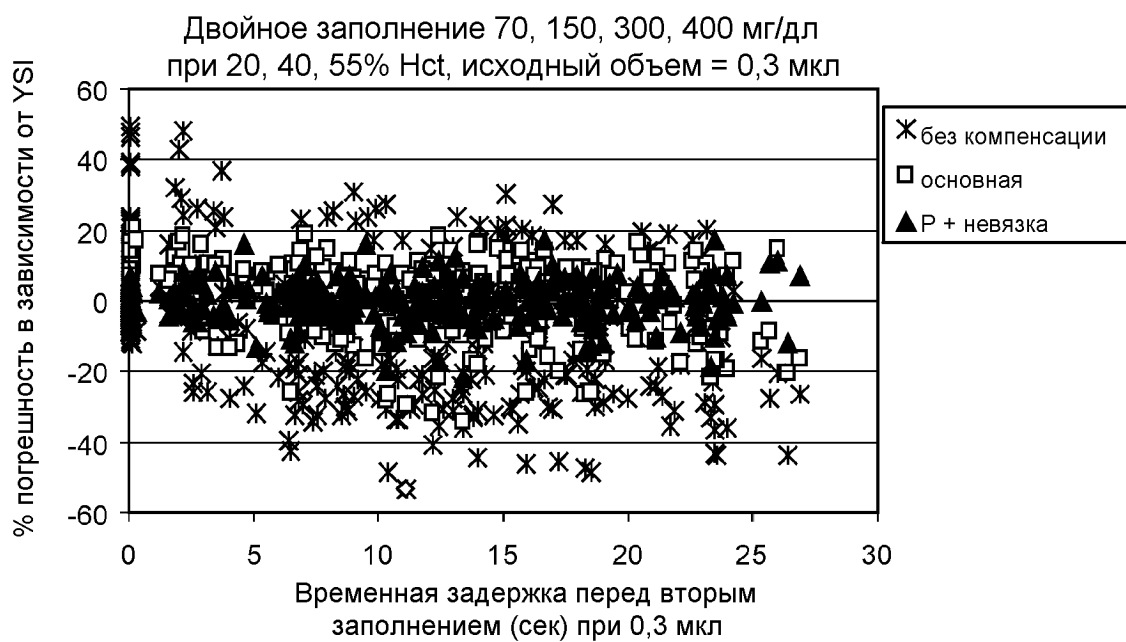
ФИГ. 6В

График подобранной линии

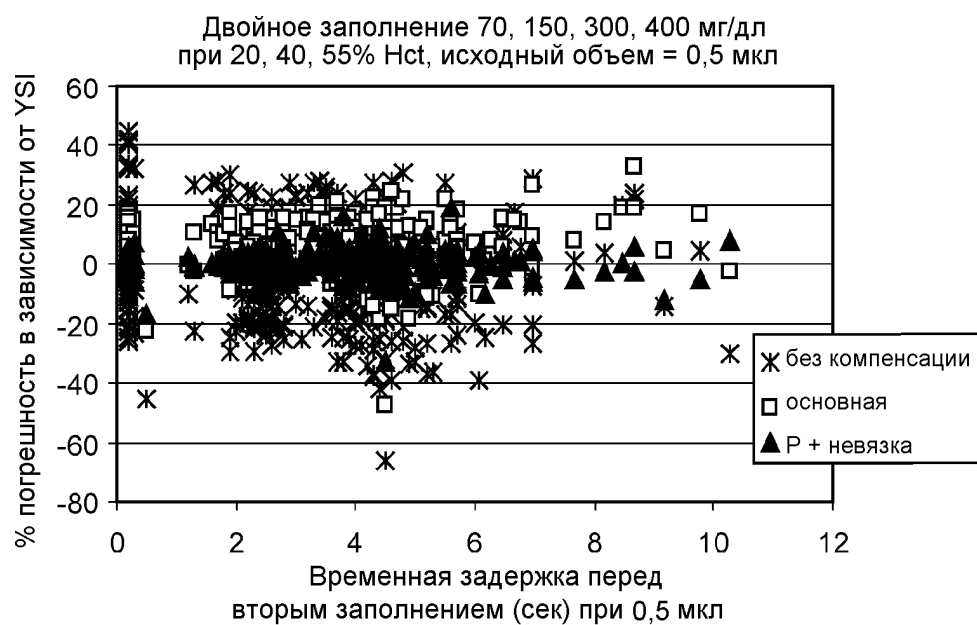
$$DS/S = -0.000439 + 0.9996 n_4 + r_{45}$$



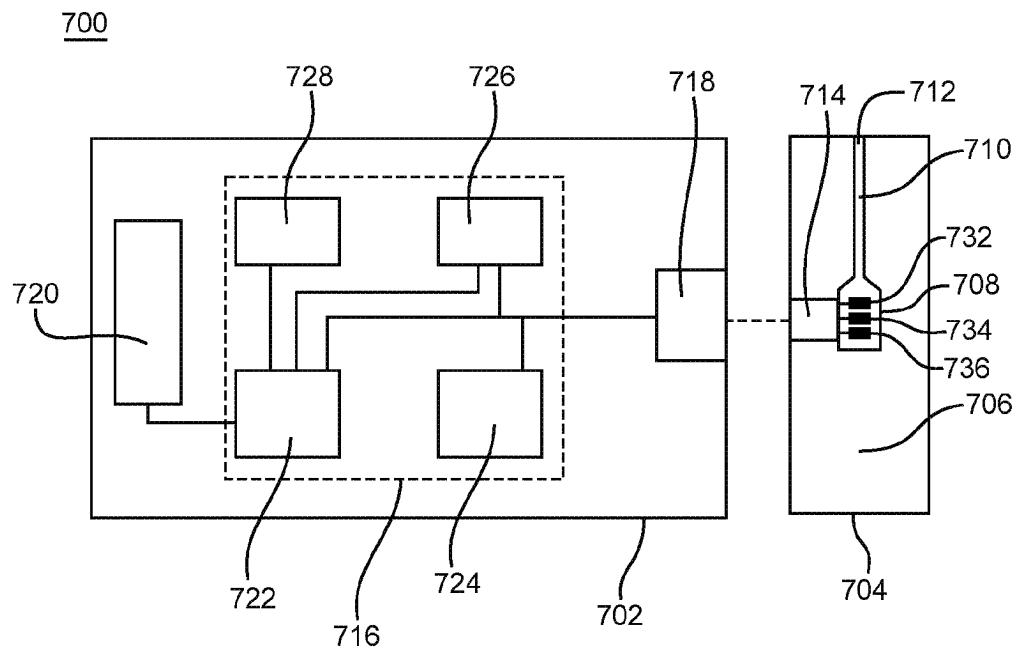
ФИГ. 6С



ФИГ. 6D



ФИГ. 6Е



ФИГ. 7А