



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2017년11월20일
(11) 등록번호 10-1789893
(24) 등록일자 2017년10월18일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
G01N 21/27 (2006.01) G01N 21/77 (2006.01)
G01N 21/84 (2006.01)
(52) CPC특허분류
G01N 21/274 (2013.01)
G01N 21/77 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2015-7016553
(22) 출원일자(국제) 2013년12월19일
심사청구일자 2015년06월19일
(85) 번역문제출일자 2015년06월19일
(65) 공개번호 10-2015-0090152
(43) 공개일자 2015년08월05일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2013/077348
(87) 국제공개번호 WO 2014/096174
국제공개일자 2014년06월26일
(30) 우선권주장
12198445.4 2012년12월20일
유럽특허청(EPO)(EP)
(56) 선행기술조사문헌
US05420042 A*
JP5123314 B2
JP2005537891 A
W02011131490 A2
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
에프. 호프만-라 로슈 아게
스위스 체하-4070 바젤 그렌짜체스트라쎄 124
(72) 발명자
아이그너 지몬
독일 69124 하이델베르크 콘라드가쎄 7/1
햄니티우스 가브리엘레
독일 68199 만하임 탄해우저링 73
(74) 대리인
(뒷면에 계속)
특허법인코리아나

전체 청구항 수 : 총 54 항

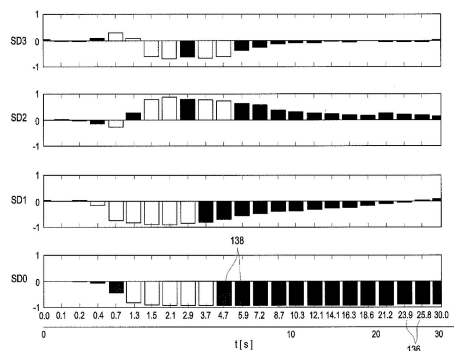
심사관 : 조병주

(54) 발명의 명칭 의학적 측정 곡선들을 평가하기 위한 방법

(57) 요약

체액의 샘플에서 분석물을 검출하기 위한 방법은, a) 적어도 하나의 광학적 측정 곡선을 제공하는 단계로서, 광학적 측정 곡선은 적어도 하나의 테스트 물질 및 체액의 샘플의 검출 반응의 진행을 표시하는 적어도 하나의 측정 값의 시간 전개를 모니터링함으로써 기록된 복수의 측정 값들을 포함하고, 광학적 측정 곡선에 포함된 측정 (뒷면에 계속)

대표도



값들은 상이한 시점들 (136) 에서 획득되고, 검출 반응은 상태 변수들의 세트에 의해 영향을 받는 것으로 알려져 있고, 각각의 상태 변수는 체액의 샘플의 상태 및 검출 반응의 조건 중의 적어도 하나를 특징화하는, 상기 적어도 하나의 광학적 측정 곡선을 제공하는 단계; b) 적어도 2 개의 상이한 평가 규칙들의 세트를 제공하는 단계로서, 각각의 평가 규칙은 광학적 측정 곡선으로부터 특징 값 (138) 을 유도함으로써, 광학적 측정 곡선으로부터 특징 값들의 세트 $X=\{X_i\}_{i=1\cdots N}$ 를 유도하도록 구성되고, 특징 값들 (138) 의 세트는 평가 규칙들의 세트로부터 적어도 하나의 제 1 평가 규칙을 이용함으로써 광학적 측정 곡선으로부터 유도되는 적어도 하나의 제 1 특징 값 (138) 과, 평가 규칙들의 세트로부터 적어도 하나의 제 2 평가 규칙을 이용함으로써 광학적 측정 곡선으로부터 유도되는 적어도 하나의 제 2 특징 값 (138) 을 포함하고, 제 2 평가 규칙은 제 1 평가 규칙과 상이한, 상기 적어도 2 개의 상이한 평가 규칙들의 세트를 제공하는 단계; c) 적어도 하나의 미리 결정된 다변량 평가 알고리즘을 이용함으로써 적어도 하나의 제 1 특징 값 (138) 및 적어도 하나의 제 2 특징 값 (138) 의 적어도 하나의 다변량 분석을 수행하는 단계로서, 다변량 평가 알고리즘은 적어도 2 개의 변수들로부터 적어도 하나의 결과를 유도하도록 구성된 알고리즘이고, 적어도 하나의 제 1 특징 값 (138) 및 적어도 하나의 제 2 특징 값 (138) 은 적어도 2 개의 변수들로서 이용됨으로써, 상태 변수들의 적어도 하나의 타겟 변수 Y 에 대한 적어도 하나의 추정 값을 유도하는, 상기 적어도 하나의 다변량 분석을 수행하는 단계; d) 적어도 하나의 타겟 변수 Y 를 이용함으로써 적어도 하나의 분석물의 농도를 결정하는 단계를 포함한다.

(52) CPC특허분류

G01N 21/8483 (2013.01)

G01N 2201/129 (2013.01)

(72) 발명자

호른 카리나

독일 68647 비블리스 프랑켄슈트라세 5

림부르크 베른트

독일 55270 죄르겐로호 임 켈츠탈 18아

오텐슈타인 티모

독일 69115 하이텔베르크 블루멘슈트라세 44

페트리히 볼프강

독일 76669 바트 윈보른 다임러슈트라세 10

플롬 마르쿠스

독일 55126 마인츠 암 켈텐라거 10

링게만 크리스티안

독일 68165 만하임 리하르트-바그너-슈트라세 44

제어 마르쿠스

스위스 체하-6300 추크 호프슈트라세 51

명세서

청구범위

청구항 1

체액의 샘플에서 분석물을 검출하기 위한 방법으로서,

- a) 적어도 하나의 광학적 측정 곡선을 제공하는 단계로서, 상기 광학적 측정 곡선은 적어도 하나의 테스트 물질 및 테스트 체액의 샘플의 검출 반응의 진행을 표시하는 적어도 하나의 측정 값의 시간 전개를 모니터링함으로써 기록된 복수의 측정 값들을 포함하고, 상기 광학적 측정 곡선에 포함된 상기 측정 값들은 상이한 시점들 (136) 에서 획득되고, 상기 검출 반응은 상태 변수들의 세트에 의해 영향을 받는 것으로 알려져 있고, 각각의 상태 변수는 상기 체액의 상기 샘플의 상태 및 상기 검출 반응의 조건 중의 적어도 하나를 특징화하는, 상기 적어도 하나의 광학적 측정 곡선을 제공하는 단계;
- b) 적어도 2 개의 상이한 평가 규칙들의 세트를 제공하는 단계로서, 각각의 평가 규칙은 상기 광학적 측정 곡선으로부터 특징 값 (138) 을 유도함으로써, 상기 광학적 측정 곡선으로부터 특징 값들의 세트 $X=\{X_i\}_{i=1\cdots N}$ 를 유도하도록 구성되고, 특징 값들 (138) 의 상기 세트는 상기 평가 규칙들의 세트로부터의 적어도 하나의 제 1 평가 규칙을 이용함으로써 상기 광학적 측정 곡선으로부터 유도되는 적어도 하나의 제 1 특징 값 (138) 과, 상기 평가 규칙들의 세트로부터의 적어도 하나의 제 2 평가 규칙을 이용함으로써 상기 광학적 측정 곡선으로부터 유도되는 적어도 하나의 제 2 특징 값 (138) 을 포함하고, 상기 제 2 평가 규칙은 상기 제 1 평가 규칙과 상이한, 상기 적어도 2 개의 상이한 평가 규칙들의 세트를 제공하는 단계;
- c) 적어도 하나의 미리 결정된 다변량 평가 알고리즘을 이용함으로써 상기 적어도 하나의 제 1 특징 값 (138) 및 상기 적어도 하나의 제 2 특징 값 (138) 의 적어도 하나의 다변량 분석을 수행하는 단계로서, 상기 다변량 평가 알고리즘은 적어도 2 개의 변수들로부터 적어도 하나의 결과를 유도하도록 구성된 알고리즘이고, 상기 적어도 하나의 제 1 특징 값 (138) 및 상기 적어도 하나의 제 2 특징 값 (138) 은 상기 적어도 2 개의 변수들로서 이용됨으로써, 상기 상태 변수들의 적어도 하나의 타겟 변수 Y 에 대한 적어도 하나의 추정 값을 유도하는, 상기 적어도 하나의 다변량 분석을 수행하는 단계;
- d) 상기 적어도 하나의 타겟 변수 Y 를 이용함으로써 상기 적어도 하나의 분석물의 농도를 결정하는 단계를 포함하는, 체액의 샘플에서 분석물을 검출하기 위한 방법.

청구항 2

제 1 항에 있어서,

상기 상태 변수들은 상기 체액의 상기 샘플의 조성; 상기 체액의 상기 샘플의 적어도 하나의 미립자 성분의 함량; 상기 체액의 상기 샘플의 온도; 상기 체액의 상기 샘플을 둘러싸는 주변 대기의 습도; 상기 테스트 물질의 보관 시간; 간섭 물질; 상기 샘플의 기증자의 약학적 치료에 의해 야기된 상기 샘플의 어떤 속성들 또는 상기 샘플의 변경들로 구성되는 그룹으로부터 선택되는, 체액의 샘플에서 분석물을 검출하기 위한 방법.

청구항 3

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서,

상기 제 1 평가 규칙은 시간 변환에 의해 상기 제 2 평가 규칙으로 변환되지 않는, 체액의 샘플에서 분석물을 검출하기 위한 방법.

청구항 4

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서,

상기 제 2 평가 규칙의 알고리즘은 상기 제 2 평가 규칙의 상기 알고리즘에 관련된 적어도 하나의 계수; 적어도 하나의 파라미터; 적어도 하나의 컴포넌트의 적어도 하나에서 상기 제 1 평가 규칙의 알고리즘과 상이한, 체액의 샘플에서 분석물을 검출하기 위한 방법.

청구항 5

제 4 항에 있어서,

상기 제 1 평가 규칙의 상기 알고리즘은 시점에 있어서 상기 제 2 평가 규칙의 상기 알고리즘과 상이한, 체액의 샘플에서 분석물을 검출하기 위한 방법.

청구항 6

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서,

제 3 평가 규칙이 제공되고, 단계 c) 에서, 상기 적어도 하나의 제 1 특징 값은 상기 제 1 평가 규칙으로부터 유도되고, 상기 다변량 평가 알고리즘에서는, 상기 제 2 평가 규칙 또는 상기 제 3 평가 규칙이 상기 적어도 하나의 제 1 특징 값에 따라 이용되는, 체액의 샘플에서 분석물을 검출하기 위한 방법.

청구항 7

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서,

상기 제 1 특징 값 (138) 은 상기 광학적 측정 곡선의 제 1 시간 간격을 이용함으로써 결정되고, 상기 제 2 특징 값 (138) 은 상기 광학적 측정 곡선의 제 2 시간 간격을 이용함으로써 결정되고, 상기 광학적 측정 곡선의 상기 제 1 시간 간격은 상기 광학적 측정 곡선의 상기 제 2 시간 간격과 상이한, 체액의 샘플에서 분석물을 검출하기 위한 방법.

청구항 8

제 7 항에 있어서,

상기 타겟 값은 상기 적어도 하나의 분석물의 상기 농도와 상이한, 체액의 샘플에서 분석물을 검출하기 위한 방법.

청구항 9

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서,

상기 적어도 2 개의 평가 규칙들은 상기 광학적 측정 곡선의 적어도 2 개의 미분들로부터 상기 특징 값들 (138) 을 유도하도록 구성되는, 체액의 샘플에서 분석물을 검출하기 위한 방법.

청구항 10

제 9 항에 있어서,

상기 적어도 2 개의 미분들은 상이한 차수의 적어도 2 개의 미분들을 포함하는 미분들인, 체액의 샘플에서 분석물을 검출하기 위한 방법.

청구항 11

제 9 항에 있어서,

상기 미분들은 적어도 하나의 필터링 알고리즘을 이용함으로써 생성되는, 체액의 샘플에서 분석물을 검출하기 위한 방법.

청구항 12

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서,

특징 값들 (138) 의 상기 세트는 2 내지 20 개의 특징 값들 (138) 을 포함하는, 체액의 샘플에서 분석물을 검출하기 위한 방법.

청구항 13

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서,

상기 타겟 변수 Y 는 상기 체액의 상기 샘플에서 상기 적어도 하나의 분석물의 상기 농도를 포함하는, 체액의 샘플에서 분석물을 검출하기 위한 방법.

청구항 14

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서,

단계 d) 에서는, 상기 적어도 하나의 타겟 변수 Y 에 추가하여, 적어도 하나의 전기화학적 측정 값이 상기 분석물의 상기 농도를 결정하기 위하여 이용되고, 상기 전기화학적 측정 값은 적어도 하나의 전기화학적 측정을 이용함으로써 결정되는, 체액의 샘플에서 분석물을 검출하기 위한 방법.

청구항 15

제 14 항에 있어서,

상기 전기화학적 측정 값을 이용함으로써, 상기 체액의 상기 샘플에서의 상기 적어도 하나의 분석물의 상기 농도의 근사화된 값이 결정되고, 상기 타겟 값 Y 는 상기 근사화된 값을 정정하기 위하여 이용되는, 체액의 샘플에서 분석물을 검출하기 위한 방법.

청구항 16

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서,

상기 미리 결정된 다변량 평가 알고리즘은 하기로부터 선택된 적어도 하나의 다항식 알고리즘을 포함하고:

$$Y = A \cdot X, (1)$$

$$Y = X^T \cdot A \cdot X (2)$$

및

$$Y = X^T \cdot (X^T \cdot A \cdot X), (3).$$

A 는 1 차원, 2 차원 또는 3 차원 평가 텐서 (evaluation tensor) 인, 체액의 샘플에서 분석물을 검출하기 위한 방법.

청구항 17

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서,

상기 미리 결정된 다변량 평가 알고리즘은 하기로부터 선택된 적어도 하나의 알고리즘을 포함하고:

$$Y = \sum_i a_i \cdot X_i, (4)$$

$$Y = \sum_i a_i \cdot X_i + \sum_{i,j} a_{ij} \cdot X_i \cdot X_j, (5)$$

$$Y = \sum_i a_i \cdot X_i + \sum_{i,j} a_{ij} \cdot X_i \cdot X_j + \sum_{i,j,k} a_{ijk} \cdot X_i \cdot X_j \cdot X_k (6) ,$$

a_i , a_{ij} , a_{ijk} 는 미리 결정된 계수들이고, i , j 및 k 는 1 로부터 N 까지의 상호 독립적인 정수들인, 체액의 샘플에서 분석물을 검출하기 위한 방법.

청구항 18

제 17 항에 있어서,

적어도 하나의 교정 단계를 더 포함하고, 상기 교정 단계에서는, 각각의 알려진 타겟 변수들 Y 를 갖는 복수의 교정 유체들의 측정 곡선들을 획득함으로써, 복수의 교정 측정 곡선들이 생성되고, 상기 특징 값들 (138) 은 각각의 교정 측정 곡선에 대해 결정되고, 수식들 (4) 내지 (6) 중의 하나 이상의 수식들의 계수들을 포함하는 수식의 계 (equation system) 가 구해짐으로써, 상기 계수들에 대한 수치 값들을 결정하는, 체액의 샘플에서 분석

물을 검출하기 위한 방법.

청구항 19

제 18 항에 있어서,

단계 b) 에서, 상기 평가 규칙들은 상기 특징 값들 (138) 이 선형적으로 독립적임으로써, 상기 계수들의 상기 수치 값들에 대한 고유해들을 생성하도록 구성되는, 체액의 샘플에서 분석물을 검출하기 위한 방법.

청구항 20

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서,

상기 적어도 하나의 다변량 평가 알고리즘은 부분 최소 제곱 회귀 알고리즘 (partial least squares regression algorithm; PLSR); 주성분 회귀 알고리즘 (principal component regression algorithm; PCR); 지원 벡터 머신 알고리즘 (support vector machine algorithm; SVM); 인공 신경망 알고리즘 (artificial neuronal network algorithm; ANN) 으로 구성되는 그룹으로부터 선택된 적어도 하나의 알고리즘을 포함하는, 체액의 샘플에서 분석물을 검출하기 위한 방법.

청구항 21

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서,

상기 적어도 하나의 다변량 평가 알고리즘은 적어도 하나의 판정 트리 (154, 164) 를 포함하는 함수를 포함하고, 상기 판정 트리 (154, 164) 는 미리 결정된 조건이 충족될 수도 있는지 여부의 평가에 기초하여 적어도 2 개의 대안적인 절차들로부터 하나를 선택하는 것을 허용하는 적어도 하나의 판정 가지를 포함하는, 체액의 샘플에서 분석물을 검출하기 위한 방법.

청구항 22

제 21 항에 있어서,

상기 판정 가지는 특정한 파라미터 하에서, 특정한 파라미터 세트로, 또는 특정한 파라미터 범위 내에서 특정한 절차를 수행하는 것 또는 수행하지 않는 것 사이의 판정을 제공하고, 상기 특정한 파라미터는 상기 특징 값 (138) 을 포함하는, 체액의 샘플에서 분석물을 검출하기 위한 방법.

청구항 23

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서,

상기 체액은 혈액, 간질액, 소변, 혈장, 혈청 및 타액으로 구성되는 그룹으로부터 선택되는, 체액의 샘플에서 분석물을 검출하기 위한 방법.

청구항 24

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서,

상기 검출 반응의 상기 진행을 표시하는 상기 적어도 하나의 측정 값의 상기 시간 전개의 상기 모니터링은 상기 검출 반응에 영향을 주지 않으면서 상기 검출 반응의 무충격 (impact-free) 모니터링이 되도록 구성되는, 체액의 샘플에서 분석물을 검출하기 위한 방법.

청구항 25

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서,

상기 2 개의 상이한 평가 규칙들 중의 적어도 하나는:

- 미리 결정된 시점에서 상기 광학적 측정 곡선의 특정한 측정 값 또는 상기 광학적 측정 곡선의 미분을 상기 특징 값 (138) 으로서 이용하는 것;
- 미리 결정된 시간의 주기 동안에 상기 광학적 측정 곡선의 평균 값 또는 상기 광학적 측정 곡선의 미분을 상기 특징 값 (138) 으로서 이용하는 것;

- c. 상기 광학적 측정 곡선 또는 상기 광학적 측정 곡선의 미분의 특징 시점을 상기 특징 값 (138) 으로서 이용하는 것;
- d. 상기 광학적 측정 곡선 또는 상기 광학적 측정 곡선의 미분의 특징 파라미터를 상기 특징 값 (138) 으로서 이용하는 것;
- e. 적어도 하나의 피팅 프로세스 (fitting process) 에 의해 유도된 피팅 파라미터 (fit parameter) 를 상기 특징 값 (138) 으로서 이용하고, 상기 피팅 프로세스는 상기 광학적 측정 곡선 또는 상기 광학적 측정 곡선의 미분의 적어도 섹션 (section) 으로의 적어도 하나의 미리 결정된 피팅 곡선의 피팅을 암시하는 것; 및
- f. 상기 광학적 측정 곡선의 상이한 차수의 적어도 2 개의 미분들의 위상 도표 (phase plot) 로부터 유도된 적어도 하나의 값을 상기 특징 값 (138) 으로서 이용하고, 상기 위상 도표는 적어도 하나의 위상 공간 곡선을 포함하는 것으로 구성되는 그룹으로부터 선택되는, 체액의 샘플에서 분석물을 검출하기 위한 방법.

청구항 26

제 25 항에 있어서,

상기 그룹 a 내지 f 의 상이한 멤버들로부터 선택된 적어도 2 개의 상이한 평가 규칙들이 선택되는, 체액의 샘플에서 분석물을 검출하기 위한 방법.

청구항 27

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서,

단계 b) 는 상기 평가 규칙들의 세트를 생성하는 것을 포함하고, 상기 평가 규칙들의 세트의 생성은 다음의 하위-단계들:

- b1) 학습 체액들의 학습 세트를 이용함으로써, 그리고 테스트 물질 및 상기 테스트 체액들의 검출 반응들을 모니터링함으로써 획득된 학습 측정 곡선들의 학습 세트를 제공하는 단계로서, 상기 테스트 체액들 및 상기 검출 반응들은 상기 학습 측정 곡선들이 상태 변수들의 상이한 세트들로 획득되도록 선택되는, 학습 측정 곡선들의 학습 세트를 제공하는 단계;
- b2) 후보 평가 규칙들의 세트를 식별하고 학습 측정 곡선들의 상기 학습 세트로부터 후보 특징 값들 (138) 의 세트를 유도하는 단계;
- b3) 상기 상태 변수들 및 각각의 후보 평가 규칙에 대한 상기 후보 특징 값들 (138) 사이의 상관을 결정하는 단계;
- b4) 하위-단계 b3) 에서 결정된 상기 상관들을 고려함으로써 상기 후보 평가 규칙들의 세트로부터 상기 평가 규칙들의 세트를 선택하는 단계를 포함하는, 체액의 샘플에서 분석물을 검출하기 위한 방법.

청구항 28

제 27 항에 있어서,

하위-단계 b3) 은 각각의 상태 변수에 대한 각각의 후보 평가 규칙에 대하여 적어도 하나의 상관 파라미터를 결정하는 것을 포함하는, 체액의 샘플에서 분석물을 검출하기 위한 방법.

청구항 29

제 27 항에 있어서,

하위-단계 b4) 에서는, 가치 값 (Merit value) 이 각각의 상관에 대해 계산되고, 상기 후보 평가 규칙들의 세트로부터의 상기 평가 규칙들의 세트의 선택은 상기 가치 값들을 고려함으로써 수행되는, 체액의 샘플에서 분석물을 검출하기 위한 방법.

청구항 30

제 27 항에 있어서,

하위-단계 b4) 에서는, 하위-단계 b3) 에서 결정된 상기 대응하는 상관이 적어도 하나의 미리 결정된 조건을 충

족시킬 경우, 후보 평가 규칙은 평가 규칙인 것으로 결정되는, 체액의 샘플에서 분석물을 검출하기 위한 방법.

청구항 31

체액의 샘플에서 분석물을 검출하기 위한 방법으로서,

- i) 적어도 하나의 측정 곡선을 제공하는 단계로서, 상기 측정 곡선은 적어도 하나의 테스트 물질 및 체액의 샘플의 검출 반응의 진행을 표시하는 적어도 하나의 측정 값의 시간 전개를 모니터링함으로써 기록된 복수의 측정 값들을 포함하고, 상기 측정 곡선에 포함된 상기 측정 값들은 상이한 시점들 (136) 에서 획득되고, 상기 검출 반응은 상태 변수들의 세트에 의해 영향을 받는 것으로 알려져 있고, 각각의 상태 변수는 상기 체액의 상기 샘플의 상태 및 상기 검출 반응의 조건 중의 적어도 하나를 특징화하는, 상기 적어도 하나의 측정 곡선을 제공하는 단계;
- ii) 상기 측정 곡선의 제 1 시간 간격 t_1 을 이용함으로써 적어도 하나의 타겟 변수 Y 또는 적어도 하나의 Y 에 대한 적어도 하나의 추정 값의 적어도 하나를 결정하는 단계로서, $0 \leq t_1 \leq x$ 이고, 상기 타겟 변수 Y 는 상기 적어도 하나의 분석물의 농도와 상이한, 상기 결정하는 단계;
- iii) 상기 적어도 하나의 타겟 변수 Y 를 이용함으로써 상기 적어도 하나의 분석물의 상기 농도를 결정하는 단계;
- iv) 적어도 2 개의 상이한 평가 규칙들의 세트를 제공하는 단계로서, 각각의 평가 규칙은 상기 측정 곡선으로부터 특정 값 (138) 을 유도함으로써, 상기 측정 곡선으로부터 특정 값들의 세트 $X=\{X_i\}_{i=1,\dots,N}$ 를 유도하도록 구성되고, 특정 값들 (138) 의 상기 세트는 상기 평가 규칙들의 세트로부터의 적어도 하나의 제 1 평가 규칙을 이용함으로써 상기 측정 곡선으로부터 유도되는 적어도 하나의 제 1 특정 값 (138) 과, 상기 평가 규칙들의 세트로부터의 적어도 하나의 제 2 평가 규칙을 이용함으로써 상기 측정 곡선으로부터 유도되는 적어도 하나의 제 2 특정 값 (138) 을 포함하고, 상기 제 2 평가 규칙은 상기 제 1 평가 규칙과 상이한, 상기 적어도 2 개의 상이한 평가 규칙들의 세트를 제공하는 단계를 포함하는, 체액의 샘플에서 분석물을 검출하기 위한 방법.

청구항 32

제 31 항에 있어서,

상기 방법은,

- v) 적어도 하나의 미리 결정된 다변량 평가 알고리즘을 이용함으로써 상기 적어도 하나의 제 1 특정 값 (138) 및 상기 적어도 하나의 제 2 특정 값 (138) 의 적어도 하나의 다변량 분석을 수행하는 단계로서, 상기 다변량 평가 알고리즘은 적어도 2 개의 변수들로부터 적어도 하나의 결과를 유도하도록 구성된 알고리즘이고, 상기 적어도 하나의 제 1 특정 값 (138) 및 상기 적어도 하나의 제 2 특정 값 (138) 은 적어도 2 개의 변수들로서 이용됨으로써, 상기 상태 변수들의 적어도 하나의 타겟 변수 Y 에 대한 상기 적어도 하나의 추정 값을 유도하는, 상기 적어도 하나의 다변량 분석을 수행하는 단계를 더 포함하는, 체액의 샘플에서 분석물을 검출하기 위한 방법.

청구항 33

제 32 항에 있어서,

상기 제 2 평가 규칙의 알고리즘은 상기 제 2 평가 규칙의 상기 알고리즘에 관련된 적어도 하나의 계수; 적어도 하나의 파라미터; 적어도 하나의 컴포넌트의 적어도 하나에서 상기 제 1 평가 규칙의 알고리즘과 상이한, 체액의 샘플에서 분석물을 검출하기 위한 방법.

청구항 34

제 31 항 또는 제 32 항에 있어서,

상기 측정 곡선은 광학적 측정 곡선인, 체액의 샘플에서 분석물을 검출하기 위한 방법.

청구항 35

제 34 항에 있어서,

상기 광학적 측정 곡선에 포함된 상기 측정 값들은 동일한 측정 조건들에서 획득되는, 체액의 샘플에서 분석물

을 검출하기 위한 방법.

청구항 36

제 31 항 또는 제 32 항에 있어서,

상기 제 1 평가 규칙은 시간 변환에 의해 상기 제 2 평가 규칙으로 변환되지 않는, 체액의 샘플에서 분석물을 검출하기 위한 방법.

청구항 37

체액의 샘플을 특징화하기 위한 방법으로서,

A) 상기 체액의 상기 샘플을 적어도 하나의 테스트 물질과 접촉시킴으로써, 상기 테스트 물질 및 상기 체액의 상기 샘플의 검출 반응을 개시하는 단계로서, 상기 검출 반응은 상태 변수들의 세트에 의해 영향을 받는 것으로 알려져 있고, 각각의 상태 변수는 상기 체액의 상기 샘플의 상태 및 상기 검출 반응의 조건 중의 적어도 하나를 특징화하는, 상기 개시하는 단계;

B) 상기 검출 반응의 진행을 표시하는 적어도 하나의 측정 값의 시간 전개를 모니터링함으로써, 상이한 시점들 (136) 에서 획득된 복수의 측정 값들을 포함하는 광학적 측정 곡선을 기록하는 단계;

C) 제 1 항 또는 제 31 항에 기재된 방법을 이용함으로써 상기 광학적 측정 곡선을 평가하는 단계를 포함하는, 체액의 샘플을 특징화하기 위한 방법.

청구항 38

프로그램이 컴퓨터 (132) 또는 컴퓨터 네트워크 (134) 상에서 실행되고 있을 때, 제 1 항 또는 제 31 항에 기재된 방법을 수행하기 위한 컴퓨터-실행가능한 명령들을 포함하는 컴퓨터 프로그램을 갖는 컴퓨터 판독가능 기록 매체.

청구항 39

체액의 적어도 하나의 샘플을 분석하기 위하여 광학적 측정 곡선을 평가하기 위한 평가 디바이스로서, 상기 디바이스는 적어도 하나의 평가 유닛 (116) 을 포함하고, 상기 평가 유닛 (116) 은 제 1 항 또는 제 31 항에 기재된 방법을 수행하도록 구성되는, 평가 디바이스.

청구항 40

체액의 샘플을 특징화하기 위한 샘플 분석 디바이스 (110) 로서,

- 적어도 하나의 테스트 물질 및 체액의 적어도 하나의 샘플의 검출 반응을 측정하기 위한 적어도 하나의 측정 유닛 (112) 으로서, 상기 검출 반응은 상태 변수들의 세트에 의해 영향을 받는 것으로 알려져 있고, 각각의 상태 변수는 상기 체액의 상기 샘플의 상태 및 상기 검출 반응의 조건 중의 적어도 하나를 특징화하고, 상기 측정 유닛 (112) 은 추가로, 상기 검출 반응의 진행을 표시하는 적어도 하나의 측정 값의 시간 전개를 모니터링함으로써, 상이한 시점들 (136) 에서 획득된 복수의 측정 값들을 포함하는 광학적 측정 곡선을 기록하도록 구성되는, 상기 적어도 하나의 측정 유닛 (112); 및

- 제 39 항에 기재된 적어도 하나의 평가 디바이스 (114) 를 포함하는, 체액의 샘플을 특징화하기 위한 샘플 분석 디바이스 (110).

청구항 41

제 40 항에 있어서,

적어도 하나의 테스트 엘리먼트 (118) 를 더 포함하고, 상기 테스트 엘리먼트 (118) 는 상기 검출 반응을 수행하도록 구성된 적어도 하나의 테스트 물질을 포함하고, 상기 샘플 분석 디바이스 (110) 는 상기 체액의 상기 샘플이 상기 테스트 엘리먼트 (118) 에 적용가능하도록 구성되는, 체액의 샘플을 특징화하기 위한 샘플 분석 디바이스 (110).

청구항 42

제 41 항에 있어서,

상기 샘플 분석 디바이스 (110) 는 핸드-헬드 디바이스 (122) 로서 구체화되는, 체액의 샘플을 특징화하기 위한 샘플 분석 디바이스 (110).

청구항 43

제 2 항에 있어서,

상기 상태 변수들은 상기 체액의 상기 샘플의 적어도 하나의 성분의 함량으로부터 선택되는, 체액의 샘플에서 분석물을 검출하기 위한 방법.

청구항 44

제 43 항에 있어서,

상기 상태 변수들은 적어도 하나의 분석물의 농도로부터 선택되는, 체액의 샘플에서 분석물을 검출하기 위한 방법.

청구항 45

제 2 항에 있어서,

상기 체액의 상기 샘플의 상기 미립자 성분은 적혈구용적을 포함하는, 체액의 샘플에서 분석물을 검출하기 위한 방법.

청구항 46

제 11 항에 있어서,

상기 미분들은 사비츠키-골레이 (Savitzky-Golay) 필터링 알고리즘을 이용함으로써 생성되는, 체액의 샘플에서 분석물을 검출하기 위한 방법.

청구항 47

제 12 항에 있어서,

특징 값들 (138) 의 상기 세트는 3 내지 10 개의 특징 값들 (138) 을 포함하는, 체액의 샘플에서 분석물을 검출하기 위한 방법.

청구항 48

제 24 항에 있어서,

상기 평가 규칙은 적어도 하나의 중단 값 기준을 포함하는 하나 이상의 특정한 기준들로부터 선택되는, 체액의 샘플에서 분석물을 검출하기 위한 방법.

청구항 49

제 48 항에 있어서,

상기 중단 값 기준은 미리 결정된 문턱 값 미만의 변화 레이트를 포함하는, 체액의 샘플에서 분석물을 검출하기 위한 방법.

청구항 50

제 24 항에 있어서,

상기 평가 규칙은 하기: 상기 광학적 측정 곡선 또는 상기 광학적 측정 곡선의 미분의 최대; 상기 광학적 측정 곡선 또는 상기 광학적 측정 곡선의 미분의 최소; 상기 광학적 측정 곡선 또는 상기 광학적 측정 곡선의 미분의 변곡점 중의 하나 이상이 발생하는 특징 시점으로부터 선택되는, 체액의 샘플에서 분석물을 검출하기 위한 방법.

청구항 51

제 24 항에 있어서,

상기 평가 규칙은 하기: 상기 광학적 측정 곡선 또는 상기 광학적 측정 곡선의 미분의 최대; 상기 광학적 측정 곡선 또는 상기 광학적 측정 곡선의 미분의 최소; 상기 광학적 측정 곡선 또는 상기 광학적 측정 곡선의 미분의 변곡점 중의 하나에서의 특징 파라미터로부터 선택되는, 체액의 샘플에서 분석물을 검출하기 위한 방법.

청구항 52

제 25 항에 있어서,

상기 위상 도표로부터 유도된 값은: 위상 공간 곡선의 중심의 위치; 상기 위상 공간 곡선의 길이; 위상 공간 체적; 위상 공간 영역; 상기 위상 공간 곡선의 상기 중심까지의 최대 거리를 갖는 포인트; 상기 위상 공간의 원점으로부터의 평균 제공된 거리로 구성되는 그룹으로부터 선택되는, 체액의 샘플에서 분석물을 검출하기 위한 방법.

청구항 53

제 28 항에 있어서,

하위-단계 b3) 은 피어슨 상관 계수 (Pearson correlation coefficient) 를 결정하는 것을 포함하는, 체액의 샘플에서 분석물을 검출하기 위한 방법.

청구항 54

제 41 항에 있어서,

상기 테스트 엘리먼트 (118) 는 적어도 하나의 테스트 스트립 (120) 을 포함하는, 체액의 샘플을 특징화하기 위한 샘플 분석 디바이스 (110).

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 출원은 체액 (body fluid) 의 샘플에서 분석물 (analyte) 을 검출하기 위한 방법들, 방법을 수행하기 위한 컴퓨터-실행가능한 명령들을 포함하는 컴퓨터 프로그램, 평가 디바이스, 및 체액의 샘플을 특징화하기 위한 샘플 분석 디바이스에 관한 것이다. 본 발명에 따른 방법들, 컴퓨터 프로그램들, 평가 디바이스들 및 샘플 분석 디바이스들은 하나 이상의 체액들에서 하나 이상의 분석물들, 바람직하게는 혈당 (blood glucose) 을 정성적으로 및/또는 정량적으로 검출하기 위하여 의학적 진단에서 이용될 수도 있다. 그러나, 추가적으로 또는 대안적으로, 다른 타입들의 응용들이 실현가능하다.

배경 기술

[0002] 의학적 진단의 분야에서는, 많은 경우들에 있어서, 하나 이상의 분석물들이 혈액, 간질액 (interstitial fluid), 소변 (urine), 타액 (saliva) 또는 다른 타입들의 체액들과 같은 체액의 샘플들에서 검출되어야 한다.

검출되어야 할 분석물들의 예들은 당 (glucose), 트리글리세라이드 (triglycerides), 젖산 (lactate), 콜레스테롤 (cholesterol), 또는 이 체액들에서 전형적으로 존재하는 다른 타입들의 분석물들이다. 분석물의 농도 및/또는 존재에 따르면, 필요할 경우, 적절한 치료가 선택될 수도 있다.

[0003] 종래 기술로부터 알려진 디바이스들 및 방법들에서는, 예를 들어, 분석적 테스트 시스템들에서는, 예를 들어, 테스트 시스템에서의 또는 테스트 시스템 상에서의 샘플의 삽입 또는 위치선정 후에 측정 신호의 시간 진전이 관찰된다. 통상적으로, 당업자에게 알려진 디바이스들 및 방법들은, 검출되어야 할 분석물의 존재 시에, 광학적으로 검출가능한 검출 반응들과 같은 하나 이상의 검출가능한 검출 반응들을 수행할 수 있는 하나 이상의 테스트 화학 (test chemistry) 들을 포함하는 테스트 엘리먼트 (test element) 들을 이용한다.

[0004] Alexa von Ketteler, Dirk-Peter Herten, and Wolfgang Petrich, *Fluorescence Properties of Carba Nicotinamide Adenine Dinucleotide for Glucose Sensing*, CHEMPHYSCHEM 2012, 13, 1302-1306 에서는, 고도로 정제된 cNADH 의 분광 속성 (spectroscopic property) 들이 최초로 결정될 수 있었고, NADH 의 분광 속성들과

비교되었다. 카르바 니코틴아미드 아데닌 디뉴클레오티드 (Carba Nicotinamide Adenine Dinucleotide; cNAD) 는 당의 효소-기반 검출 (enzyme-based detection) 을 위한 안정적인 공동-인자 (co-factor) 로서 작용할 수도 있다. NADH 로부터 cNADH 로 변화할 때, 양자 효율에 있어서 약 50 % 증가가 관찰될 수 있었고, 이것은 큰 여기 파장 및 더 높은 안정성과 함께, cNAD 를 강인한 당 검출을 위한 조효소 (coenzyme) 로서의 양호하게 적합한 대안으로 하여야 한다.

[0005] EP 2 006 786 A1 은 개별적인 대사 응답 (metabolic response) 을 모니터링하고 영양적 피드백 (nutritional feedback) 을 생성하기 위하여 방법 및 당 모니터링 시스템을 설명한다. 방법은 측정 디바이스에 의해 자격이 부여된 대상자에서 당 레벨의 복수의 측정들을 연속적으로 수행하는 단계를 포함한다. 측정 디바이스에서는, 측정된 당 레벨에 대응하는 제 1 데이터가 생성된다. 이 데이터는 분석 디바이스로 추가로 송신된다. 거기에서, 제 1 데이터에 의해 표현된 시계열의 당 측정으로부터 대상자의 포도당 레벨의 가변성에 대한 적어도 하나의 척도를 나타내는 제 2 데이터가 생성된다. 실시형태들은 예를 들어, 당 값뿐만 아니라 당 진행들의 1 차 미분을 나타내는 위상 공간 도면 (phase space diagram) 에 의해 위상 공간 도면들을 제시함으로써 설명된다. 측정들을 행하기 위한 적당한 빈도들은 1 시간에 4 (즉, 매 15 분마다의 측정) 로부터 60 (즉, 매 분마다의 측정) 회의 측정들이다.

[0006] 그 1 차 미분을 갖는 함수의 표현은 물리학에서, 예를 들어, Gerthsen, Kneser, Vogel, *Physik, Springer-Verlag, 16. Auflage, Kap. 17.2.7, Seite 868-870* 에서 설명된 공간 및 모멘텀의 제시들에서 잘 알려져 있다.

[0007] EP 2 006 786 A1 은 또한, BG 위험 인덱스, 위상 공간 도면의 형태로 시간에 걸친 극도의 혈당의 전체적인 위험에 대한 척도를 시각화하는 것을 제안한다.

[0008] EP 1 702 559 B2 는 당 대사 (glucose metabolism) 의 분석을 위한 방법 및 시스템을 설명한다. 이 유럽 특허는 당 농도의 실제의 측정에 관련되는 것이 아니라 데이터 포인트들의 프로세싱에 관련된다. 데이터 포인트들은 진단 보조자로서의 의사에게 제공될 수도 있는 그래픽 위상 공간 표현을 도표화함으로써 프로세싱될 수도 있다. 혈당 농도 및/또는 시간에 대한 그 미분들 중의 적어도 하나의 함수는 위상 공간 좌표들로서 이용될 수도 있다. 당 농도 또는 당 농도의 변화의 레이트는 위상 공간 좌표들 중의 하나일 수도 있다. 데이터 포인트들의 시퀀스 (sequence) 에 의해 설명된 위상 공간에서의 궤적은 교란 파라미터 (disturbance parameter) 를 결정하기 위하여 분석될 수도 있다. 교란 파라미터는 당 대사의 질환의 어느 상태가 분명해질 가능성이 있는지를 표시할 수도 있다. 병의 진행에 있어서, 혈당 농도의 조절을 위한 조정 메커니즘이 유용할 수도 있다.

[0009] US 6,448,067 B1 은 샘플로부터 화학적 성분을 결정하기 위한 방법 및 장치에 관한 것으로, 여기서, 샘플은 컬러 반응의 도움으로 테스트 스트립 (test strip) 상에서 측정된다. 방법은 테스트 스트립의 반사를 측정하기 위한 측정 시간을 구하는 것에 관한 것이다. 함수가 미리 결정된 값에 도달할 때, 방법은 측정 시간을 결정하는 것과, 측정 시간에 측정된 반사 값으로부터 샘플에서 화학적 성분의 함량 (content), 바람직하게는 혈액 샘플의 당 함량을 결정하는 것을 요청한다.

[0010] US 2009/0177406 A1 은 기울기-기반 (slope-based) 보상을 설명한다. 바이오센서 (biosensor) 시스템은 광-식별가능한 종 (species) 또는 분석물의 산화환원 반응으로부터 생성된 출력 신호로부터 분석물 농도를 결정한다. 바이오센서 시스템은 출력 신호들로부터 추출된 하나 이상의 인덱스 함수들을 갖는 출력 신호들로부터 분석물 농도들을 결정하기 위한 상관 (correlation) 을 조절한다. 인덱스 함수들은 하나 이상의 예러 파라미터들로부터 적어도 하나의 기울기 편차 값 또는 정규화된 기울기 편차를 결정한다. 분석물 농도들 및 출력 신호들 사이의 기울기-조절된 상관관계는 편향 (bias) 에 기인하는 성분들을 포함하는 출력 신호들로부터 개선된 정확도 및/또는 정밀도를 갖는 분석물 농도들을 결정하기 위하여 이용될 수도 있다. 하나 이상의 예러들에 응답하는 하나 이상의 기울기 편차 값들이 결정될 수도 있다. 기울기 편차 값들은 온도, 적혈구용적 (hematocrit), 및 다른 기여자들에 대해 결정될 수도 있다. 하나의 예에서, 분석물은 게이트형 전류계측 전기화학 분석 (gated amperometry electrochemical analysis) 의 펄스 시퀀스에 응답하여 출력 신호들을 생성한다. 비율 파라미터는 게이트형 전류계측 펄스 시퀀스의 2 개의 펄스들에 응답하여 분석물에 의해 생성된 전류 사이의 관계를 나타낼 수도 있다. 생물학적 유체에서의 측정된 분석물 농도의 %-편향은 게이트형 전류계측 시퀀스에 응답하여 분석물에 의해 생성된 중간 전류들과 같은 분석의 출력 신호들로부터 결정될 수도 있거나, 이 출력 신호들과 상관될 수도 있다. 출력 신호들은 입력 신호에 응답하는 샘플로부터 생성된 전류들 또는 전위들일 수도 있다. 선형에 근접하거나 부분적으로 선형인 신호들이 이용될 수도 있다. 출력 신호들과의 분석물 농도들의 상관관계의 %-편향은 하나 이상의 예러 파라미터들로부터 얻어진 하나 이상의 기울기

편차들에 의해 표현될 수도 있다. 인덱스 함수들은 분석물 농도 분석에서의 하나 이상의 에러들에 대하여 측정된 분석물 농도를 보상할 수도 있다. 하나 이상의 인덱스 함수들이 이용될 수도 있다. 인덱스 함수들은 회귀 방정식 (regression equation) 으로서 실험적으로 결정될 수도 있다. 분석물 농도 값의 보상은 상관은 출력 신호에서의 최대 에러를 고려하는 에러 파라미터와 함께 시작될 수도 있다. 최대 효과를 보상한 후에, 남아 있는 임의의 에러는 최대 에러에 응답하는 파라미터에 관계없이 추가적인 에러 파라미터들로 보상되거나 정정될 수도 있다. 연속적인 상관된 분석물 농도 값들은 추가적인 인덱스 함수들을 이용하여 결정될 수도 있고, 편향 레벨이 분석의 랜덤 잡음 레벨에 접근할 때까지, 결정된 농도 값들에서의 편향이 감소할 수도 있다.

[0011] WO 2006/138226 A2 에서는, 샘플에서 포함된 분석물의 농도를 계산하기 위한 배열 및 알고리즘이 개시되어 있다. 거기에서, 테스트 화학의 컬러 변화 레이트가 검출되고, 적혈구용적은 컬러 변화 레이트로부터 유도된다. 적혈구용적을 표시하는 적절한 정정 인자는 당 농도를 정정하기 위하여 이용된다.

[0012] 종래 기술로부터 알려진 테스트 스트립은 Roche Diagnostics Deutschland GmbH 에 의한 Accu Chek® 능동 시스템과 함께 이용된 테스트 스트립일 수도 있다.

[0013] US 5,420,042 A 는, 샘플의 시약 (reagent) 들과의 반응이 측정된 분량에서의 시간-종속적 변화를 초래하는, 화학적 샘플의 성분의 농도의 분석적 결정을 위한 방법을 개시한다. 거기에서, 농도는 시간-종속적 변화로부터 유도된 입력 변수를 갖는 평가 곡선 (evaluation curve) 에 따라 상관되고, 여기서, 교정 곡선 (calibration curve) 은 입력 변수의 가능한 값들의 적어도 일부분에 대해 모호하다. 특별한 농도에 대한 모호하지 않은 상관을 얻기 위하여, 훈련 실행 및 분석 실행은 별도로 수행된다.

[0014] WO/2011/131490 은 샘플에서의 분석물의 농도 또는 활성을 결정하기 위한 방법, 특히, 반응들의 품질 제어를 위한 자동화된 알고리즘을 설명한다. 거기에서, 사이클 번호에 대하여 수동 기준 염료 (passive reference dye) 의 형광 강도 (fluorescence intensity) 에 의해 나누어진 보고자 염료 (reporter dye) 의 형광 강도를 도표화하는 것은 배경 국면, 지수함수적 성장 국면 및 정체 국면에 의해 특징화되는 S 자형 함수 (sigmoid function) 로 이어진다. 사이클들의 함수로서의 형광 강도는 샘플에서의 템플릿 분자 (template molecule) 들의 초기 수에 관련되므로, 곡선들은 특정한 값의 결정에 의해 샘플에서의 프래그먼트 (fragment) 들의 양을 정량화하기 위하여 이용될 수 있다.

[0015] US 2008/0070234 A1 에서는, 샘플에서의 분석물의 정량적 결정을 위한 방법이 개시되어 있다. 거기에서, 적어도 2 개의 교정 그래프들이 제공되고, 여기서, 교정 그래프들은 각각의 경우의 동일한 분석물-특정 물질을 각각의 경우의 미리 결정된 반응 시간에 대한 각각의 경우의 동일한 테스트 분석물의 상이한 양들과 반응시킴으로써 생성되었다.

[0016] WO 2012/084194 A1 은 분석물 농도를 결정하기 위한 방법을 설명하고, 여기서, 분석물 센서에서의 체액 샘플에 제 1 전기적 전위 여기 펄스가 인가되고, 여기서, 제 1 펄스에 대한 체액 샘플의 제 1 전류 응답이 기록된다. 그 후에, 제 2 여기 펄스가 분석물 센서에서 체액 샘플에 인가되고, 제 2 펄스에 대한 체액 샘플의 제 2 전류 응답이 기록된다. 체액 샘플에서의 분석물 레벨은 제 1 펄스에 대한 제 1 전류 응답에 기초하여 에러의 소스 (source) 들을 보상함으로써 결정된다.

[0017] US 2007/0235346 A1 에서는, 생리학적 샘플에서의 분석물 구성성분의 농도를 결정하기 위한 방법 및 디바이스가 제공된다. 이 목적을 위하여, 전기화학적 셀 (electrochemical cell) 내부에서 발생하는 반응에 기초한 전기화학적 신호가 기록되고, 이것으로부터, 분석물의 예비 농도가 유도된다. 다음으로, 샘플에서의 구성성분 농도를 얻기 위하여 예비 농도는 적혈구용적 정정 인자에 의해 승산되고, 여기서, 적혈구용적 정정 인자는 전기화학적 신호의 함수이다.

[0018] 당의 측정은 상이한 적혈구용적 값들에 의해 영향을 받을 수도 있다. 종래 기술로부터 알려진 방법들 및 디바이스들에서는, 완화 신호 (remission signal) 의 시간 전개의 포인트 예를 들어, 운동 곡선 (kinetic curve) 이 결정될 수도 있고, 여기서, 이 때, 웨팅 (wetting) 후의 운동 곡선의 경도 (gradient) 는 미리 결정된 값, 예를 들어, 2 %/s 미만으로 감소할 수도 있다. 이 기준은 또한, 최종 값 기준 또는 종단 값 (end value) 기준으로서 알려져 있다. 이 시점에서의 완화 값, 종단 값은 값, 예를 들어, 웨팅 전의 완화 값, 예를 들어, 블랭크 값에 관련하여 이용될 수도 있다. 이 2 개의 값들 사이의 비율, 예를 들어, 상대적 완화는 당 값, 예를 들어, 당의 농도를 결정하기 위한 교정 곡선, 예를 들어, 코드 곡선 (code curve) 과 예를 들어, 조합하여 이용될 수도 있다.

- [0019] 이 종류의 방법들은 예를 들어, WO 2008/135128 A1 에서 설명된다. WO 2008/135128 A1 은 특히, 체액에서의 분석물의 광도계측 결정을 위한 테스트 캐리어를 갖는 분석 디바이스를 설명한다. 제어 파라미터의 제어 값은 계산 단계 후의 프로세싱 동안에 하나의 검출 포인트에서 검출되고, 예상된 값으로부터의 제어 값의 편차가 미리 정의된 문턱 값을 초과할 경우, 측정 및 평가 유닛에서의 예러가 인식된다.
- [0020] 종래 기술로부터 알려진 방법들 및 디바이스들에서는, 예를 들어, 샘플의 유입 또는 적용 후에 관찰될 수도 있는 측정 신호의 시간에 있어서의 전파는 통상적으로 관찰된 분석물, 특히, 분석물의 존재 및/또는 농도에 대한 종속성을 반드시 가지기만 하지는 않는다. 예를 들어, cNAD-전개의 상황에서는, 예를 들어, 혈액에서 당 농도를 검출하기 위한 일방향 테스트 스트립들의 상황에서는, 완화의 시간 전파가 또한 온도, 예를 들어, 측정 동안에 존재하는 온도와, 아마도, 측정 동안의 공기 습도 및/또는 샘플의 적혈구용적의 농도에 또한 종속적일 수도 있다. 예를 들어, 완화 측정의 종단 값은 온도에 종속적일 수도 있다. 종래 기술에 따르면, 완화 측정의 종단 값은 교정 곡선을 이용함으로써 당 농도를 유도하기 위하여 이용될 수도 있다. 예를 들어, 250 mg/dL 의 당 농도에 대한 온도 종속성은 켈빈 (Kelvin) 당 2% 초과일 수도 있다.
- [0021] 측정 신호는 또한 상이한 다른 상태 변수들, 예를 들어, 시약 키트의 보관 시간, 예를 들어, 테스트 스트립의 보관 시간, 및/또는 테스트 스트립의 "이력" 및/또는 테스트 스트립의 현재 상태에 종속적일 수도 있다. 일 예는 하나 이상의 재보습 (re-moisturization) 들에 의해 야기되거나 이 재보습들 후의 건조 테스트 화학물질의 변화일 수도 있다. 측정 신호 및/또는 또 다른 신호의 속성들은 물질들, 예를 들어, 신호 및/또는 측정 신호를 교란시킬 수도 있는 아세틸살리실산 (acetylsalicylic acid; ASS) 및/또는 구연산 (citric acid) 과 같은 물질들에 의해 영향을 받을 수도 있다. 대안적으로 또는 추가적으로, 유사한 분석물들은 신호 및/또는 측정 신호를 현저한 방법으로 변화시킬 수도 있고, 여기서, 유사한 분석물들은 예를 들어, 맥아당 (maltose) 및/또는 목당 (xylose) 을 포함할 수도 있다. 이것은 간섭들 및/또는 예러들을 야기시킬 수도 있다.
- [0022] 종래 기술로부터 알려진 방법들의 주요 단점은, 종단 값이 당 농도뿐만 아니라, 예를 들어, 위에서 논의된 바와 같은 적어도 하나 이상의 상태 변수에 종속적일 수도 있다는 점일 수도 있다. 적혈구용적의 상이한 농도들에 대한 희망하는 값으로부터 종단 값 기준을 이용함으로써 결정된 당 값의 편차가 있을 수도 있다. 종래 기술에 따른 당 농도의 예측은 예를 들어, 적혈구용적에 종속적인 편차들을 포함할 수도 있다.

발명의 내용

해결하려는 과제

- [0023] 그러므로, 본 발명의 목적은 종래 기술로부터 알려진 시스템들 및 방법들의 단점들 및 결점을 적어도 부분적으로 회피하는 방법들 및 디바이스들을 제공하는 것이다. 구체적으로, 본 발명의 목적은 체액의 샘플에서 분석물을 검출하는 것을 가능하게 하는 방법들 및 디바이스들을 제공하는 것이고, 여기서, 분석물의 검출은 상태 변수들에 의해, 예를 들어, 적어도 하나의 온도 및/또는 적어도 하나의 공기 습도 및/또는 적혈구용적 농도 및/또는 테스트 스트립의 이력에 의해서와 같이 덜 영향을 받을 수도 있다.

과제의 해결 수단

- [0024] 이 문제는 독립항들의 특징들을 갖는 방법들, 컴퓨터 프로그램, 평가 디바이스 및 샘플 분석 디바이스에 의해 해결된다. 격리된 방식으로 또는 임의적인 조합으로 실현될 수도 있는 바람직한 실시형태들은 종속항들에서 열거된다.
- [0025] 다음에서 이용된 바와 같이, 용어들 "가지다", "포함하다 (comprise)" 또는 "포함하다 (include)" 또는 그 임의의 문법적 변동들은 비-배타적 (non-exclusive) 방법으로 이용된다. 따라서, 이 용어들은, 이 용어들에 의해 도입된 특징 외에, 이 상황에서 설명된 엔티티에서 추가의 특징들이 존재하지 않는 상황과, 하나 이상의 추가의 특징들이 존재하는 상황의 둘 모두를 지칭할 수도 있다. 일 예로서, 표현들 "A 는 B 를 가진다", "A 는 B 를 포함한다 (comprise)" 및 "A 는 B 를 포함한다 (include)" 는, B 외에, 다른 엘리먼트가 A 에서 존재하지 않는 상황 (즉, A 가 전적으로 그리고 배타적으로 B 로 구성되는 상황) 과, B 외에, 엘리먼트 C, 엘리먼트들 C 및 D, 또는 심지어 추가의 엘리먼트들과 같이, 하나 이상의 추가의 엘리먼트들이 엔티티 A 에서 존재하는 상황의 둘 모두를 지칭할 수도 있다.
- [0026] 본 발명의 제 1 양태에서는, 체액의 샘플에서 분석물을 검출하기 위한 방법이 개시되어 있다. 용어 "검출하는 것" 은 체액의 샘플에서 분석물의 존재에 관한 정보를 생성하는 프로세스를 지칭할 수도 있다. 정보는

바람직하게는 정량적 정보, 즉, 분석물의 농도에 관한 정보일 수도 있다. 거기에서, 농도는 일반적으로, 체액의 샘플의 양 당 분석물의 양을 참조하여 임의적인 단위들로, 예를 들어, 절대적 단위들로 및/또는 백분율로서 주어질 수도 있다. 분석물의 양은 질량 단위들 및/또는 몰 (mol) 및/또는 체적 단위들로 주어질 수도 있다. 농도들의 단위들의 전형적인 예들은 mg/dl (데시리터 당 밀리그램) 및/또는 mg/kg (킬로그램 당 밀리그램) 및/또는 중량 % 및/또는 체적 % 일 수도 있다. 다른 단위들이 가능할 수도 있다.

[0027] 분석물은 일반적으로 체액에서 존재할 수도 있는 임의적인 분석물을 포함할 수도 있다. 구체적으로, 분석물은 대사물질 (metabolite) 일 수도 있고, 및/또는 인간 또는 동물의 대사에 참여할 수도 있는 분석물일 수도 있다. 바람직하게는, 분석물은 단일 수도 있거나, 당을 포함할 수도 있다. 그러나, 추가적으로 또는 대안적으로, 트리글리세라이드들과 같은 다른 타입들의 분석물들이 검출될 수도 있다. 샘플은 임의적인 샘플, 예를 들어, 체액의 어떤 체적 및/또는 어떤 백분율 및/또는 어떤 일부일 수도 있다. 샘플은 예를 들어, 체액의 방울 (drop) 및/또는 증류액 및/또는 필터링된 일부 및/또는 체액의 분리된 일부일 수도 있다. 분리는 질량에 의한 분리, 예를 들어, 원심분리 (centrifugation) 를 포함할 수도 있다.

[0028] 바람직하게는, 체액은 전체의 혈액과 같은 혈액 및 간질액으로 구성되는 그룹으로부터 선택될 수도 있다. 그러나, 일반적으로, 소변 또는 타액과 같은 하나 이상의 다른 타입들의 체액들이 이용될 수도 있다.

[0029] 방법은 다음의 단계들을 포함한다. 이 단계들은 방법 단계들일 수도 있다. 단계들은 바람직하게는 주어진 순서로 수행될 수도 있다. 그러나, 단계들의 다른 순서들이 실현가능할 수도 있다. 바람직하게는, 다음의 단계들의 각각은 단지 한 번 수행될 수도 있고, 예를 들어, 다음의 단계들 중의 어느 것도 반복되지 않을 수도 있다. 각각의 단계는 바람직하게는 오직 한 번 수행될 수도 있다. 단계들 중의 하나 이상 또는 심지어 전부는 반복적으로, 예를 들어, 단계들 중의 하나를 반복함으로써, 및/또는 하나를 초과하는 단계들을 반복함으로써, 및/또는 심지어 단계들의 전부를 반복함으로써, 예를 들어, 한 번 및/또는 두 번 및/또는 심지어 두 번을 초과하여 수행될 수도 있다. 또한, 단계들 중의 둘 이상은 예를 들어, 이 단계들 중의 둘 이상을 적어도 부분적으로 동시에 수행함으로써 시간에 있어서 중첩될 수도 있다. 단계들 중의 하나 또는 복수의 단계들 또는 심지어 단계들의 전부는 컴퓨터, 바람직하게는 마이크로컴퓨터 및/또는 주문형 집적 회로 (application-specific integrated circuit; ASIC) 와 같은 데이터 프로세싱 디바이스를 이용함으로써 수행될 수도 있다.

[0030] 단계들은 다음과 같다:

[0031] a) 적어도 하나의 광학적 측정 곡선을 제공하는 단계로서, 여기서, 광학적 측정 곡선은 적어도 하나의 테스트 물질 및 체액의 샘플의 검출 반응의 진행을 표시하는 적어도 하나의 측정 값의 시간 전개를 모니터링함으로써 기록된 복수의 측정 값들을 포함하는, 상기 광학적 측정 곡선을 제공하는 단계. 광학적 측정 곡선에 포함된 측정 값들은 상이한 시점들에서 획득된다. 검출 반응은 상태 변수들의 세트 (set) 에 의해 영향을 받는 것으로 알려져 있다. 각각의 상태 변수는 체액의 샘플의 상태 및 검출 반응의 조건 중의 적어도 하나를 특징화한다;

[0032] b) 적어도 2 개의 상이한 평가 규칙들의 세트를 제공하는 단계로서, 각각의 평가 규칙은 광학적 측정 곡선으로부터 특징 값을 유도함으로써, 광학적 측정 곡선으로부터 특징 값들의 세트 $X=\{X_i\}_{i=1\cdots N}$ 를 유도하도록 구성되는, 상기 평가 규칙들의 세트를 제공하는 단계. 특징 값들의 세트는 평가 규칙들의 세트로부터의 적어도 하나의 제 1 평가 규칙을 이용함으로써 광학적 측정 곡선으로부터 유도되는 적어도 하나의 제 1 특징 값과, 평가 규칙들의 세트로부터의 적어도 하나의 제 2 평가 규칙을 이용함으로써 광학적 측정 곡선으로부터 유도되는 적어도 하나의 제 2 특징 값을 포함한다. 제 2 평가 규칙은 제 1 평가 규칙과 상이하다;

[0033] c) 적어도 하나의 미리 결정된 다변량 평가 알고리즘 (multivariate evaluation algorithm) 을 이용함으로써 적어도 하나의 제 1 특징 값 및 적어도 하나의 제 2 특징 값의 적어도 하나의 다변량 분석을 수행하는 단계. 다변량 평가 알고리즘은 적어도 2 개의 변수들로부터 적어도 하나의 결과를 유도하도록 구성된 알고리즘이다. 적어도 하나의 제 1 특징 값 및 적어도 하나의 제 2 특징 값은 적어도 2 개의 변수들로서 이용됨으로써, 상태 변수들의 적어도 하나의 타겟 변수 Y 에 대한 적어도 하나의 추정 값을 유도한다;

[0034] d) 적어도 하나의 타겟 변수 Y 를 이용함으로써 적어도 하나의 분석물의 농도를 결정하는 단계.

[0035] 광학적 측정 곡선은 검출 반응의 시간 전개를 특징화하는 데이터의 양일 수도 있다. 광학적 측정 곡선은 상이한 시점들에서 기록된 복수의 측정 값들을 포함할 수도 있다. 광학적 측정 곡선은 선택적으로, 예컨대, 데이터 쌍들 (Ri, ti) 및/또는 (ti, Ri(ti)) 을 포함함으로써, 측정 값들의 각각의 측정 시간들을 추가적으로

포함할 수도 있다. 광학적 측정 곡선은 바람직하게는, 광학적 물리적 분량을 나타내는 측정 값들을 포함하는 측정 곡선일 수도 있다. 광학적 측정 곡선은 완화 값들; 상대적 완화 값들; 투과 값들; 흡수 값들; 형광 값들; 강도 값들; 주파수 값들; 분광 값들; 스펙트럼 값들; 간섭성 (coherence) 값들; 탈간섭성 (decoherence) 값들; 광자 수 (photon number) 들로 구성되는 그룹으로부터 선택된 복수의 측정 값들을 포함할 수도 있다.

[0036] 측정 값은 물리적 및/또는 화학적 및/또는 생물학적 원리, 바람직하게는, 이하에서 더욱 상세하게 설명되는 바와 같이, 반사 측정, 형광 측정 또는 임의의 다른 타입의 광학적 측정과 같은 광학적 측정 원리 중의 적어도 하나에 기초하여 적어도 하나의 임의적인 측정 방법에 의해 기록된 정량화가능한 측정 결과 R_i 일 수도 있다. 측정 방법은 예를 들어, 적어도 하나의 포토다이오드 및/또는 적어도 하나의 CCD 카메라에 의한 광 검출; 예를 들어, 적어도 하나의 CCD 카메라에 의한 공간적 광 검출; 예를 들어, 분광법 및/또는 바람직하게는, 푸리에 분석 (Fourier analysis) 과 조합된 광 비팅 (light beating) 방법에 의한 광 주파수 측정들; 적어도 하나의 기준 컬러 바 (reference color bar) 를 갖는 테스트 트랩의 적어도 일부의 컬러의 비교들; 광학적 파워 계측기 (optical power meter) 에 의한 강도의 측정들; 파장계 (wavemeter) 를 이용함으로써 주파수를 측정하는 것; 카메라 이미지들의 분석으로 구성되는 그룹으로부터 선택될 수도 있다.

[0037] 용어 "시간 전개를 모니터링하는 것" 은 상이한 측정 시간들에서 복수의 측정 값들을 획득하는 프로세스를 지칭할 수도 있다. 시간 전개를 모니터링하는 동안, 측정 곡선, 바람직하게는 적어도 광학적 측정 곡선이 생성될 수도 있다. 시간 전개의 모니터링은 각각의 측정 값들의 측정 시간들의 추가적인 정보를 획득하지 않으면서, 측정 값들의 획득을 오직 포함할 수도 있다. 따라서, 일 예로서, 이 선택사항은 일정한 획득 빈도를 이용할 때에 실현가능할 수도 있다. 대안적인 선택사항으로서, 추가적으로, 시간 전개의 모니터링은 각각의 측정 시간들의 획득을 포함할 수도 있음으로써, 예를 들어, 측정 곡선, 바람직하게는, 데이터 쌍들 (R_i, t_i) 및/또는 ($t_i, R_i(t_i)$) 을 포함하는 광학적 측정 곡선을 생성할 수도 있다.

[0038] 일반적으로, 본원에서 이용된 바와 같이, 용어 "검출 반응" 은 적어도 하나의 테스트 물질 및 체액의 샘플의 임의적인 타입의 화학적 반응을 지칭할 수도 있다. 일 예로서, 위에서 언급된 종래 기술의 문서들에서 개시된 테스트 물질들에 대해 참조가 행해질 수도 있다. 추가적으로 또는 대안적으로, 다른 타입들의 테스트 물질들이 이용될 수도 있다. 검출 반응은 측정 값을 생성하고, 및/또는 측정 값들의 시간에 있어서의 변화를 생성하고, 및/또는 분석 정보를 생성하도록 구성될 수도 있다. 바람직하게는, 검출 반응은 체액에서 적어도 하나의 분석물의 존재 및/또는 농도를 표시하도록 구성될 수도 있는 테스트 물질의 적어도 하나의 성분 사이의 화학적 반응일 수도 있다. 따라서, 일반적으로, 테스트 물질은 바람직하게는 고도로 분석물-특정 방식으로, 검출되어야 할 적어도 하나의 분석물과 반응하도록 구성될 수도 있는 화학적 화합물 및/또는 화학적 혼합물일 수도 있다. 검출 반응은 바람직하게는, 테스트 물질이 검출되어야 할 적어도 하나의 분석물과 반응할 수도 있고, 이것에 의해, 전체적으로 또는 부분적으로 스스로 변화할 수도 있고, 예를 들어, 또 다른 화학 종으로 변환시킬 수도 있고 및/또는 측정될 수도 있는 그 주변을 검출가능한 방법으로 변환시킬 수도 있음으로써, 복수의 측정 값들 및 측정 곡선, 바람직하게는 광학적 측정 곡선을 유도할 수도 있도록 구체화될 수도 있다. 검출 반응의 진행은 적어도 하나의 물리적 측정 값, 및/또는 측정 값으로서 이용될 수도 있는 적어도 하나의 물리적 측정 값에 있어서의 변화에 의해 표시될 수도 있다. 바람직하게는, 검출 반응은 예컨대, 반사 측정 및/또는 투과 측정을 이용함으로써 광학적으로 관찰가능할 수도 있는 광학적으로 검출가능한 검출 반응일 수도 있다. 다른 타입들의 광학적 측정들이 실현가능할 수도 있다.

[0039] 용어 "테스트 물질" 은 일반적으로, 검출 반응, 바람직하게는 분석물-특정 검출 반응, 가장 바람직하게는 광학적으로 관찰가능한 검출 반응을 수행하기 위해 구성된, 화학적 화합물 또는 물질, 또는 둘 이상의 화학적 화합물들 또는 물질들의 혼합물을 지칭할 수도 있다. 바람직하게는, 테스트 물질은 검출되어야 할 적어도 하나의 분석물과 반응하도록 구성된 하나 이상의 효소들을 포함할 수도 있다. 추가적으로, 테스트 물질은 매개체 (mediator) 들 및/또는 조효소들과 같은 하나 이상의 보조 성분들을 포함할 수도 있다. 또한, 본 발명 내에서 이용될 수도 있는 테스트 물질들에 대하여, cNAD 테스트 물질들과 같이, 종래 기술로부터 알려진 테스트 물질들에 대해 참조가 행해질 수도 있다. 테스트 물질은 하나 이상의 테스트 화학물질들을 포함할 수도 있다.

[0040] 본 발명 내에서 이용될 수도 있는 테스트 화학물질의 제 1 예로서, 소위 "PQQ 화학" 에 대해 참조가 행해질 수도 있다. 이 PQQ 테스트 화학은 예를 들어, EP 0 354 441 A2 에서 개시되어 있고, 방향족 니트로소 화합물 또는 옥심일 수도 있는 직접 전자 수용체 (electron acceptor) 및 PQQ-종속적 탈수소효소 (dehydrogenase) 를 포함할 수도 있다. 또한, 하나 이상의 염료들과 같은 하나 이상의 표시자들이 존재할 수도 있다. 따라서, 일 예로서, EP 0 431 456 A1 에서 개시된 바와 같이, 헤테로폴리 (heteropoly) 청색 표시자가 이용될 수도

있다.

- [0041] 본 발명 내에서 이용될 수도 있는 테스트 물질의 제 2 예로서, WO 2007/012494 A1, WO 2009/103540 A1, WO 2011/012269 A2, WO 2011/012270 A1 및 WO 2011/012271 A2 에서 개시된 바와 같이, 소위 "cNAD 화학" 에 대해 참조가 행해질 수도 있다. 따라서, WO 2007/012494 A1 에서는, cNAD 유도체들이 개시되어 있다. WO 2009/103540 A1 에서는, 안정화된 효소/조효소 착물들이 개시되어 있다. WO 2011/012269 A2, WO 2011/012270 A1 및 WO 2011/012271 A2 에서는, cNAD 및 cNAD/유도체들뿐만 아니라 중간체들/전구체들의 합성이 개시되어 있다.
- [0042] 추가적으로 또는 대안적으로, 다른 타입들의 테스트 물질들이 이용될 수도 있다.
- [0043] 용어 "상이한 시점들" 은 측정 값들 중의 적어도 2 개가 상이한 시점들에서 기록될 수도 있다는 사실을 지칭할 수도 있다. 광학적 측정 곡선은 상이한 시점들에 대한 개별 측정 값들을 포함할 수도 있다. 대안적으로, 광학적 측정 곡선은 시간에 있어서 연속적일 수도 있다. 광학적 측정 곡선은 예를 들어, 적어도 하나의 이론적 모델을 이용함으로써 및/또는 적어도 하나의 피팅 (fitting) 방법을 이용함으로써, 개별 측정 값들의 외삽 (extrapolation) 에 의해 생성될 수도 있다.
- [0044] 상태 변수는 체액의 샘플의 상태 및/또는 테스트 물질 및/또는 테스트 스트립 및/또는 검출 반응의 조건 중의 적어도 하나를 특징화하는 변수일 수도 있다. 상태 변수에 대한 예들은 체액에서의 분석물의 농도, 예를 들어, 당의 농도; 미립자 성분의 함량과 같은 체액의 샘플의 적어도 하나의 성분의 함량, 바람직하게는 바람직하게는 적혈구용적 및/또는 적혈구용적의 농도; 체액의 샘플의 온도; 체액의 샘플을 둘러싸는 주변 대기의 습도; 테스트 물질의 보관 시간; 테스트 스트립의 보관 시간; 검출 반응 및/또는 테스트 스트립의 환경의 조명; 체액의 샘플의 체적일 수도 있다. 체액의 샘플의 상태는 예를 들어, 체액의 샘플의 온도 및/또는 체액의 샘플의 습도 및/또는 체액의 샘플의 체적 및/또는 체액의 샘플의 연령 및/또는 체액의 샘플의 보관 시간 및/또는 체액의 샘플의 순도 (purity) 일 수도 있다. 검출 반응의 조건은 테스트 화학의 환경의 상태 및/또는 검출 반응의 속성을 포함할 수도 있다. 검출 반응의 조건은 검출 반응 동안의 온도 및/또는 검출 반응 동안의 온도 변화 및/또는 검출 반응 동안의 습도 및/또는 검출 반응 동안의 촉매의 존재를 포함할 수도 있다.
- [0045] 단계들 중의 적어도 하나, 예를 들어, 단계들 중의 하나 또는 심지어 단계들 중의 전부는 적어도 하나의 컴퓨터를 이용함으로써 수행될 수도 있다.
- [0046] 평가 규칙은 측정 곡선으로부터, 바람직하게는 광학적 측정 곡선으로부터 적어도 하나의 특징 값을 직접적으로 또는 간접적으로 유도하기 위한 규칙일 수도 있다. 본 발명에 따르면, 예를 들어, 광학적 측정 곡선으로부터 및/또는 측정 곡선으로부터, 바람직하게는 하나의 동일한 광학적 측정 곡선으로부터 적어도 2 개의 특징 값들을 유도하기 위하여, 바람직하게는, 하나의 동일한 광학적 측정 곡선 및/또는 하나의 동일한 측정 곡선에 적용되는 적어도 2 개의 상이한 평가 규칙들이 이용된다. 평가 규칙은 일반적으로, 광학적 측정 곡선으로부터 및/또는 측정 곡선으로부터, 예를 들어, 측정 곡선 또는 광학적 측정 곡선의 적어도 하나의 일부로부터, 예를 들어, 측정 곡선 또는 광학적 측정 곡선의 하나의 시간 간격으로부터, 또는 광학적 측정 곡선 및/또는 측정 곡선으로부터 유도된 적어도 하나의 곡선, 곡선 일부 또는 데이터로부터 하나 이상의 수치 값들을 유도하기 위한 임의적인 수학적 알고리즘 또는 알고리즘들의 임의적인 조합을 포함할 수도 있다.
- [0047] 평가 규칙들의 적어도 하나는 위에서 설명된 바와 같은 종단 값 기준일 수도 있고, 및/또는 이 종단 값 기준을 포함할 수도 있다.
- [0048] 대안적으로, 평가 규칙은 종단 값 기준과는 상이할 수도 있다. 예를 들어, 제 1 평가 규칙 및/또는 제 2 평가 규칙은 종단 값 기준을 포함하지 않을 수도 있다.
- [0049] 본원에서 이용된 바와 같은 용어 "상이한 평가 규칙들" 은, 제 1 평가 규칙의 알고리즘이 적어도 하나의 계수에서 및/또는 적어도 하나의 파라미터에서 및/또는 알고리즘을 정의하는 적어도 하나의 다른 성분에서 적어도 하나의 제 2 평가 규칙의 알고리즘과 상이할 수도 있다는 사실을 지칭할 수도 있다. 용어 "상이한 평가 규칙들" 은 제 1 평가 규칙의 알고리즘이 오직 시점에서, 예를 들어, 파라미터 t 에서 제 2 평가 규칙의 알고리즘과 상이할 수도 있다는 사실을 포함할 수도 있다. 따라서, 2 개의 평가 규칙들은 단지 시간 파라미터 t 의 차이로 인해 서로 상이할 수도 있다. 대안적으로, 2 개의 평가 규칙들은 2 개의 상이한 문턱치들 또는 미리 결정된 문턱치 미만인 2 개의 상이한 변화 레이트들과 같이, 알고리즘에 관련된 2 개의 상이한 컴포넌트들을 적용함으로써 서로 상이할 수도 있다.
- [0050] 특징 값은 적어도 하나의 평가 규칙을 이용함으로써, 바람직하게는 하나의 평가 규칙을 이용함으로써, 광학적

측정 곡선으로부터 및/또는 측정 곡선으로부터 유도된 특정한 수치 값일 수도 있다. 예를 들어, 특정 값은 예를 들어, 상관 계수 및/또는 농도일 수도 있다.

[0051] N 은 자연수, 바람직하게는 임의적인 자연수일 수도 있다. 제 2 평가 규칙은 단지 시점에 의해 제 1 평가 규칙과 상이할 수도 있다. 추가적으로 또는 대안적으로, 제 2 평가 규칙은 시점에 있어서 상이한 적어도 하나의 파라미터에 의해 및/또는 적어도 하나의 상이한 알고리즘에 의해 제 1 평가 규칙과 상이할 수도 있다. 특별한 예로서, N 은 3 으로서 선택될 수도 있어서, 제 3 평가 규칙이 제공될 수도 있으며, 여기서, 제 3 평가 규칙은 제 1 평가 규칙 및 제 2 평가 규칙의 둘 모두와 상이할 수도 있다. 이것에 의하여, 제 1 평가 규칙의 알고리즘은 오직 시점에서, 예를 들어, 파라미터 t 에서 제 2 평가 규칙의 알고리즘과 상이할 수도 있다는 것이 특히 바람직하다. 대안적으로, 2 개의 평가 규칙들은 위에서 또는 이하에서 설명된 바와 같은 임의의 다른 특징에 의해 서로 상이할 수도 있다. 이 특별한 실시형태 내에서, 적어도 하나의 제 1 특징 값은 단계 c)에 따라 제 1 평가 규칙으로부터 유도될 수도 있다. 그러나, 단계 c) 동안에는, 그 절대 값, 그 상대 값, 및/또는 미리 결정된 범위와 같은 적어도 하나의 제 1 특징 값으로서, 적어도 하나의 제 1 특징 값은 내부 또는 외부에서 발견될 수도 있는 상기 적어도 하나의 제 1 특징 값에 따라, 제 2 평가 규칙 또는 제 3 평가 규칙 중의 어느 하나는 다변량 평가 알고리즘을 채용하는 추가의 계산에서 이용될 수도 있다.

[0052] 다변량 분석은 적어도 하나의 수학적 연산을 포함할 수도 있다. 다변량 분석은 적어도 2 개의 상이한 수치 값들에 대해 수행될 수도 있다. 다변량 평가 알고리즘은 적어도 2 개의 변수들 및/또는 값들로부터, 바람직하게는 입력 변수들로서 또한 지칭된, 적어도 하나의 제 1 특징 값 및 적어도 하나의 제 2 특징 값으로부터, 출력으로서 또한 지칭된 적어도 하나의 수치 결과를 유도하기 위한 임의적인 알고리즘일 수도 있다. 다변량 평가 알고리즘은 적어도 2 개의 변수들로부터 적어도 하나의 결과를 유도하도록 구성된 알고리즘일 수도 있다. 알고리즘은 적어도 2 개의 입력 변수들을 이용함으로써 출력을 생성하기 위한 임의적인 규칙을 포함할 수도 있다. 출력은 타겟 변수 Y 일 수도 있고, 입력 변수들은 특징 값들일 수도 있다. 바람직하게는, 다변량 평가 알고리즘은 적어도 하나의 수식이거나, 적어도 하나의 수식을 포함할 수도 있다. 적어도 2 개의 변수들, 바람직하게는 제 1 특징 값 및 제 2 특징 값은 입력 변수들일 수도 있다. 입력 변수들은 예를 들어, 결과를 유도하기 위하여 이 수식에서 이용될 수도 있거나 이 수식에서 조합될 수도 있다. 다변량 평가 알고리즘은 바람직하게는, 적어도 2 개의 변수들, 바람직하게는 제 1 특징 값 및 제 2 특징 값과, 예를 들어, 복수의 계수들을 이용하는 1 차 방정식, 2 차 방정식, 3 차 방정식, 또는 임의의 다른 다항 방정식 중의 하나를 포함함으로써, 적어도 하나의 결과를 유도할 수도 있다.

[0053] 다변량 분석은 다변량 평가 알고리즘 및 적어도 2 개의 입력 변수들, 바람직하게는 제 1 특징 값 및 제 2 특징 값, 구체적으로, 적어도 하나의 수치 결과, 구체적으로 적어도 하나의 타겟 변수를 위한 추정 값을 생성하기 위한 특징 값들을 이용하는 프로세스 또는 수학적 연산일 수도 있다. 다변량 평가 알고리즘은 제 1 특징 값 및 제 2 특징 값을 입력 변수들로서 가지는 하나의 동일한 수식을 이용하는 것과 같이, 제 1 특징 값 및 제 2 특징 값이 하나의 동일한 알고리즘에 대한 입력 변수들로서 이용될 수도 있는 1-단계(one-step) 알고리즘일 수도 있거나 1-단계 알고리즘을 포함할 수도 있다. 대안적으로, 다변량 평가 알고리즘은 다수의 단계들일 수도 있거나 다수의 단계들을 포함할 수도 있으며, 여기서, 단계적으로, 둘 이상의 알고리즘들이 연속적으로 적용될 수도 있다.

[0054] 예를 들어, Harald Martens 및 Tormod Næs, Multivariate Calibration, John Wiley 및 Sons Ltd, 1998, p. 97-165 및/또는 René Henrion and Günter Henrion, Multivariate Datenanalyse, Springer-Verlag, 1995, p. 103-157 에서 설명된 바와 같이, 다변량 분석은 분석일 수도 있고, 다변량 평가 알고리즘은 알고리즘일 수도 있다.

[0055] 추정 값은 광학적 측정 곡선 및/또는 측정 곡선을 평가하기 위한 방법에 의해 만들어진 적어도 하나의 타겟 변수 Y 의 값일 수도 있다. 값은 타겟 변수를 최적으로 정량화하는 것으로 신뢰될 수도 있다. 추정 값은 수치 값일 수도 있다.

[0056] 타겟 변수 Y 는 특정한 관심대상의 상태 변수일 수도 있다. 타겟 변수 Y 는 본 발명에 따른 방법에서 유도될 수도 있다. 일반적으로, 타겟 변수 Y 는 임의적인 상태 변수일 수도 있거나 임의적인 상태 변수를 포함할 수도 있다. 타겟 변수 Y 는 심지어 평가 동안에 변화할 수도 있다. 따라서, 하나의 동일한 광학적 측정 곡선 및/또는 하나의 동일한 측정 곡선은 심지어, 본 발명의 주요한 장점들 중의 하나일 수도 있는 동일한 다변량 평가 알고리즘을 이용함으로써 상이한 타겟 변수들을 유도하기 위하여 평가될 수도 있다. 일 예로서, 동일한 측정 곡선, 바람직하게는 동일한 광학적 측정 곡선을 이용함으로써, 당의 농도 및 적혈구용적의

들 모두는 타겟 변수들로서 유도될 수도 있다. 대안적으로, 당의 농도만 또는 적혈구용적만 타겟 변수들로서 유도될 수도 있다. 타겟 변수 Y 는 스칼라 (scalar) 또는 벡터 (vector) 또는 행렬 (matrix) 일 수도 있다.

[0057] 적어도 하나의 분석물의 농도는 임의적인 농도일 수도 있다. 바람직하게는, 적어도 하나의 분석물의 농도는 당의 농도, 바람직하게는 혈당의 농도일 수도 있다. 혈당의 농도의 전형적인 단위는 mmol/l 또는 mg/dl 일 수도 있다. 하나를 초과하는 타겟 변수 Y 는 벡터로 조합될 수도 있다.

[0058] 용어 "적어도 하나의 타겟 변수를 이용함으로써 적어도 하나의 분석물의 농도를 결정하는 것" 은 상이한 선택사항들을 포함할 수도 있다. 타겟 변수 Y 는 적어도 하나의 분석물의 농도일 수도 있거나, 적어도 하나의 분석물의 농도를 포함할 수도 있다. 추가적으로 또는 대안적으로, 타겟 변수 Y 는 적어도 하나의 분석물의 농도와 상이한 또 다른 타겟 변수 Y 일 수도 있다. 타겟 변수 Y 는 적어도 하나의 분석물의 농도와 상이한 타겟 변수 Y 를 포함할 수도 있다. 타겟 변수 Y 는 적어도 하나의 분석물의 농도로부터 독립적인 타겟 변수 Y 일 수도 있거나 이 타겟 변수 Y 를 포함할 수도 있다. 예를 들어, 단계 c) 에서 유도되는 타겟 변수 Y 는 적어도 하나의 분석물의 농도일 수도 있거나, 단계 c) 에서 유도된 타겟 변수 Y 가 분석물의 농도를 포함할 경우, 어떤 것도 단계 d) 에서 행해지지 않아야 될 수도 있거나 단지 간단한 계산이 행해져야 할 수도 있다. 단계 c) 에서 유도된 타겟 변수 Y 가 적어도 하나의 분석물의 농도가 아니거나 적어도 하나의 분석물의 농도를 포함하지 않을 경우, 적어도 하나의 분석물의 농도는 타겟 변수를 이용함으로써 단계 d) 에서 결정될 수도 있다. 예를 들어, 적어도 하나의 분석물의 농도의 원시 값 (raw value) 은 예를 들어, 관찰가능한 및/또는 측정 값을 이용함으로써 결정될 수도 있다. 원시 값은 정정 알고리즘을 이용함으로써 정정될 수도 있으며, 여기서, 정정 알고리즘은 단계 c) 에서 유도된 타겟 변수 Y 를 이용할 수도 있다. 정정 알고리즘은 온도 정정 및/또는 적혈구용적 정정일 수도 있거나 온도 정정 및/또는 적혈구용적 정정을 포함할 수도 있다. 원시 값은 정정 알고리즘을 이용함으로써 적어도 하나의 분석물의 농도의 정정된 값으로 변환될 수도 있다. 예를 들어, 관찰가능한 및/또는 특정한 측정 값은 예를 들어, 종래 기술로부터 알려진 방법을 이용함으로써, 바람직하게는 종단 시간 값에서의 완화 값을 이용함으로써, 가장 바람직하게는 완화 종단 값을 이용함으로써, 광학적 측정 곡선으로부터 및/또는 측정 곡선으로부터 생성될 수도 있다. 종단 시간 값은, 광학적 측정 곡선, 바람직하게는 완화 곡선이 특정한 문턱치보다 더 작은 기울기를 가질 수도 있는 시간일 수도 있다. 문턱치는 2%/s 일 수도 있다. 특정한 측정 값 또는 완화 값은 변환 알고리즘을 이용함으로써 원시 값으로 변환될 수도 있다. 원시 값은 예를 들어, 제 2 변환 알고리즘, 예를 들어, 정정 알고리즘을 이용함으로써 정정된 값으로 변환될 수도 있다. 대안적으로, 방법은 예를 들어, 1 단계 방법에서 하나의 변환 알고리즘만을 이용하여 이용될 수도 있으며, 여기서, 측정 값 및 예를 들어, 적어도 하나의 타겟 변수 Y 는 변환 알고리즘을 이용함으로써 변환될 수도 있다. 변환은 적어도 하나의 분석물의 농도의 정정된 값을 직접적으로 초래할 수도 있다. 여기에서의 측정 값은 예를 들어, 특정한 시점에서 측정 곡선으로부터 및/또는 광학적 측정 곡선으로부터 결정되는 완화 값, 예를 들어, 완화 종단 값일 수도 있다. 다른 선택사항들이 가능할 수도 있다.

[0059] 상태 변수들은 체액의 샘플의 조성, 바람직하게는 체액의 샘플의 적어도 하나의 성분의 함량 및 더욱 바람직하게는 적어도 하나의 분석물의 농도; 체액의 샘플의 적어도 하나의 미립자 성분의 함량, 바람직하게는 적혈구용적; 체액의 샘플의 온도; 체액의 샘플을 둘러싸는 주변 대기의 습도; 테스트 물질의 보관 시간; 테스트 물질을 포함하는 테스트 스트립의 보관 시간; 아스코르베이트 (ascorbate) 와 같은 간섭 물질; 샘플의 기증자의 약학적 치료 (pharmacological treatment) 에 의해 야기된 샘플의 어떤 속성들 또는 샘플의 변경들로 구성되는 그룹으로부터 선택될 수도 있다. 체액의 샘플의 조성은 적어도 하나의 성분의 상이한 함량들을 포함할 수도 있다.

체액의 샘플의 조성은 샘플의 평균 조성으로부터의 샘플의 변동들을 포함할 수도 있다. 샘플의 조성은 혈액 성분들의 농도들의 변동들, 예를 들어, 평균 혈액 샘플들에서와 같이 더 높거나 더 낮은 적혈구용적 값을 포함할 수도 있다.

[0060] 제 1 평가 규칙은 시간 변환에 의해 제 2 평가 규칙으로 변환되지 않을 수도 있다. 바람직하게는, 제 1 평가 규칙은 바람직하게는, 선형 시간 변환에 의해서가 아니라 시간 변환에 의해, 제 2 평가 규칙으로 변환가능하지 않을 수도 있다. 시간 변환은 시점의 변화를 포함할 수도 있다. 제 1 평가 규칙은 상이한 시간들 t 에 대한 동일한 알고리즘들의 적용에 의해 제 2 평가 규칙과 단지 상이하지 않을 수도 있다. 제 1 평가 규칙 및 제 2 평가 규칙은 상이한 알고리즘 컴포넌트들을 가질 수도 있거나 상이한 파라미터들을 포함할 수도 있으며, 여기서, 파라미터는 시간 t 또는 시점이 아니다.

[0061] 제 1 특징 값은 광학적 측정 곡선의 제 1 시간 간격을 이용함으로써 결정될 수도 있다. 제 2 특징 값은 광학적 측정 곡선의 제 2 시간 간격을 이용함으로써 결정될 수도 있다. 광학적 측정 곡선의 제 1 시간 간격은

광학적 측정 곡선의 제 2 시간 간격과 상이할 수도 있다. 대안적으로, 제 1 특징 값은 측정 곡선의 제 1 시간 간격을 이용함으로써 결정될 수도 있으며, 여기서, 제 2 특징 값은 측정 곡선의 제 2 시간 간격을 이용함으로써 결정될 수도 있고, 여기서, 측정 곡선의 제 1 시간 간격은 측정 곡선의 제 2 시간 간격과 상이할 수도 있다. 제 1 시간 간격은 제 2 시간 간격과 중첩될 수도 있다. 대안적으로, 제 1 시간 간격은 제 2 시간 간격으로부터 완전히 분리될 수도 있다. 시간 간격, 예를 들어, 제 1 시간 간격 및/또는 제 2 시간 간격은 예를 들어, 적어도 2 개의 측정 값들을 포함하는 시간에 있어서의 간격일 수도 있다.

[0062] 타겟 값은 적어도 하나의 분석물의 농도와 상이할 수도 있다. 대안적으로, 타겟 값은 적어도 하나의 분석물의 농도일 수도 있거나, 적어도 하나의 분석물의 농도를 포함할 수도 있다. 예를 들어, 타겟 값은 적어도 하나의 분석물의 농도와 상이한 물리적 및/또는 화학적 분량일 수도 있거나, 타겟 값은 적어도 하나의 분석물의 농도와 동일한 물리적 또는 화학적 분량일 수도 있다.

[0063] 적어도 2 개의 평가 규칙들은 광학적 측정 곡선의 적어도 2 개의 미분들로부터 특징 값들을 유도하도록 구성될 수도 있다. 미분은 임의적인 차수의 미분일 수도 있다. 미분은 예를 들어, 0 차 미분일 수도 있다. 바람직하게는, 미분들 중의 적어도 하나는 더 높은 차수의 미분, 이에 따라, 바람직하게는, 1 차 미분, 2 차 미분 또는 더 높은 차수의 미분일 수도 있다. 예를 들어, 제 1 평가 규칙은 광학적 측정 곡선 또는 측정 곡선의 n 차 미분으로부터 제 1 특징 값을 생성하기 위하여 이용될 수도 있다. n 은 제로 이상, 바람직하게는 1 이상일 수도 있다. 제 2 평가 규칙은 바람직하게는 광학적 측정 곡선 또는 측정 곡선의 m 차 미분으로부터 제 2 특징 값을 생성하기 위하여 이용될 수도 있다. m 은 제로 이상, 바람직하게는 1 이상일 수도 있다. 바람직하게는, n 은 m 과 상이할 수도 있다. 0 차 미분은 광학적 측정 곡선 또는 측정 곡선의 항등식(identity) 일 수도 있다. 광학적 측정 곡선 또는 측정 곡선의 1 차 미분은 광학적 측정 곡선의 기울기 또는 측정 곡선의 기울기일 수도 있다.

[0064] 적어도 2 개의 미분들은 상이한 차수의 적어도 2 개의 미분들을 포함하는 미분들일 수도 있다. 예를 들어, 제 1 평가 규칙은 광학적 측정 곡선의 1 차 미분일 수도 있고, 제 2 평가 규칙은 광학적 측정 곡선의 2 차 미분일 수도 있다.

[0065] 미분들은 적어도 하나의 필터링 알고리즘, 바람직하게는 사비츠키-골레이(Savitzky-Golay) 필터링 알고리즘을 이용함으로써 생성될 수도 있다. 필터 알고리즘은 수치 필터링 알고리즘일 수도 있다. 필터링 알고리즘은 미분들 중의 적어도 하나를 유도 및/또는 생성할 수 있는 알고리즘일 수도 있다. 다른 타입들의 알고리즘들이 가능할 수도 있다.

[0066] 특징 값들의 세트는 2 내지 20 개의 특징 값들, 바람직하게는 3 내지 10 개의 특징 값들을 포함할 수도 있다. 대안적으로, 훨씬 더 많은 특징 값들이 가능할 수도 있다. 보관 공간을 절감하고 및/또는 계산을 간략화하고 및/또는 계산 시간을 절감하기 위한 특징 값들의 수를 최소화하는 것이 유익할 수도 있다.

[0067] 타겟 변수 Y 는 체액의 샘플에서 적어도 하나의 분석물의 농도를 포함할 수도 있다. 타겟 변수 Y 는 바람직하게는, 당의 농도 및/또는 적혈구용적의 농도를 포함할 수도 있다.

[0068] 단계 d) 에서, 적어도 하나의 타겟 변수 Y 에 추가하여, 적어도 하나의 전기화학적 측정 값은 분석물의 농도를 결정하기 위하여 이용될 수도 있다. 전기화학적 측정 값은 적어도 하나의 전기화학적 측정을 이용함으로써 결정될 수도 있다. 전기화학적 측정은 전기화학적 측정 값들을 생성할 수 있는 측정일 수도 있다. 예를 들어, 위에서 설명된 바와 같은 측정 곡선은 전기화학적 측정 곡선일 수도 있다. 전기화학적 측정은 전기화학적 측정 값들을 포함할 수도 있다. 전기화학적 측정은 전류계측 측정(amperometric measurement) 일 수도 있다. 전기화학적 측정은 적어도 하나의 전극을 이용한 적어도 하나의 측정을 포함할 수도 있다. 전기화학적 측정은 적어도 하나의 전기적 전류 측정 및/또는 적어도 하나의 전기적 전압 측정 및/또는 적어도 하나의 임피던스 측정을 이용한 측정일 수도 있다. 전기화학적 측정 값은 전기적 전류 및/또는 전기적 전압 또는 임피던스일 수도 있으며, 여기서, 전기적 전류 및/또는 전기적 전압 및/또는 임피던스는 적어도 하나의 분석물의 농도, 바람직하게는 당의 농도와 상관될 수도 있다. 예를 들어, 전류는 당의 농도에 비례적일 수도 있다. 전기화학적 측정 값은 위에서 논의된 바와 같이 원시 값일 수도 있다. 전기화학적 측정 값은 바람직하게는, 분석물의 정정된 농도, 예를 들어, 당의 정정된 농도를 생성하기 위한 타겟 변수 Y 를 이용함으로써 정정될 수도 있다. 적어도 하나의 분석물의 농도는 전기화학적 측정에 의해 결정될 수도 있다. 광학적 측정 곡선은 정정을 위하여, 바람직하게는 전기화학적 측정, 바람직하게는 전기화학적 측정 값의 계산된 정정을 위하여 이용되기만 할 수도 있다. 정정은 위에서 설명된 바와 같이 정정 알고리즘을 포함할 수도 있다.

- [0069] 전기화학적 측정 값을 이용함으로써, 체액의 샘플에서의 적어도 하나의 분석물의 농도의 근사화된 값이 결정될 수도 있다. 샘플에서의 적어도 하나의 분석물의 농도의 근사화된 값은 위에서 논의된 바와 같이 원시 값일 수도 있다. 타겟 값 Y 는 근사화된 값을 정정하기 위하여 이용될 수도 있다. 타겟 값은 예를 들어, 당에 농도에 대한 적혈구용적 및/또는 적혈구용적의 농도의 영향을 포함할 수도 있다.
- [0070] 미리 결정된 다변량 평가 알고리즘은 하기로부터 선택된 적어도 하나의 다항식 알고리즘을 포함할 수도 있다:
- [0071] $Y = A \cdot X, (1)$
- [0072] $Y = X^T \cdot A \cdot X (2)$
- [0073] 및
- [0074] $Y = X^T \cdot (X^T \cdot A \cdot X), (3).$
- [0075] A 는 1 차원, 2 차원 또는 3 차원 평가 텐서 (tensor) 일 수도 있다. A 는 바람직하게는 대칭 텐서일 수도 있다. 예를 들어, A 는 3×3 텐서일 수도 있다. X 및/또는 Y 는 벡터들 또는 행렬들일 수도 있다. 바람직하게는 행렬 또는 벡터인 Y 는 상이한 타겟 변수들을 포함할 수도 있다. 행렬 또는 벡터인 X 는 적어도 2 개의 상이한 특징 값들을 포함할 수도 있다. 다른 바람직한 다항식 알고리즘들이 가능할 수도 있다.
- [0076] 미리 결정된 다변량 평가 알고리즘은 하기로부터 선택된 적어도 하나의 알고리즘을 포함할 수도 있다:
- [0077] $Y = \sum_i a_i \cdot X_i, (4)$
- [0078] $Y = \sum_i a_i \cdot X_i + \sum_{i,j} a_{ij} \cdot X_i \cdot X_j, (5)$
- [0079] $Y = \sum_i a_i \cdot X_i + \sum_{i,j} a_{ij} \cdot X_i \cdot X_j + \sum_{i,j,k} a_{ijk} \cdot X_i \cdot X_j \cdot X_k (6).$
- [0080] a_i, a_{ij}, a_{ijk} 는 미리 결정된 계수들이다. i, j 및 k 는 1 로부터 N 까지의 상호 독립적인 정수들일 수도 있다.
- [0081] 본 발명에 따른 방법은 적어도 하나의 교정 단계를 더 포함할 수도 있다. 교정 단계에서는, 각각의 알려진 타겟 변수들 Y 로 복수의 교정 유체들의 측정 곡선들, 바람직하게는 복수의 교정 유체들의 광학적 측정 곡선들을 획득함으로써, 복수의 교정 측정 곡선들이 생성될 수도 있다. 특징 값들은 각각의 교정 측정 곡선에 대해 결정될 수도 있다. 예를 들어, 수식들 (4) 내지 (6) 중의 하나 이상의 수식들의 계수들을 포함하는 수식의 계 (equation system) 가 구해질 수도 있다. 이것에 의하여, 계수들에 대한 수치 값들이 결정될 수도 있다. 교정 유체는 적어도 하나의 분석물의 알려진 농도, 바람직하게는 신뢰성 있는 참조 방법에 의해 결정된 분석물의 농도와 같은 알려진 타겟 변수를 가지는 유체일 수도 있다. 교정 유체는 가장 바람직하게, 분석물의 알려진 농도를 가지는, 예를 들어, 당의 알려진 농도를 가지는 유체일 수도 있다. 따라서, 교정 유체는 0 내지 500 mg/dl 의 당 농도와 같이, 알려진 당 농도를 가지는 당 용액을 포함할 수도 있다. 교정 측정 곡선은 교정 유체를 이용함으로써 획득되는 측정 곡선일 수도 있고, 및/또는 교정 측정 곡선은 적어도 하나의 타겟 변수 Y 가 알려질 수도 있도록 알려진 조건들 하에서 획득될 수도 있다. 따라서, 타겟 변수 Y 가 교정 유체를 지칭할 수도 있는 경우에는, 타겟 변수 Y 가 교정 유체 자체를 통해 알려질 수도 있다. 타겟 변수 Y 가 온도 및/또는 측정을 위해 이용된 테스트 물질의 특정한 속성들 및/또는 상태 변수들 중의 하나와 같은 측정 조건들을 지칭할 수도 있는 경우에는, 타겟 변수 Y 가 측정의 상황들로부터 알려질 수도 있다.
- [0082] 추가적으로 또는 대안적으로, 미리 결정된 다변량 평가 알고리즘은 판정 트리 (decision tree) 를 포함할 수도 있는 함수를 포함할 수도 있다. 본원에서 추가로 이용된 바와 같이, "판정 트리" 는 미리 결정된 조건이 충족될 수도 있는지 아닌지 여부의 평가에 기초하여 적어도 2 개, 바람직하게는 2 개의 대안적인 절차들로부터 하나를 선택하는 것을 허용할 수도 있는 적어도 하나의 판정 가지 (decision branch) 를 포함할 수도 있다. 판정 가지 자체는 추가의 미리 결정된 조건의 평가에 따라 적어도 2 개, 바람직하게는 2 개 또는 3 개의 추가의 대안적인 절차들로부터 하나를 수행하는 것을 허용할 수도 있는 추가적인 2 차 판정 가지를 포함할 수도 있다. 추가적으로, 2 차 판정 가지는 적어도 하나의 추가의 더욱 상위 차수 (higher-order) 판정 가지를 포함할 수도 있다. 일반적으로, 적어도 하나의 특징 값에 종속될 수도 있는 미리 결정된 조건은 값의 (비) 존

제- 또는 한정된 값이 미리 결정된 범위 내에 속하는지 아닌지의 여부를 평가할 수도 있다. 따라서, 판정 가지는 특정한 절차들을 수행하는 것 또는 수행하지 않는 것, 또는 특정한 파라미터 하에서, 특정한 파라미터 세트로, 또는 특정한 파라미터 범위 내에서 특정한 절차들을 수행하는 것 사이의 판정을 제공할 수도 있다. 본 발명에 대하여, 특정한 파라미터는 제 1 또는 제 2 특징 값을 포함할 수도 있다. 그러나, 체액의 샘플에서 분석물을 검출하기 위한 본 발명의 특정한 상황들을 특히 반영할 수도 있는 다른 종류들의 미리 결정된 조건들이 가능하다.

[0083] 비제한적인 예로서, 미리 결정된 다변량 평가 알고리즘은 1 차 판정 트리 $f(X_1, X_2)$ 를 포함하는 다음의 함수를 포함할 수도 있다.

[0084] $Y = f(X_1, X_2) = \{cond(X_1) \text{에 대하여 } g_1(X_2); NOT \text{ } cond(X_1) \text{에 대하여 } g_2(X_2)\}, (7)$

[0085] 여기서, 제 1 특징 값 X_1 에 종속될 수도 있는 미리 결정된 조건 $cond(X_1)$ 이 충족될 수도 있는지 아닌지의 여부의 평가에 따라서는, 타겟 변수 Y 에 대한 추정 값은 제 2 특징 값 X_2 에 모두 종속될 수도 있는 제 1 함수 $g_1(X_2)$ 또는 대안적인 제 2 함수 $g_2(X_2)$ 의 어느 하나를 이용함으로써 수식 (7) 에 따라 유도될 수도 있다. 미리 결정된 다변량 평가 알고리즘에 대한 다른 예들은 2 차 판정 트리와 같은 판정 트리의 더욱 복잡한 구조들을 포함할 수도 있으며, 여기서, 특징 값들 중의 하나에 종속될 수도 있는 제 1 미리 결정된 조건이 충족될 수도 있는지 아닌지의 여부의 평가에 따라, 특징 값들 중의 또 다른 하나에 추가로 종속될 수도 있는 제 2 미리 결정된 조건은 타겟 변수 Y 에 대한 추정 값이 유도될 때까지 평가될 수도 있다.

[0086] 단계 b) 에서, 평가 규칙들은 특징 값들이 선형적으로 독립적일 수도 있음으로써, 계수들의 수치 값들에 대한 고유해 (unique solution) 들을 생성할 수도 있도록 구성될 수도 있다. 대안적으로, 평가 규칙들은 특징 값들이 선형적으로 독립적이지 않을 수도 있도록 구성될 수도 있다.

[0087] 적어도 하나의 다변량 평가 알고리즘은 부분 최소 제곱 회귀 알고리즘 (partial least squares regression algorithm; PLSR); 주성분 회귀 알고리즘 (principal component regression algorithm; PCR); 지원 벡터 머신 알고리즘 (support vector machine algorithm; SVM); 인공 신경망 알고리즘 (artificial neuronal network algorithm; ANN) 및/또는 임의의 유전 알고리즘 (genetic algorithm; GA) 으로 구성되는 그룹으로부터 선택된 적어도 하나의 알고리즘을 포함할 수도 있다.

[0088] 체액은 혈액, 간질액, 소변, 혈장 (plasma), 혈청 (serum) 및 타액으로 구성되는 그룹으로부터 선택될 수도 있다. 다른 체액들이 가능할 수도 있다. 체액은 적어도 하나의 추가적인 성분을 추가함으로써 준비될 수도 있다. 체액은 가열 또는 냉각 또는 흔들기 (shaking) 에 의해 준비될 수도 있다.

[0089] 검출 반응의 진행을 표시하는 적어도 하나의 측정 값의 시간 전개의 모니터링은 검출 반응에 영향을 주지 않으면서 검출 반응의 무충격 (impact-free) 모니터링이 되도록 구성될 수도 있다. 용어 "무충격 모니터링" 은 검출 반응의 환경의 속성들의 변화 없는 검출 반응을 지칭할 수도 있다. 예를 들어, 검출 반응은 바람직하게는, 온도의 변화들 및/또는 습도의 변화들 및/또는 상태 변수들 중의 적어도 하나의 변화들 없이 관찰될 수도 있다.

[0090] 2 개의 상이한 평가 규칙들 중의 적어도 하나는 하기로 구성되는 그룹으로부터 선택될 수도 있다:

[0091] a. 미리 결정된 시점에서 광학적 측정 곡선의 특정한 측정 값 또는 광학적 측정 곡선의 미분을 특징 값으로서 이용하는 것, 바람직하게는 하나 이상의 특정한 기준들을 이용하는 것, 특히, 적어도 하나의 종단 값 기준, 더욱 바람직하게는 미리 결정된 문턱 값 미만의 변화 레이트를 포함할 수도 있는 하나 이상의 특정한 조건들을 이용하는 것;

[0092] b. 미리 결정된 시간의 주기 동안에 광학적 측정 곡선의 평균 값 또는 광학적 측정 곡선의 미분을 특징 값으로서 이용하는 것;

[0093] c. 광학적 측정 곡선 또는 광학적 측정 곡선의 미분의 특징 시점, 바람직하게는 하기 중의 하나 이상이 발생하는 특징 시점들을 특징 값으로서 이용하는 것: 광학적 측정 곡선 또는 광학적 측정 곡선의 미분의 최대; 광학적 측정 곡선 또는 광학적 측정 곡선의 미분의 최소; 광학적 측정 곡선 또는 광학적 측정 곡선의 미분의 변곡점;

[0094] d. 광학적 측정 곡선 또는 광학적 측정 곡선의 미분의 특징 파라미터, 바람직하게는 하기 중의 하나에서의

특정 파라미터를 특정 값으로서 이용하는 것: 광학적 측정 곡선 또는 광학적 측정 곡선의 미분의 최대; 광학적 측정 곡선 또는 광학적 측정 곡선의 미분의 최소; 광학적 측정 곡선 또는 광학적 측정 곡선의 미분의 변곡점;

- [0095] e. 적어도 하나의 피팅 프로세스에 의해 유도된 피팅 파라미터 (fit parameter) 를 특정 값으로서 이용하는 것, 여기서, 피팅 프로세스는 광학적 측정 곡선 또는 광학적 측정 곡선의 미분의 적어도 섹션 (section) 으로의 적어도 하나의 미리 결정된 피팅 곡선의 피팅을 암시할 수도 있음; 및
- [0096] f. 광학적 측정 곡선의 상이한 차수의 적어도 2 개의 미분들의 위상 도표 (phase plot) 로부터 유도된 적어도 하나의 값을 특정 값으로서 이용하는 것, 여기서, 위상 도표는 적어도 하나의 위상 공간 곡선을 포함할 수도 있고, 여기서, 위상 도표로부터 유도된 값은 바람직하게는 하기로 구성되는 그룹으로부터 선택될 수도 있음: 위상 공간 곡선의 중심의 위치; 위상 공간 곡선의 길이; 위상 공간 체적; 위상 공간 면적; 위상 공간 곡선의 중심까지의 최대 거리를 갖는 포인트; 위상 공간의 원점으로부터의 평균 제공된 거리.
- [0097] 특정한 측정 값은 타겟 변수들 중의 적어도 하나와 상관되거나 반-상관 (anti-correlating) 되는 측정 값일 수도 있다. 예를 들어, 특정한 측정 값은 상태 변수들 중의 적어도 하나와 상관되거나 반-상관되는 측정 값일 수도 있다. 미리 결정된 시점은 고정된 시점, 또는 하나 이상의 특정한 조건들을 이용하는 것과 같이, 하나 이상의 특정한 기준들을 이용함으로써 결정될 수도 있는 시점일 수도 있다. 특정한 기준들 또는 특정한 조건들은 미리 결정된 문턱 값 미만의 적어도 하나의 변화 레이트, 예를 들어, $\leq 2\%/s$ 또는 $\leq 1\%/s$ 와 같은 중단 값 기준을 포함할 수도 있다.
- [0098] 광학적 측정 곡선의 평균 값은 전체의 광학적 측정 곡선의 평균값, 또는 광학적 측정 곡선의 부분의 평균 값일 수도 있다. 평균 값은 산술 평균 또는 기하 평균 또는 조화 평균 또는 또 다른 평균치일 수도 있다. 미분은 위에서 정의된 바와 같은 미분일 수도 있다. 평균 값은 미리 결정된 시간 주기 동안의 평균 값일 수도 있다. 미리 결정된 시간 주기는 적어도 2 개의 측정 값들을 포함할 수도 있다. 미리 결정된 시간 주기는 서로 나란히 놓여 있는 적어도 2 개의 측정 값들을 포함할 수도 있다.
- [0099] 특정 시점은 고정된 시점, 또는 하나 이상의 중단 값 기준을 이용하는 것과 같이, 하나 이상의 특정한 기준들을 이용함으로써 결정될 수도 있는 시점일 수도 있다. 피팅 프로세스는 임의적인 피팅 프로세스, 예를 들어, 다항식 및/또는 선형 피팅 프로세스 및/또는 지수함수적 피팅 프로세스일 수도 있다.
- [0100] 위상 공간 곡선의 중심의 위치는 바람직하게는 위상 공간 곡선의 중심의 좌표들을 포함할 수도 있다. 위상 공간 곡선의 형상은 상태 변수들, 예를 들어, 당의 농도 및/또는 온도 및/또는 적혈구용적의 농도에 종속될 수도 있다.
- [0101] 적어도 2 개의 상이한 평가 규칙들은 상이한 수들의 그룹 a 내지 f 로부터 선택될 수도 있다.
- [0102] 단계 b) 는 평가 규칙들의 세트를 생성하는 것을 포함할 수도 있다. 평가 규칙들의 세트의 생성은 다음의 하위-단계들을 포함할 수도 있다:
- [0103] b1) 학습 체액 (learning body fluid) 들의 학습 세트를 이용함으로써, 그리고 테스트 물질 및 테스트 체액들의 검출 반응들을 모니터링함으로써 획득된 학습 측정 곡선들의 학습 세트를 제공하는 단계. 테스트 체액들 및 검출 반응들은 학습 측정 곡선들이 상태 변수들의 상이한 세트들로 획득될 수도 있도록 선택될 수도 있음;
- [0104] b2) 후보 평가 규칙들의 세트를 식별하고 학습 측정 곡선들의 학습 세트로부터 후보 측정 값들의 세트를 유도하는 단계;
- [0105] b3) 상태 변수들 및 각각의 후보 평가 규칙에 대한 후보 측정 값들 사이의 상관을 결정하는 단계;
- [0106] b4) 하위-단계 b3) 에서 결정된 상관들을 고려함으로써 후보 평가 규칙들의 세트로부터 평가 규칙들의 세트를 선택하는 단계.
- [0107] 본원에서 이용된 바와 같이, 용어 "학습 체액" 은 이 상태 변수들이 알려진 온도, 알려진 분석물 함량 예컨대, 알려진 당 함량 및 알려진 적혈구용적과 같은 체액의 속성들을 지칭하는 한, 상태 변수들의 알려진 세트를 가지는 체액을 지칭할 수도 있다. 결과적으로, 용어 "학습 측정 곡선" 은 학습 체액을 이용함으로써, 그리고 상태 변수들의 알려진 세트를 이용함으로써 획득된 측정 곡선을 지칭할 수도 있다. 거기에서, 알려진 상태 변수들은 이 상태 변수들이 학습 체액의 속성들을 지칭하는 한, 학습 체액에 의해 정의될 수도 있고, 이 상태 변수들이 검출 반응 및/또는 테스트 물질의 세부사항들을 지칭하는 것과 같이, 측정에 의해 정의되는 한, 측정의 속성들 및/또는 상황들에 의해 정의될 수도 있다. 또한, 용어 "학습 체액들의 학습 세트" 는 상태 변수들의

상이한 알려진 세트들을 가지는 복수의 학습 체액들을 포함하는 세트를 지칭할 수도 있다. 용어 " 학습 측정 곡선들의 학습 세트" 는 결과적으로, 알려진 상태 변수들의 상이한 세트들을 이용함으로써 획득된 학습 측정 곡선들의 세트를 지칭할 수도 있다.

[0108] 후보 평가 규칙은 모든 잠재적인 평가 규칙들로부터 임의적으로 선택될 수도 있는 임의적인 평가 규칙일 수도 있다. 바람직하게는, 후보 평가 규칙들은, 유사한 체액 및/또는 유사한 측정 조건들에 대하여, 예컨대, 상관 계수가 미리 결정된 문턱치를 초과하게 함으로써, 상태 변수들 중의 하나 이상, 바람직하게는 하나의 특정한 타겟 변수와 고도로 상관되는 후보 특징 값들을 초래하는 것으로 입증된 후보 평가 규칙들로 시작하는 것과 같이, 전문 지식을 이용함으로써 선택될 수도 있다. 바람직하게는, 큰 수의 후보 평가 규칙들에 대한 상관 계수들이 시각적으로 비교될 수도 있다. 예를 들어, 전문 지식 및/또는 경험은, 하나의 상태 변수와 높은 상관 계수를 보이는 반면, 다른 상태 변수들, 바람직하게는 유사한 체액들 및/또는 유사한 측정 조건들에 대한 모든 다른 상태 변수들에 대해 미리 결정된 문턱치 미만의 상관 계수들과 같은 낮은 상관 계수를 보이도록 입증된 후보 평가 규칙들에 관해 이용될 수도 있다. 추가적으로 또는 대안적으로, 상관 계수들 자체 대신에, 그 가치 값 (Merit value) 에 관한 전문 지식 및/또는 경험이 이용될 수도 있다.

[0109] 후보 특징 값은 후보 평가 규칙을 이용함으로써 학습 측정 곡선으로부터 유도된 후보 값일 수도 있다. 용어 "상관" 은 폭넓은 등급의 통계적 관계들 중의 임의의 것을 지칭할 수도 있다. 상관은 예를 들어, 종속성일 수도 있다. 종속성은 2 개의 변수들 사이 및/또는 데이터의 2 개의 세트들 사이의 통계적 관계일 수도 있다.

[0110] 하위-단계 b3) 은 각각의 상태 변수에 대한 각각의 후보 평가 규칙에 대하여 적어도 하나의 상관 파라미터를 결정하는 것을 포함할 수도 있다. 상관 파라미터는 바람직하게는 피어슨 상관 계수 (Pearson correlation coefficient) 일 수도 있다. 상관 파라미터는 상관 계수일 수도 있다. 상관 파라미터 및/또는 상관 계수 및/또는 피어슨 상관 계수는 상관도에 대한 수치 값일 수도 있다. 가장 보편적인 상관 계수는 피어슨 상관 계수이다. 피어슨 상관 계수는 바람직하게는 2 개의 변수들 사이의 선형 관계에만 민감한 상관 계수일 수도 있다.

[0111] 하위-단계 b4) 에서, 가치 값은 각각의 상관에 대해 계산될 수도 있다. 후보 평가 규칙들의 세트로부터의 평가 규칙들의 세트의 선택은 가치 값들을 고려함으로써 수행될 수도 있다. 가치 값 (Merit value) 은 예를 들어, 하기 공식을 이용함으로써, 상관들 및/또는 상관 계수들로부터, 예를 들어, 상관 값들로부터, 바람직하게는 피어슨 상관 계수들로부터 유도될 수도 있다:

$$Merit\ value = \frac{correlation^2}{|correlation_{glucose}| + |correlation_{hematocrit}| + |correlation_{humidity}|}$$

[0112] $correlation_{glucose}$ 는 당의 농도에 대한 상관 계수 $correlation_{hematocrit}$ 또는 적혈구용적의 농도에 대한 상관 계수 $correlation_{humidity}$ 또는 습도의 농도에 대한 상관 계수 일 수도 있다. 가치 값은 특징 값들을 추출하기 위하여 이용될 수도 있다.

[0114] 하위-단계 b4) 에서는, 하위-단계 b3) 에서 결정된 대응하는 상관이 적어도 하나의 미리 결정된 조건을 충족시킬 수도 있을 경우, 후보 평가 규칙은 평가 규칙인 것으로 결정될 수도 있다.

[0115] 본 발명의 추가의 양태 (제 2 양태) 에서는, 체액의 샘플에서 분석물을 검출하기 위한 방법이 개시되어 있다. 분석물, 샘플 및 체액은 위에서 논의된 바와 같이 정의될 수도 있다. 방법은 다음의 단계들을 포함한다:

[0116] i) 적어도 하나의 측정 곡선을 제공하는 단계. 측정 곡선은 적어도 하나의 테스트 물질 및 체액의 샘플의 검출 반응의 진행을 표시하는 적어도 하나의 측정 값의 시간 전개를 모니터링함으로써 기록된 복수의 측정 값들을 포함한다. 측정 곡선에 포함된 측정 값들은 상이한 시점들에서 획득된다. 검출 반응은 상태 변수들의 세트에 의해 영향을 받는 것으로 알려져 있다. 각각의 상태 변수는 체액의 샘플의 상태 및 검출 반응의 조건 중의 적어도 하나를 특징화한다;

[0117] ii) 측정 곡선의 제 1 시간 간격 t_1 을 이용함으로써 적어도 하나의 타겟 변수 Y 및/또는 적어도 하나의 타겟 변수 Y 에 대한 적어도 하나의 추정 값을 결정하는 단계로서, 여기서, $0 \leq t_1 \leq x \cdot s$ 이고, 여기서, 타겟 변수

Y 는 적어도 하나의 분석물의 농도와 상이한, 상기 결정하는 단계;

[0118] iii) 적어도 하나의 타겟 변수를 이용함으로써 적어도 하나의 분석물의 농도를 결정하는 단계.

[0119] 본 발명의 이 제 2 양태에 따른 방법의 추가의 선택적인 세부사항들에 대하여 뿐만 아니라, 제 2 양태에 따른 방법에서 이용된 용어들의 정의들에 대하여, 본 발명의 제 1 양태에 따른 방법에 대해 참조가 행해질 수도 있다.

[0120] 그러나, 본 발명의 제 2 양태에서는, 이 선택사항이 여전히 존재하더라도, 측정 곡선이 반드시 광학적 측정 곡선이어야 하는 것은 아니다. 따라서, 다른 타입들의 측정 곡선들은 적어도 하나의 테스트 물질 및 체액의 샘플의 검출 반응의 진행을 표시하는 적어도 하나의 측정 값의 시간 전개를 모니터링함으로써 기록하는 복수의 측정 값들을 포함한다. 검출 반응은 테스트 물질 자체 및/또는 체액의 샘플 중의 적어도 하나에 대한 적어도 하나의 측정가능한 속성을 변화시키도록 구성될 수도 있다. 적어도 하나의 측정가능한 속성은 반드시 광학적 속성이어야 하는 것은 아니고, 광학적 속성인 선택사항 외에, 전기적 속성 및/또는 화학적 속성 중의 하나 이상일 수도 있거나 이 하나 이상을 포함할 수도 있다. 따라서, 일 예로서, 본 발명의 제 2 양태에 따른 방법의 측정 값들은 전기적 또는 전기화학적 측정 값들일 수도 있거나 이 전기적 또는 전기화학적 측정 값들을 포함할 수도 있다. 결과적으로, 검출 반응으로 인해 적어도 하나의 광학적 속성을 변화시키는 테스트 물질을 이용하는 선택사항 외에, 검출 반응으로 인해 적어도 하나의 전기화학적 속성 및/또는 적어도 하나의 전기적 속성을 변화시키는 적어도 하나의 테스트 물질과 같은 다른 타입들의 테스트 물질들이 추가적으로 또는 대안적으로 이용될 수도 있다. 따라서, 일 예로서, 본 발명의 제 1 양태의 방법에서는, 적어도 하나의 광학적 테스트 물질을 가지는 적어도 하나의 테스트 엘리먼트가 이용될 수도 있는 반면, 본 발명의 제 2 양태에 따른 방법 및/또는 본 발명의 제 3 양태에 따른 방법에서는, 이하에서 더욱 상세하게 개시된 바와 같이, 광학적 테스트 물질 및 전기화학적 테스트 물질 중의 적어도 하나를 가지는 적어도 하나의 테스트 엘리먼트가 이용될 수도 있다.

결과적으로, 본 발명의 제 2 양태 및/또는 제 3 양태에 따른 방법에서 이용 및/또는 평가된 측정 곡선들은 광학적 측정 곡선들 및 전기화학적 측정 곡선들로 구성되는 그룹으로부터 선택될 수도 있다. 다른 선택사항들이 실현가능하다. 또한, 결과적으로, 본 발명의 제 2 양태 및/또는 제 3 양태에 따른 방법에서의 측정 값들은 광학적 측정 값들 및 전기화학적 측정 값들로 구성되는 그룹으로부터 선택될 수도 있다. 다른 선택사항들이 실현가능하다.

[0121] 측정 곡선이 반드시 광학적 측정 곡선이어야 하는 것은 아니라는 사실 외에, 본 발명의 제 2 양태에 따라 이 방법에서 이용된 용어들은 위에서 설명된 동일한 용어들로서 정의될 수도 있다. 제 1 시간 간격 t_1 은 위에서 설명된 바와 같은 시간 간격일 수도 있다. 시간 간격 t_1 은 바람직하게는 적어도 2 개의 측정 값들을 포함할 수도 있다. x 는 2 이하일 수도 있고, 바람직하게는 x 는 0.2 이하일 수도 있다.

[0122] 방법은 다음의 단계들을 더 포함할 수도 있다:

[0123] iv) 적어도 2 개의 상이한 평가 규칙들의 세트를 제공하는 단계. 각각의 평가 규칙은 측정 곡선으로부터 특징 값을 유도함으로써, 측정 곡선으로부터 특징 값들의 세트 $X=\{X_i\}_{i=1,\dots,N}$ 를 유도하도록 구성될 수도 있다. 특징 값들의 세트는 평가 규칙들의 세트로부터의 적어도 하나의 제 1 평가 규칙을 이용함으로써 측정 곡선으로부터 유도되는 적어도 하나의 제 1 특징 값과, 평가 규칙들의 세트로부터의 적어도 하나의 제 2 평가 규칙을 이용함으로써 측정 곡선으로부터 유도되는 적어도 하나의 제 2 특징 값을 포함한다. 제 2 평가 규칙은 제 1 평가 규칙과 상이하다.

[0124] 적어도 단계 iv) 는 바람직하게는 적어도 하나의 컴퓨터를 이용함으로써 실행될 수도 있다.

[0125] 방법은 다음의 단계를 더 포함할 수도 있다:

[0126] v) 적어도 하나의 미리 결정된 다변량 평가 알고리즘을 이용함으로써 적어도 하나의 제 1 특징 값 및 적어도 하나의 제 2 특징 값의 적어도 하나의 다변량 분석을 수행하는 단계. 다변량 평가 알고리즘은 적어도 2 개의 변수들로부터 적어도 하나의 결과를 유도하도록 구성된 알고리즘이다. 적어도 하나의 제 1 특징 값 및 적어도 하나의 제 2 특징 값은 적어도 2 개의 변수들로서 이용됨으로써, 상태 변수들의 적어도 하나의 타겟 변수 Y 에 대한 적어도 하나의 추정 값을 유도한다.

[0127] 측정 곡선은 광학적 측정 곡선, 바람직하게는 위에서 설명된 바와 같은 광학적 측정 곡선일 수도 있다.

[0128] 측정 곡선에 포함된 측정 값들은 동일한 측정 조건들에서 획득될 수도 있다. 용어 "동일한 측정 조건들" 은

예를 들어, 측정 동안의 샘플의 상태를 포함할 수도 있다. 예를 들어, 샘플은 예를 들어, DC 및/또는 AC 펄스들을 이용함으로써 전기적 전압 및/또는 전기적 전류의 인가에 의해 영향을 받지 않을 수도 있다. 측정 곡선은 바람직하게는 배타적으로, 동일한 측정 조건들에서 획득된 측정 값들을 포함할 수도 있다. 동일한 측정 조건들은 바람직하게는, 교류 전류 및/또는 교류 전압이 샘플 상에 인가될 경우에는 주어지지 않을 수도 있다. 가장 바람직하게는, 단계 i) 에서 측정된 측정 값들이 동일한 측정 조건들에서 획득될 수도 있다.

[0129] 제 1 평가 규칙은 시간 변환에 의해 제 2 평가 규칙으로 변환될 수도 있고, 바람직하게는 변환가능할 수도 있다.

[0130] 대안적으로, 제 1 평가 규칙은 시간 변환에 의해 제 2 평가 규칙으로 변환되지 않을 수도 있고, 바람직하게는 변환가능하지 않을 수도 있다.

[0131] 본 발명의 추가의 양태 (제 3 양태) 에서는, 체액의 샘플을 특징화하기 위한 방법이 개시되어 있다. 본원에서 이용된 바와 같이, 체액의 샘플을 특징화하는 상황에서 용어 "특징화하는 것" 은 체액의 샘플 또는 그 일부 중의 적어도 하나의 속성의 정성적 및/또는 정량적 결정을 지칭한다. 방법은 다음의 단계들을 포함한다:

[0132] A) 체액의 샘플을 적어도 하나의 테스트 물질과 접촉시킴으로써, 테스트 물질 및 체액의 샘플의 검출 반응을 개시하는 단계로서, 여기서, 검출 반응은 상태 변수들의 세트에 의해 영향을 받는 것으로 알려져 있다. 각각의 상태 변수는 체액의 샘플의 상태 및 검출 반응의 조건 중의 적어도 하나를 특징화한다;

[0133] B) 검출 반응의 진행을 표시하는 적어도 하나의 측정 값의 시간 전개를 모니터링함으로써, 상이한 시점들에서 획득된 복수의 측정 값들을 포함하는 광학적 측정 곡선을 기록하는 단계;

[0134] C) 본 발명에 따른 방법들 중의 하나를 완전히 또는 부분적으로 이용함으로써 광학적 측정 곡선을 평가하는 단계.

[0135] 본 발명의 이 제 3 양태에 따른 방법의 추가의 선택적인 세부사항들에 대하여 뿐만 아니라, 제 3 양태에 따른 방법에서 이용된 용어들의 정의들에 대하여, 본 발명의 제 1 및/또는 제 2 양태에 따른 방법에 대해 참조가 행해질 수도 있다.

[0136] 구체적으로, 방법 단계 C) 에서는, 측정 곡선이 반드시 광학적 측정 곡선이어야 하는 것은 아니라는 것을 제외하고는, 본 발명의 제 1 양태 및/또는 제 2 양태에 따른 방법들의 방법 단계들 중의 하나, 하나를 초과하는 것 또는 전부가 수행될 수도 있다. 따라서, 다른 타입들의 측정 곡선들은 적어도 하나의 테스트 물질 및 체액의 샘플의 검출 반응의 진행을 표시하는 적어도 하나의 측정 값의 시간 전개를 모니터링함으로써 기록하는 복수의 측정 값들을 포함한다. 검출 반응은 테스트 물질 자체 및/또는 체액의 샘플 중의 적어도 하나에 대한 적어도 하나의 측정가능한 속성을 변화시키도록 구성될 수도 있다. 적어도 하나의 측정가능한 속성은 반드시 광학적 속성이어야 하는 것은 아니고, 광학적 속성인 선택사항 외에, 전기적 속성 및/또는 화학적 속성 중의 하나 이상일 수도 있거나 이 하나 이상을 포함할 수도 있다. 따라서, 일 예로서, 본 발명의 제 2 양태에 따른 방법의 측정 값들은 전기적 또는 전기화학적 측정 값들일 수도 있거나 이 전기적 또는 전기화학적 측정 값들을 포함할 수도 있다.

[0137] 구체적으로, 위에서 개략적으로 설명된 바와 같이, 측정 곡선이 반드시 광학적 측정 곡선인 것은 아니라는 것을 제외하고, 본 발명의 제 1 양태에 따른 방법의 방법 단계들 a), b), c) 및 d) 중의 하나 이상 또는 심지어 전부가 수행될 수도 있다. 따라서, 일 예로서, 측정 곡선은 전기화학적 측정 곡선일 수도 있다. 추가의 선택적인 세부사항들에 대하여, 위에서 설명된 바와 같은 또는 이하에서 더욱 상세하게 설명된 바와 같은 제 1 양태에 따른 방법의 개시물에 대해 참조가 행해질 수도 있다. 추가적으로 또는 대안적으로, 본 발명의 제 2 양태에 따른 방법의 방법 단계들 i), ii) 및 iii) 중의 하나, 하나를 초과하는 것 또는 심지어 전부가 수행될 수도 있다.

[0138] 본 발명의 추가의 양태에서는, 예를 들어, 프로그램이 컴퓨터 또는 컴퓨터 네트워크 상에서 실행될 때, 본원에 동봉된 실시형태들 중의 하나 이상에서, 본 발명에 따른 방법들 중의 하나 이상을 수행하기 위한 컴퓨터-실행가능한 명령들을 포함하는 컴퓨터 프로그램이 개시되어 있다. 바람직하게는, 적어도 단계들 a) 내지 c) 및/또는 단계 b3) 는 컴퓨터 프로그램을 이용함으로써 실행될 수도 있다. 추가적으로 또는 대안적으로, 본 발명의 제 2 양태에 따른 방법의 방법 단계들 i), ii), iii), iv) 및 v) 중의 하나, 하나를 초과하는 것 또는 심지어 전부가 컴퓨터 프로그램을 이용함으로써 실행될 수도 있다. 다시, 추가적으로 또는 대안적으로, 본 발명의 제 3 양태에 따른 방법의 방법 단계들 B) 및 C) 중의 하나 또는 둘 모두는 컴퓨터 프로그램을 이용함으로써

실행될 수도 있다.

- [0139] 구체적으로, 컴퓨터 프로그램은 컴퓨터-판독가능한 데이터 캐리어 상에 저장될 수도 있다.
- [0140] 발명은 추가로, 프로그램이 컴퓨터 또는 컴퓨터 네트워크 상에서 실행될 때, 본원에 동봉된 실시형태들 중의 하나 이상에서, 본 발명에 따른 방법들을 수행하기 위하여, 프로그램 코드 수단을 가지는 컴퓨터 프로그램 제품을 개시 및 제안한다. 구체적으로, 컴퓨터 코드 수단은 컴퓨터-판독가능한 데이터 캐리어 상에 저장될 수도 있다.
- [0141] 또한, 발명은, 컴퓨터 또는 컴퓨터 네트워크의 작업 메모리 또는 주 메모리 내와 같이, 컴퓨터 또는 컴퓨터 네트워크 내로 로딩한 후, 본원에서 개시된 실시형태들 중의 하나 이상에 따른 방법들을 실행할 수도 있는, 그 상에 저장된 데이터 구조를 가지는 데이터 캐리어를 개시 및 제안한다.
- [0142] 발명은 추가로, 프로그램이 컴퓨터 또는 컴퓨터 네트워크 상에서 실행될 때, 본원에 개시된 실시형태들 중의 하나 이상에 따른 방법들을 수행하기 위하여, 머신-판독가능한 (machine-readable) 캐리어 상에 저장된 프로그램 코드 수단을 갖는 컴퓨터 프로그램 제품을 제안 및 개시한다. 본원에서 이용된 바와 같이, 컴퓨터 프로그램 제품은 거래가능한 제품으로서의 프로그램을 지칭한다. 제품은 일반적으로 종이 포맷과 같은 임의적인 포맷으로 또는 컴퓨터-판독가능한 데이터 캐리어 상에 존재할 수도 있다. 구체적으로, 컴퓨터 프로그램 제품은 데이터 네트워크를 통해 배포될 수도 있다.
- [0143] 또한, 발명은 본원에서 개시된 실시형태들 중의 하나 이상에 따른 방법들을 수행하기 위하여, 컴퓨터 시스템 또는 컴퓨터 네트워크에 의해 판독가능한 명령들을 포함하는 변조된 데이터 신호를 제안 및 개시한다.
- [0144] 바람직하게는, 발명의 컴퓨터-구현된 양태들을 참조하면, 본원에서 개시된 실시형태들 중의 하나 이상에 따른 방법들의 방법 단계들의 하나 이상 또는 방법 단계들의 심지어 전부는 컴퓨터 또는 컴퓨터 네트워크를 이용함으로써 수행될 수도 있다. 따라서, 일반적으로, 데이터의 제공 및/또는 조작을 포함하는 방법 단계들 중의 임의의 것은 컴퓨터 또는 컴퓨터 네트워크를 이용함으로써 수행될 수도 있다. 일반적으로, 이 방법 단계들은 전형적으로, 실제의 측정들을 수행하는 샘플들 및/또는 어떤 양태들을 제공하는 것과 같이 수동적인 작업을 요구하는 방법 단계들을 제외한 방법 단계들 중의 임의의 것을 포함할 수도 있다.
- [0145] 구체적으로, 본 발명은 하기를 더 개시한다:
- [0146] - 적어도 하나의 프로세서를 포함하는 컴퓨터 또는 컴퓨터 네트워크로서, 여기서, 프로세서는 이 설명에서 설명된 실시형태들 중의 하나에 따른 방법들을 수행하도록 구성되는, 상기 컴퓨터 또는 컴퓨터 네트워크,
- [0147] - 데이터 구조가 컴퓨터 상에서 실행되고 있는 동안에 이 설명에서 설명된 실시형태들 중의 하나에 따른 방법들을 수행하도록 구성되는 컴퓨터 로딩가능한 데이터 구조,
- [0148] - 컴퓨터 프로그램으로서, 컴퓨터 프로그램은 프로그램이 컴퓨터 상에서 실행되고 있는 동안에 이 설명에서 설명된 실시형태들 중의 하나에 따른 방법들을 수행하도록 구성되는, 상기 컴퓨터 프로그램,
- [0149] - 컴퓨터 프로그램이 컴퓨터 또는 컴퓨터 네트워크 상에서 실행되고 있는 동안에 이 설명에서 설명된 실시형태들 중의 하나에 따른 방법들을 수행하기 위한 프로그램 수단을 포함하는 컴퓨터 프로그램,
- [0150] - 위에서 설명된 바와 같은 프로그램 수단을 포함하는 컴퓨터 프로그램으로서, 여기서, 프로그램 수단은 컴퓨터에 의해 판독가능한 저장 매체 상에 저장되는, 상기 컴퓨터 프로그램,
- [0151] - 저장 매체로서, 여기서, 데이터 구조는 저장 매체 상에 저장되고, 여기서, 데이터 구조는 컴퓨터 또는 컴퓨터 네트워크의 주 및/또는 작업 저장 장치 내로 로딩된 후에 이 설명에서 설명된 실시형태들 중의 하나에 따른 방법들을 수행하도록 구성되는, 저장 매체, 및
- [0152] - 프로그램 코드 수단을 가지는 컴퓨터 프로그램 제품으로서, 여기서, 프로그램 코드 수단이 컴퓨터 또는 컴퓨터 네트워크 상에서 실행될 경우, 프로그램 코드 수단은 이 설명에서 설명된 실시형태들 중의 하나에 따른 방법들을 수행하기 위하여, 저장 매체 상에 저장될 수 있거나 이 저장 매체 상에 저장되는, 상기 컴퓨터 프로그램 제품.
- [0153] 본 발명의 추가의 양태에서는, 체액의 적어도 하나의 샘플을 분석하기 위하여 광학적 측정 곡선을 평가하기 위한 평가 디바이스가 개시되어 있다. 디바이스는 적어도 하나의 평가 유닛을 포함한다. 평가 유닛은 본 발명에 따른 측정을 평가하기 위한 방법들 중의 적어도 하나를 수행하도록 구성된다. 평가 디바이스는 광학

적 측정 디바이스를 평가할 수 있는 평가 디바이스일 수도 있다.

- [0154] 본 발명의 추가의 양태에서는, 체액의 샘플을 특징화하기 위한 샘플 분석 디바이스가 개시되어 있다. 디바이스는 하기를 포함한다:
- [0155] - 적어도 하나의 테스트 물질 및 체액의 적어도 하나의 샘플의 검출 반응을 측정하기 위한 적어도 하나의 측정 유닛. 검출 반응은 상태 변수들의 세트에 의해 영향을 받는 것으로 알려져 있다. 각각의 상태 변수는 체액의 샘플의 상태 및 검출 반응의 조건 중의 적어도 하나를 특징화한다. 측정 유닛은 추가로, 검출 반응의 진행을 표시하는 적어도 하나의 측정 값의 시간 전개를 모니터링함으로써, 상이한 시점들에서 획득된 복수의 측정 값들을 포함하는 광학적 측정 곡선을 기록하도록 구성되는, 상기 적어도 하나의 측정 유닛; 및
- [0156] - 본 발명에 따른 적어도 하나의 평가 디바이스.
- [0157] 또한, 샘플 분석 디바이스는 적어도 하나의 테스트 엘리먼트, 바람직하게는 적어도 하나의 테스트 스트립을 포함할 수도 있다. 테스트 엘리먼트는 검출 반응을 수행하도록 구성된 적어도 하나의 테스트 물질을 포함할 수도 있다. 샘플 분석 디바이스는 체액의 샘플이 테스트 엘리먼트에 적용가능할 수도 있도록 구성될 수도 있다. 테스트 엘리먼트는 테스트 물질을 포함할 수 있으며 검출 반응을 수행할 수 있는 샘플 분석 디바이스의 일부일 수도 있다. 테스트 엘리먼트, 바람직하게는 테스트 스트립은 광학적 측정 곡선 및/또는 측정 곡선이 생성될 수도 있도록 배열될 수도 있다. 샘플 분석 디바이스는 광학적 측정 곡선 및/또는 전기화학적 측정 곡선을 얻도록 배열될 수도 있다. 샘플 분석 디바이스는 핸드-헬드(hand-held) 디바이스로서 구체화될 수도 있다. 용어 "핸드-헬드 디바이스"는 샘플 분석 디바이스가 단일의 사용자에 의해 이용될 수도 있으며 예를 들어, 손으로 휴대될 수도 있음을 표시할 수도 있다.
- [0158] 샘플 분석 디바이스는 적어도 하나의 검출기를 포함할 수도 있다. 검출기는 적어도 하나의 검출기 어레이, 예를 들어, 공간적 분해능(spatial resolution)을 제공하는 검출기를 포함할 수도 있다.
- [0159] 대안적으로, 검출기는 단일의 검출기일 수도 있거나, 오직 하나의 검출 세그먼트, 예를 들어, 공간적 분해능을 전혀 가지지 않는 검출기를 포함할 수도 있다.
- [0160] 본 발명에 따른 방법들, 컴퓨터 프로그램, 평가 디바이스 및 샘플 분석 디바이스는 알려진 방법들, 디바이스들 및 컴퓨터 프로그램들에 비해 많은 수의 장점들을 제공할 수도 있다. 특히, 체액의 샘플에서의 분석물의 검출은 본 발명에 따른 방법들 및/또는 컴퓨터 프로그램 및/또는 평가 디바이스 및/또는 샘플 분석 디바이스를 이용함으로써, 더욱 정확하게, 바람직하게는 더 작은 에러들을 갖도록, 가장 바람직하게는 상이한 상태 변수들에 의한 더 적은 영향들을 갖도록 수행될 수도 있다. 예를 들어, 본 발명은 측정 곡선에 대한 영향들, 바람직하게는 상이한 상태 변수들에 의해 야기된 광학적 측정 곡선에 대한 영향들 사이를 구별할 수 있을 수도 있다. 특히, 본 발명, 바람직하게는 다변량 분석의 이용은 적혈구용적의 농도 및/또는 온도 변화들의 예를 들어, 높은 요동(fluctuation)들에 의해 야기된 당의 측정된 농도들의 편차들을 상당히 감소시킬 수도 있다.
- [0161] 본 발명에 따른 방법들 및/또는 컴퓨터 프로그램 및/또는 평가 디바이스 및/또는 샘플 분석 디바이스는 바람직하게는, 다른 상태 변수들의 영향들을 억제하지 않으면서, 체액의 샘플에서 분석물을 검출할 때에 적어도 하나의 상태 변수에 의해 야기된 적어도 영향들의 억제를 가능하게 할 수도 있다. 가장 바람직하게는, 당의 농도를 검출할 때의 적혈구용적의 농도의 영향은 온도의 영향을 수용하지 않으면서 억제될 수도 있다.
- [0162] 본 발명에서 이용된 바와 같은 다변량 분석은, 체액의 샘플에서 분석물을 검출할 때, 바람직하게는 당의 농도를 결정할 때, 상이한 영향을 미치는 파라미터들, 예를 들어, 상이한 상태 변수들의 격리를 가능하게 할 수도 있다.
- [0163] 본원에서 이용된 바와 같은 다변량 분석은 바람직하게는 체액의 순차적인 분석 대신에 병렬을 가능하게 할 수도 있다. 바람직하게는, 본 발명에 따르면, 당의 농도의 계산 및 이 농도의 정정, 예를 들어, 적혈구용적의 농도에 의한 영향들로부터의 정정은 하나의 단계, 가장 바람직하게는 분리가 가능하지 않은 하나의 단계에서 실행될 수도 있다. 예를 들어, 그 자체가 예를 들어, 당의 농도 및/또는 적혈구용적의 농도에 의해 영향을 받는, 예를 들어, 카이-제곱된(chi-squared) 형태들의 분석물의 농도의 예측 및 기준 값 사이의 편차들의 전체 최소는 예를 들어, PLS를 이용함으로써 하나의 단일 단계에서 검색될 수도 있다. 본 발명에 따르면, 분석물의 농도에 대한 오직 하나의 단일 값이 포함될 수도 있다. 예를 들어, 분석물의 농도는 반복적 다차원 방법으로 결정될 수도 있으며, 여기서, 각각의 다차원 공간은 특정 값들에 의해, 바람직하게는 제 1 특정 값 및 제 2 특정 값에 의해 걸쳐 있을 수도 있다. 특정 값들은 완화 측정을 이용함으로써 결정될 수도 있다. 본 발

명에 따르면, 적혈구용적의 농도로부터의 정정은 당의 농도에 종속되지 않을 수도 있다.

[0164] 본 발명의 발견들을 요약하면, 다음의 실시형태들이 바람직하다:

[0165] 실시형태 1: 체액의 샘플에서 분석물을 검출하기 위한 방법으로서, 상기 방법은 다음 단계들을 포함한다:

[0166] a) 적어도 하나의 광학적 측정 곡선을 제공하는 단계로서, 여기서, 광학적 측정 곡선은 적어도 하나의 테스트 물질 및 체액의 샘플의 검출 반응의 진행을 표시하는 적어도 하나의 측정 값의 시간 전개를 모니터링함으로써 기록된 복수의 측정 값들을 포함하고, 여기서, 광학적 측정 곡선에 포함된 측정 값들은 상이한 시점들에서 획득되고, 여기서, 검출 반응은 상태 변수들의 세트에 의해 영향을 받는 것으로 알려져 있고, 각각의 상태 변수는 체액의 샘플의 상태 및 검출 반응의 조건 중의 적어도 하나를 특징화하는, 상기 적어도 하나의 광학적 측정 곡선을 제공하는 단계;

[0167] b) 적어도 2 개의 상이한 평가 규칙들의 세트를 제공하는 단계로서, 각각의 평가 규칙은 광학적 측정 곡선으로부터 특정 값을 유도함으로써, 광학적 측정 곡선으로부터 특정 값들의 세트 $X=\{X_i\}_{i=1,\dots,N}$ 를 유도하도록 구성되고, 특정 값들의 세트는 평가 규칙들의 세트로부터의 적어도 하나의 제 1 평가 규칙을 이용함으로써 광학적 측정 곡선으로부터 유도되는 적어도 하나의 제 1 특정 값과, 평가 규칙들의 세트로부터의 적어도 하나의 제 2 평가 규칙을 이용함으로써 광학적 측정 곡선으로부터 유도되는 적어도 하나의 제 2 특정 값을 포함하고, 제 2 평가 규칙은 제 1 평가 규칙과 상이한, 상기 적어도 2 개의 상이한 평가 규칙들의 세트를 제공하는 단계;

[0168] c) 적어도 하나의 미리 결정된 다변량 평가 알고리즘을 이용함으로써 적어도 하나의 제 1 특정 값 및 적어도 하나의 제 2 특정 값의 적어도 하나의 다변량 분석을 수행하는 단계로서, 다변량 평가 알고리즘은 적어도 2 개의 변수들로부터 적어도 하나의 결과를 유도하도록 구성된 알고리즘이고, 여기서, 적어도 하나의 제 1 특정 값 및 적어도 하나의 제 2 특정 값은 적어도 2 개의 변수들로서 이용됨으로써, 상태 변수들의 적어도 하나의 타겟 변수 Y 에 대한 적어도 하나의 추정 값을 유도하는, 상기 적어도 하나의 다변량 분석을 수행하는 단계;

[0169] d) 적어도 하나의 타겟 변수 Y 를 이용함으로써 적어도 하나의 분석물의 농도를 결정하는 단계.

[0170] 실시형태 2: 선행하는 실시형태에 따른 방법으로서, 여기서, 상태 변수들은 체액의 샘플의 조성, 바람직하게는 체액의 샘플의 적어도 하나의 성분의 함량 및 더욱 바람직하게는 적어도 하나의 분석물의 농도; 체액의 샘플의 적어도 하나의 미립자 성분의 함량, 바람직하게는 적혈구용적; 체액의 샘플의 온도; 체액의 샘플을 둘러싸는 주변 대기의 습도; 테스트 물질의 보관 시간; 간섭 물질; 샘플의 기증자의 약학적 치료에 의해 야기된 샘플의 어떤 속성들 또는 샘플의 변경들로 구성되는 그룹으로부터 선택된다.

[0171] 실시형태 3: 선행하는 실시형태들 중의 하나에 따른 방법으로서, 여기서, 제 1 평가 규칙은 시간 변환에 의해 제 2 평가 규칙으로 변환되지 않을 수도 있다.

[0172] 실시형태 4: 선행하는 실시형태들 중의 하나에 따른 방법으로서, 여기서, 제 2 평가 규칙은 알고리즘에 관련된 적어도 하나의 계수 및/또는 적어도 하나의 파라미터 및/또는 적어도 하나의 컴포넌트에서 제 1 평가 규칙과 상이하다.

[0173] 실시형태 5: 선행하는 실시형태에 따른 방법으로서, 여기서, 제 1 평가 규칙의 알고리즘은 시점에 있어서 제 2 평가 규칙의 알고리즘과 상이하다.

[0174] 실시형태 6: 선행하는 실시형태들 중의 하나에 따른 방법으로서, 여기서, 제 3 평가 규칙이 제공되고, 여기서, 단계 c) 에서, 적어도 하나의 제 1 특정 값은 제 1 평가 규칙으로부터 유도되고, 여기서, 다변량 평가 알고리즘에서는, 제 2 평가 규칙 또는 제 3 평가 규칙이 적어도 하나의 제 1 특정 값에 따라 이용된다.

[0175] 실시형태 7: 선행하는 실시형태들 중의 하나에 따른 방법으로서, 여기서, 제 1 특정 값은 광학적 측정 곡선의 제 1 시간 간격을 이용함으로써 결정되고, 여기서, 제 2 특정 값은 광학적 측정 곡선의 제 2 시간 간격을 이용함으로써 결정되고, 여기서, 광학적 측정 곡선의 제 1 시간 간격은 광학적 측정 곡선의 제 2 시간 간격과 상이하다.

[0176] 실시형태 8: 선행하는 실시형태에 따른 방법으로서, 여기서, 타겟 값은 적어도 하나의 분석물의 농도와 상이하다.

[0177] 실시형태 9: 선행하는 실시형태들 중의 하나에 따른 방법으로서, 여기서, 적어도 2 개의 평가 규칙들은 광학적 측정 곡선의 적어도 2 개의 미분들로부터 특정 값들을 유도하도록 구성된다.

- [0178] 실시형태 10: 선행하는 실시형태에 따른 방법으로서, 여기서, 적어도 2 개의 미분들은 상이한 차수의 적어도 2 개의 미분들을 포함하는 미분들이다.
- [0179] 실시형태 11: 2 개의 선행하는 실시형태들 중의 하나에 따른 방법으로서, 여기서, 미분들은 적어도 하나의 필터링 알고리즘, 바람직하게는 사비츠키-골레이 알고리즘을 이용함으로써 생성된다.
- [0180] 실시형태 12: 선행하는 실시형태들 중의 하나에 따른 방법으로서, 여기서, 특징 값들의 세트는 2 내지 20 개의 특징 값들, 바람직하게는 3 내지 10 개의 특징 값들을 포함한다.
- [0181] 실시형태 13: 선행하는 실시형태들 중의 하나에 따른 방법으로서, 여기서, 타겟 변수 Y 는 체액의 샘플에서의 적어도 하나의 분석물의 농도를 포함한다.
- [0182] 실시형태 14: 선행하는 실시형태들 중의 하나에 따른 방법으로서, 여기서, 단계 d) 에서는, 적어도 하나의 타겟 변수 Y 에 추가하여, 적어도 하나의 전기화학적 측정 값이 분석물의 농도를 결정하기 위하여 이용되고, 여기서, 전기화학적 측정 값은 적어도 하나의 전기화학적 측정을 이용함으로써 결정된다.
- [0183] 실시형태 15: 선행하는 실시형태에 따른 방법으로서, 여기서, 전기화학적 측정 값을 이용함으로써, 체액의 샘플에서의 적어도 하나의 분석물의 농도의 근사화된 값이 결정되고, 여기서, 타겟 값 Y 는 근사화된 값을 정정하기 위하여 이용된다.
- [0184] 실시형태 16: 선행하는 실시형태들 중의 하나에 따른 방법으로서, 여기서, 미리 결정된 다변량 평가 알고리즘은 하기로부터 선택된 적어도 하나의 다항식 알고리즘을 포함한다:
- [0185] $Y = A \cdot X, (1)$
- [0186] $Y = X^T \cdot A \cdot X (2)$
- [0187] 및
- [0188] $Y = X^T \cdot (X^T \cdot A \cdot X), (3).$
- [0189] 여기서, A 는 1 차원, 2 차원 또는 3 차원 평가 텐서이다.
- [0190] 실시형태 17: 선행하는 실시형태들 중의 하나에 따른 방법으로서, 여기서, 미리 결정된 다변량 평가 알고리즘은 하기로부터 선택된 적어도 하나의 알고리즘을 포함한다:
- [0191] $Y = \sum_i a_i \cdot X_i, (4)$
- [0192] $Y = \sum_i a_i \cdot X_i + \sum_{i,j} a_{ij} \cdot X_i \cdot X_j, (5)$
- [0193] $Y = \sum_i a_i \cdot X_i + \sum_{i,j} a_{ij} \cdot X_i \cdot X_j + \sum_{i,j,k} a_{ijk} \cdot X_i \cdot X_j \cdot X_k (6)$,
- [0194] 여기서, a_i , a_{ij} , a_{ijk} 는 미리 결정된 계수들이고, 여기서, i , j 및 k 는 1 로부터 N 까지의 상호 독립적인 정수들일 수도 있다.
- [0195] 실시형태 18: 선행하는 실시형태에 따른 방법으로서, 적어도 하나의 교정 단계를 더 포함하고, 여기서, 교정 단계에서는, 각각의 알려진 타겟 변수들 Y 로 복수의 교정 유체들의 측정 곡선들을 획득함으로써, 복수의 교정 측정 곡선들이 생성되고, 여기서, 특징 값들은 각각의 교정 측정 곡선에 대해 결정되고, 여기서, 수식들 (4) 내지 (6) 중의 하나 이상의 수식들의 계수들을 포함하는 수식의 계 (equation system) 가 구해짐으로써, 계수들에 대한 수치 값들을 결정한다.
- [0196] 실시형태 19: 선행하는 실시형태에 따른 방법으로서, 여기서, 단계 b) 에서, 평가 규칙들은 특징 값들이 선형적으로 독립적일 수도 있음으로써, 계수들의 수치 값들에 대한 고유해들을 생성하도록 구성된다.
- [0197] 실시형태 20: 선행하는 실시형태들 중의 하나에 따른 방법으로서, 여기서, 적어도 하나의 다변량 평가 알고리즘은 부분 최소 제곱 회귀 알고리즘 (PLSR); 주성분 회귀 알고리즘 (PCR); 지원 벡터 머신 알고리즘 (SVM); 인공 신경망 알고리즘 (ANN); 유전 알고리즘 (GA) 으로 구성되는 그룹으로부터 선택된 적어도 하나의 알고리즘을 포

함한다.

- [0198] 실시형태 21: 선행하는 실시형태들 중의 하나에 따른 방법으로서, 여기서, 적어도 하나의 다변량 평가 알고리즘은 적어도 하나의 판정 트리 (decision tree) 를 포함하는 함수를 포함하고, 여기서, 판정 트리는 미리 결정된 조건이 충족될 수도 있는지 여부의 평가에 기초하여 적어도 2 개의 대안적인 절차들로부터 하나를 선택하는 것을 허용하는 적어도 하나의 판정 가지 (decision branch) 를 포함한다.
- [0199] 실시형태 22: 선행하는 실시형태에 따른 방법으로서, 여기서, 판정 가지는 특정한 절차를 수행하는 것 또는 수행하지 않는 것, 또는 특정한 파라미터 하에서, 특정한 파라미터 세트로, 또는 특정한 파라미터 범위 내에서 특정한 절차를 수행하는 것 사이의 판정을 제공한다.
- [0200] 실시형태 23: 선행하는 실시형태에 따른 방법으로서, 여기서, 특정한 파라미터는 특징 값을 포함한다.
- [0201] 실시형태 24: 선행하는 실시형태들 중의 하나에 따른 방법으로서, 여기서, 체액은 혈액, 간질액, 소변, 혈장, 혈청 및 타액으로 구성되는 그룹으로부터 선택된다.
- [0202] 실시형태 25: 선행하는 실시형태들 중의 하나에 따른 방법으로서, 여기서, 검출 반응의 진행을 표시하는 적어도 하나의 측정 값의 시간 전개의 모니터링은 검출 반응에 영향을 주지 않으면서 검출 반응의 무충격 모니터링이 되도록 구성된다.
- [0203] 실시형태 26: 선행하는 실시형태들 중의 하나에 따른 방법으로서, 여기서, 2 개의 상이한 평가 규칙들 중의 적어도 하나는 하기로 구성되는 그룹으로부터 선택된다:
- [0204] a. 미리 결정된 시점에서 광학적 측정 곡선의 특정한 측정 값 또는 광학적 측정 곡선의 미분을 특징 값으로서 이용하는 것, 바람직하게는 하나 이상의 특정한 기준들을 이용하는 것, 특히, 적어도 하나의 중단 값 기준, 더욱 바람직하게는 미리 결정된 문턱 값 미만의 변화 레이트를 포함할 수도 있는 하나 이상의 특정한 조건들을 이용하는 것;
- [0205] b. 미리 결정된 시간의 주기 동안에 광학적 측정 곡선의 평균 값 또는 광학적 측정 곡선의 미분을 특징 값으로서 이용하는 것;
- [0206] c. 광학적 측정 곡선 또는 광학적 측정 곡선의 미분의 특징 시점, 바람직하게는 하기 중의 하나 이상이 발생하는 특징 시점을 특징 값으로서 이용하는 것: 광학적 측정 곡선 또는 광학적 측정 곡선의 미분의 최대; 광학적 측정 곡선 또는 광학적 측정 곡선의 미분의 최소; 광학적 측정 곡선 또는 광학적 측정 곡선의 미분의 변곡점;
- [0207] d. 광학적 측정 곡선 또는 광학적 측정 곡선의 미분의 특징 파라미터, 바람직하게는 하기 중의 하나에서의 특징 파라미터를 특징 값으로서 이용하는 것: 광학적 측정 곡선 또는 광학적 측정 곡선의 미분의 최대; 광학적 측정 곡선 또는 광학적 측정 곡선의 미분의 최소; 광학적 측정 곡선 또는 광학적 측정 곡선의 미분의 변곡점;
- [0208] e. 적어도 하나의 피팅 프로세스에 의해 유도된 피팅 파라미터를 특징 값으로서 이용하는 것, 여기서, 피팅 프로세스는 광학적 측정 곡선 또는 광학적 측정 곡선의 미분의 적어도 섹션으로의 적어도 하나의 미리 결정된 피팅 곡선의 피팅을 암시함; 및
- [0209] f. 광학적 측정 곡선의 상이한 차수의 적어도 2 개의 미분들의 위상 도표로부터 유도된 적어도 하나의 값을 특징 값으로서 이용하는 것, 여기서, 위상 도표는 적어도 하나의 위상 공간 곡선을 포함하고, 여기서, 위상 도표로부터 유도된 값은 바람직하게는 하기로 구성되는 그룹으로부터 선택됨: 위상 공간 곡선의 중심의 위치; 위상 공간 곡선의 길이; 위상 공간 체적; 위상 공간 면적; 위상 공간 곡선의 중심까지의 최대 거리를 갖는 포인트; 위상 공간의 원점으로부터의 평균 제공된 거리.
- [0210] 실시형태 27: 선행하는 실시형태에 따른 방법으로서, 여기서, 그룹 a. 내지 f. 의 상이한 멤버 (member) 들로부터 선택된 적어도 2 개의 상이한 평가 규칙들이 선택된다.
- [0211] 실시형태 28: 선행하는 실시형태들 중의 하나에 따른 방법으로서, 여기서, 단계 b) 는 평가 규칙들의 세트를 생성하는 것을 포함하고, 평가 규칙들의 세트의 생성은 다음의 하위-단계들을 포함한다:
- [0212] b1) 학습 체액들의 학습 세트를 이용함으로써, 그리고 테스트 물질 및 테스트 체액들의 검출 반응들을 모니터링함으로써 획득된 학습 측정 곡선들의 학습 세트를 제공하는 단계로서, 여기서, 테스트 체액들 및 검출 반응들은 학습 측정 곡선들이 상태 변수들의 상이한 세트들로 획득되도록 선택되는, 상기 학습 측정 곡선들의 학습 세트

를 제공하는 단계;

- [0213] b2) 후보 평가 규칙들의 세트를 식별하고 학습 측정 곡선들의 학습 세트로부터 후보 특징 값들의 세트를 유도하는 단계;
- [0214] b3) 상태 변수들 및 각각의 후보 평가 규칙에 대한 후보 특징 값들 사이의 상관관계를 결정하는 단계;
- [0215] b4) 하위-단계 b3) 에서 결정된 상관관계를 고려함으로써 후보 평가 규칙들의 세트로부터 평가 규칙들의 세트를 선택하는 단계.
- [0216] 실시형태 29: 선행하는 실시형태에 따른 방법으로서, 여기서, 하위-단계 b3) 은 각각의 상태 변수에 대한 각각의 후보 평가 규칙에 대하여 적어도 하나의 상관 파라미터, 바람직하게는 피어슨 상관 계수를 결정하는 것을 포함한다.
- [0217] 실시형태 30: 2 개의 선행하는 실시형태들 중의 하나에 따른 방법으로서, 여기서, 하위-단계 b4) 에서는, 가치 값이 각각의 상관에 대해 계산되고, 여기서, 후보 평가 규칙들의 세트로부터의 평가 규칙들의 세트의 선택은 가치 값들을 고려함으로써 수행된다.
- [0218] 실시형태 31: 3 개의 선행하는 실시형태들 중의 하나에 따른 방법으로서, 여기서, 하위-단계 b4) 에서는, 하위-단계 b3) 에서 결정된 대응하는 상관성이 적어도 하나의 미리 결정된 조건을 충족시킬 경우, 후보 평가 규칙은 평가 규칙인 것으로 결정된다.
- [0219] 실시형태 32: 체액의 샘플에서 분석물을 검출하기 위한 방법으로서, 상기 방법은 다음 단계들을 포함한다:
- [0220] i) 적어도 하나의 측정 곡선을 제공하는 단계로서, 여기서, 측정 곡선은 적어도 하나의 테스트 물질 및 체액의 샘플의 검출 반응의 진행을 표시하는 적어도 하나의 측정 값의 시간 전개를 모니터링함으로써 기록된 복수의 측정 값들을 포함하고, 여기서, 측정 곡선에 포함된 측정 값들은 상이한 시점들에서 획득되고, 여기서, 검출 반응은 상태 변수들의 세트에 의해 영향을 받는 것으로 알려져 있고, 각각의 상태 변수는 체액의 샘플의 상태 및 검출 반응의 조건 중의 적어도 하나를 특징화하는, 상기 적어도 하나의 측정 곡선을 제공하는 단계;
- [0221] ii) 측정 곡선의 제 1 시간 간격 t_1 을 이용함으로써 적어도 하나의 타겟 변수 및/또는 적어도 하나의 Y 에 대한 적어도 하나의 추정 값을 결정하는 단계로서, 여기서, $0 \leq t_1 \leq x$ 이고, 여기서, 타겟 변수 Y 는 적어도 하나의 분석물의 농도와 상이한, 상기 결정하는 단계;
- [0222] iii) 적어도 하나의 타겟 변수를 이용함으로써 적어도 하나의 분석물의 농도를 결정하는 단계;
- [0223] iv) 적어도 2 개의 상이한 평가 규칙들의 세트를 제공하는 단계로서, 각각의 평가 규칙은 측정 곡선으로부터 특징 값을 유도함으로써, 측정 곡선으로부터 특징 값들의 세트 $X=\{X_i\}_{i=1 \dots N}$ 를 유도하도록 구성되고, 특징 값들의 세트는 평가 규칙들의 세트로부터의 적어도 하나의 제 1 평가 규칙을 이용함으로써 측정 곡선으로부터 유도되는 적어도 하나의 제 1 특징 값과, 평가 규칙들의 세트로부터의 적어도 하나의 제 2 평가 규칙을 이용함으로써 측정 곡선으로부터 유도되는 적어도 하나의 제 2 특징 값을 포함하고, 제 2 평가 규칙은 제 1 평가 규칙과 상이한, 상기 적어도 2 개의 상이한 평가 규칙들의 세트를 제공하는 단계.
- [0224] 실시형태 33: 선행하는 실시형태에 따른 방법으로서, 여기서, 방법은 다음의 단계를 더 포함한다:
- [0225] v) 적어도 하나의 미리 결정된 다변량 평가 알고리즘을 이용함으로써 적어도 하나의 제 1 특징 값 및 적어도 하나의 제 2 특징 값의 적어도 하나의 다변량 분석을 수행하는 단계로서, 다변량 평가 알고리즘은 적어도 2 개의 변수들로부터 적어도 하나의 결과를 유도하도록 구성된 알고리즘이고, 여기서, 적어도 하나의 제 1 특징 값 및 적어도 하나의 제 2 특징 값은 적어도 2 개의 변수들로서 이용됨으로써, 상태 변수들의 적어도 하나의 타겟 변수 Y 에 대한 적어도 하나의 추정 값을 유도하는, 상기 적어도 하나의 다변량 분석을 수행하는 단계.
- [0226] 실시형태 34: 선행하는 실시형태에 따른 방법으로서, 여기서, 제 2 평가 규칙은 알고리즘에 관련된 적어도 하나의 계수 및/또는 적어도 하나의 파라미터 및/또는 적어도 하나의 컴포넌트에서 제 1 평가 규칙과 상이하다.
- [0227] 실시형태 35: 3 개의 선행하는 실시형태들 중의 하나에 따른 방법으로서, 여기서, 측정 곡선은 광학적 측정 곡선이다.
- [0228] 실시형태 36: 4 개의 선행하는 실시형태들 중의 하나에 따른 방법으로서, 여기서, 광학적 측정 곡선에 포함된 측정 값들은 동일한 측정 조건들에서 획득된다.

- [0229] 실시형태 37: 5 개의 선행하는 실시형태들 중의 하나에 따른 방법으로서, 여기서, 제 1 평가 규칙은 시간 변환에 의해 제 2 평가 규칙으로 변환되지 않을 수도 있다.
- [0230] 실시형태 38: 체액의 샘플을 특징화하기 위한 방법으로서, 상기 방법은 다음 단계들을 포함한다:
- [0231] A) 체액의 샘플을 적어도 하나의 테스트 물질과 접촉시킴으로써, 테스트 물질 및 체액의 샘플의 검출 반응을 개시하는 단계로서, 여기서, 검출 반응은 상태 변수들의 세트에 의해 영향을 받는 것으로 알려져 있고, 각각의 상태 변수는 체액의 샘플의 상태 및 검출 반응의 조건 중의 적어도 하나를 특징화하는, 상기 개시하는 단계;
- [0232] B) 검출 반응의 진행을 표시하는 적어도 하나의 측정 값의 시간 전개를 모니터링함으로써, 상이한 시점들에서 획득된 복수의 측정 값들을 포함하는 광학적 측정 곡선을 기록하는 단계;
- [0233] C) 선행하는 실시형태들 중의 하나에 따른 방법을 이용함으로써 광학적 측정 곡선을 평가하는 단계.
- [0234] 실시형태 39: 프로그램이 컴퓨터 또는 컴퓨터 네트워크 상에서 실행되고 있을 때, 선행하는 실시형태들 중의 하나에 따른 방법을 수행하기 위한 컴퓨터-실행가능한 명령들을 포함하는 컴퓨터 프로그램.
- [0235] 실시형태 40: 체액의 적어도 하나의 샘플을 분석하기 위하여 광학적 측정 곡선을 평가하기 위한 평가 디바이스로서, 상기 디바이스는 적어도 하나의 평가 유닛을 포함하고, 여기서, 평가 유닛은 측정을 평가하기 위한 방법을 참조하여 선행하는 실시형태들 중의 하나에 따른 방법을 수행하도록 구성된다.
- [0236] 실시형태 41: 체액의 샘플을 특징화하기 위한 샘플 분석 디바이스로서, 상기 디바이스는 하기를 포함한다:
- [0237] - 적어도 하나의 테스트 물질 및 체액의 적어도 하나의 샘플의 검출 반응을 측정하기 위한 적어도 하나의 측정 유닛으로서, 여기서, 검출 반응은 상태 변수들의 세트에 의해 영향을 받는 것으로 알려져 있고, 각각의 상태 변수는 체액의 샘플의 상태 및 검출 반응의 조건 중의 적어도 하나를 특징화하고, 측정 유닛은 추가로, 검출 반응의 진행을 표시하는 적어도 하나의 측정 값의 시간 전개를 모니터링함으로써, 상이한 시점들에서 획득된 복수의 측정 값들을 포함하는 광학적 측정 곡선을 기록하도록 구성되는, 상기 적어도 하나의 측정 유닛; 및
- [0238] - 선행하는 실시형태에 따른 적어도 하나의 평가 디바이스.
- [0239] 실시형태 42: 선행하는 실시형태에 따른 샘플 분석 디바이스로서, 적어도 하나의 테스트 엘리먼트, 바람직하게는 적어도 하나의 테스트 스트립을 더 포함하고, 여기서, 테스트 엘리먼트는 검출 반응을 수행하도록 구성된 적어도 하나의 테스트 물질을 포함하고, 여기서, 샘플 분석 디바이스는 체액의 샘플이 테스트 엘리먼트에 적용가능하도록 구성된다.
- [0240] 실시형태 43: 선행하는 실시형태에 따른 샘플 분석 디바이스로서, 여기서, 샘플 분석 디바이스는 핸드-헬드 디바이스로서 구체화된다.

도면의 간단한 설명

- [0241] 본 발명의 추가의 선택적인 세부사항들 및 선택적인 특징들은 바람직하게는 종속항들과 함께, 바람직한 실시형태들의 후속 설명으로부터 유도될 수도 있다. 이 실시형태들에서는, 각각의 경우에 있어서, 선택적인 특징들이 격리된 방법으로 또는 몇몇 특징들의 임의적인 조합으로 실현될 수도 있다. 발명은 실시형태들에 한정되지 않는다. 실시형태들은 도면들에서 개략적으로 묘사되어 있다. 도면들에서의 동일한 참조 번호들은 동일하거나, 유사하거나, 기능적으로 동일한 엘리먼트들을 지칭한다.

도면들에서:

도 1 은 본 발명에 따른 샘플 분석 디바이스의 실시형태의 개략도를 도시하고;

도 2a 내지 도 2d 는 본 발명에 따른 체액의 샘플에서 분석물을 검출하기 위한 방법의 실시형태의 도면들을 도시하고;

도 3 은 본 발명에 따른 방법의 또 다른 실시형태의 완화 및 당의 농도 사이의 상관들과, 완화 및 당의 농도의 미분들 사이의 상관들을 도시하고;

도 4 는 본 발명에 따른 방법의 또 다른 실시형태의 형광 및 당의 농도 사이의 상관들과, 형광 및 당의 농도의 미분들 사이의 상관들을 도시하고;

도 5 는 본 발명에 따른 방법들의 실시형태들의 장점들을 제시하는 도면을 도시하고;

도 6a 및 도 6b 는 2 개의 상이한 온도들에 대하여 본 발명에 따른 방법의 또 다른 실시형태에 대한 완화를 통해 시간에 대한 완화의 1 차 미분의 위상 도표들을 도시하고;

도 7 은 본 발명에 따른 체액의 샘플에서 분석물을 검출하기 위한 방법의 추가의 실시형태의 도면을 도시하고;

도 8 은 제 1 판정 트리를 포함하는 본 발명에 따른 체액의 샘플에서 분석물을 검출하기 위한 방법의 추가의 실시형태의 방식을 도시하고;

도 9 는 제 2 판정 트리를 포함하는 본 발명에 따른 체액의 샘플에서 분석물을 검출하기 위한 방법의 추가의 실시형태의 방식을 도시하고; 그리고

도 10 은 제 3 판정 트리를 포함하는 본 발명에 따른 체액의 샘플에서 분석물을 검출하기 위한 방법의 추가의 실시형태의 방식을 도시한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0242] 도 1 에는, 본 발명에 따른 체액의 샘플을 특징화하기 위한 분석 디바이스 (110) 의 실시형태가 도시되어 있다. 디바이스, 바람직하게는 샘플 분석 디바이스 (110) 는 적어도 하나의 테스트 물질 및 체액의 적어도 하나의 샘플의 검출 반응을 측정하기 위한 적어도 하나의 측정 유닛 (112) 을 포함한다. 검출 반응은 상태 변수들의 세트에 의해 영향을 받는 것으로 알려져 있다. 각각의 상태 변수는 체액의 샘플의 상태 및/또는 검출 반응의 조건 중의 적어도 하나를 특징화한다. 측정 유닛 (112) 은 추가로, 검출 반응의 진행을 표시하는 적어도 하나의 측정 값의 시간 전개를 모니터링함으로써, 상이한 시점들에서 획득된 복수의 측정 값들을 포함하는 광학적 측정 곡선 및/또는 측정 곡선을 기록하도록 구성된다. 디바이스, 바람직하게는 샘플 분석 디바이스 (110) 는 적어도 하나의 평가 디바이스 (114) 를 더 포함한다. 평가 디바이스 (114) 는 체액의 적어도 하나의 샘플을 분석하기 위하여 광학적 측정 곡선 및/또는 측정 곡선을 평가하기 위한 평가 디바이스일 수도 있다. 디바이스, 바람직하게는 평가 디바이스 (114) 는 적어도 하나의 평가 유닛 (116) 을 포함한다. 평가 유닛 (116) 은 본 발명에 따른 방법을 수행하도록 구성된다. 샘플 분석 디바이스 (110) 는 또한, 적어도 하나의 테스트 엘리먼트 (118), 바람직하게는 적어도 하나의 테스트 스트립 (120) 을 포함할 수도 있다. 테스트 엘리먼트 (118) 는 검출 반응을 수행하도록 구성된 적어도 하나의 테스트 물질을 포함할 수도 있다. 샘플 분석 디바이스 (110) 는 체액의 샘플이 테스트 엘리먼트 (118) 에 적용가능하도록 구성될 수도 있다.
- [0243] 추가적으로 또는 대안적으로, 테스트 엘리먼트 (118), 바람직하게는 테스트 스트립 (120) 은 샘플 분석 디바이스 (110) 에 역전가능하게 부착될 수도 있다. 테스트 엘리먼트 (118) 및 바람직하게는 테스트 스트립 (120) 은 대안적으로, 샘플 분석 디바이스 (110) 의 일부가 아닐 수도 있다. 테스트 엘리먼트 (118) 및/또는 테스트 스트립 (120) 은 예를 들어, 테스트 엘리먼트 (118) 상에서 체액의 샘플을 부착한 후에, 샘플 분석 디바이스 (110) 내로 삽입될 수 있을 수도 있다.
- [0244] 샘플 분석 디바이스 (110) 는 핸드-헬드 디바이스 (122) 로서 구체화될 수도 있다. 샘플 분석 디바이스 (110) 는 적어도 하나의 모니터 (124), 예를 들어, 적어도 하나의 터치스크린 및/또는 적어도 하나의 스크린 및/또는 적어도 하나의 디스플레이를 포함할 수도 있다. 모니터 (124) 는 예를 들어, 적어도 하나의 분석물의 농도 및/또는 적어도 하나의 타겟 변수에 대한 적어도 하나의 추정 값을 디스플레이하도록 구성될 수도 있다. 샘플 분석 디바이스 (110) 는 적어도 하나의 입력 패널 (126) 을 더 포함할 수도 있다. 입력 패널 (126) 은 사용자 및 샘플 분석 디바이스 (110) 사이의 인터페이스로서 작동하도록 설계될 수도 있다. 입력 패널 (126) 은 적어도 하나의 키 (key) 및/또는 적어도 하나의 키보드 및/또는 적어도 하나의 노브 (knob) 및/또는 적어도 하나의 터치스크린 및/또는 적어도 하나의 터치스크린 패드를 포함할 수도 있다. 모니터 (124) 및 입력 패널 (126) 은 서로로부터 분리될 수도 있다. 입력 패널 (126) 은 대안적으로 모니터 (124) 에서, 예를 들어, 터치스크린 패널에서 통합될 수도 있다. 측정 유닛 (112) 은 적어도 하나의 광원 (128) 을 포함할 수도 있다. 광원 (128) 은 적어도 하나의 발광 다이오드 (LED) 및/또는 적어도 하나의 레이저 및/또는 적어도 하나의 램프를 포함할 수도 있다. 측정 유닛 (112) 은 적어도 하나의 검출기 (130) 를 포함할 수도 있다. 검출기 (130) 는 샘플에 의해 방출되는, 및/또는 샘플에 의해 및/또는 테스트 엘리먼트 (118) 에 의해 반사되는, 및/또는 광원 (128) 에 의해 방출되는 광을 검출할 수 있는 디바이스일 수도 있다. 검출기 (130) 는 완화, 예를 들어, 광원 (128) 에 의해, 및/또는 테스트 엘리먼트 (118) 에 의해, 및/또는 샘플 (110) 에 의해, 및/또는 분석물에 의해 방출된 광의 반사 및/또는 산란을 검출할 수 있을 수도 있다. 검출기 (130) 는 대안적으로 또는 추가적으로, 테스트 엘리먼트 (118) 에 의해, 및/또는 샘플에 의해, 및/또는 분석물에 의해 방출된 형광 신호를 검출할 수 있을 수도 있다. 샘플 분석 디바이스 (110), 바람직하게는 측정 유

닛 (112) 은 분광법, 바람직하게는 샘플 및/또는 분석물의 분광법을 행하기 위한 상이한 컴포넌트들을 포함할 수도 있다. 측정 유닛 (112) 은 적어도 하나의 랜스 (lance) 및/또는 적어도 하나의 필터 및/또는 적어도 하나의 미러 (mirror) 및/또는 적어도 하나의 파장계를 더 포함할 수도 있다. 검출기 (130) 는 적어도 하나의 포토다이오드, 예를 들어, 아발란치 (avalanche) 포토다이오드, 및/또는 적어도 하나의 CCD 칩 및/또는 적어도 하나의 카메라 및/또는 적어도 하나의 파장계 및/또는 적어도 하나의 주파수 및 및/또는 적어도 하나의 분광셀을 포함할 수도 있다. 검출기 (130) 는 예를 들어, 적어도 하나의 신호를 생성함으로써, 바람직하게는 측정 곡선 및/또는 광학적 측정 곡선을 생성함으로써 광을 검출할 수 있을 수도 있다. 신호는 시간 t 에 종속되어 검출될 수도 있고, 및/또는 어떤 시간 주기 동안에 적분될 수도 있다. 샘플 분석 디바이스 (110) 는 적어도 하나의 컴퓨터 (132) 및/또는 적어도 하나의 컴퓨터 네트워크 (134) 를 포함할 수도 있다. 컴퓨터 (132) 및/또는 컴퓨터 네트워크 (134) 는 평가 유닛 (116) 에서 통합될 수도 있다. 컴퓨터 (132) 및/또는 컴퓨터 네트워크 (134) 는 또한, 샘플 분석 디바이스 (110) 로부터 적어도 부분적으로 분리될 수도 있다. 컴퓨터 (132) 및/또는 컴퓨터 네트워크 (134) 는 예를 들어, 적어도 하나의 인터페이스에 의해, 예를 들어, 적어도 하나의 USB 접속에 의해 샘플 분석 디바이스 (110) 에 접속될 수 있을 수도 있다.

[0245] 컴퓨터 (132) 및/또는 컴퓨터 네트워크 (134) 및/또는 샘플 분석 디바이스 (110) 는 적어도 하나의 컴퓨터 프로그램을 실행하도록 구성될 수도 있다. 프로그램이 컴퓨터 (132) 및/또는 컴퓨터 네트워크 (134) 상에서 실행되고 있을 때, 컴퓨터 프로그램은 본 발명에 따른 방법을 수행하기 위한 컴퓨터-실행가능한 명령들을 포함한다.

[0246] 샘플 분석 디바이스 (110) 는 적어도 하나의 광도계측 당 스트립, 예를 들어, 테스트 스트립 (120) 을 포함할 수도 있다. 샘플 분석 디바이스 (110) 는 Roche Diagnostics Deutschland GmbH 에 의한 Accu Chek[®] 능동 시스템일 수도 있다. 다음의 실시형태들은 광도계측 당 스트립들 및/또는 Accu Chek[®] 능동 시스템을 지칭할 수도 있지만, 본 발명에 따른 방법뿐만 아니라, 컴퓨터 프로그램 및/또는 평가 디바이스 및/또는 샘플 분석 디바이스 (110) 는 대안적으로 복수의 상이한 시스템들, 바람직하게는 적어도 하나의 분석물 농도가 결정되어야 하고, 측정된 신호의 관독의 정확도가 샘플 및/또는 측정 및/또는 다른 상황들, 예를 들어, 적어도 하나의 상태 변수의 추가적인 속성들에 종속될 수도 있는 시스템들에 배정될 수도 있다. 예를 들어, 본 발명에 따른 방법들은 또한, 예를 들어, 당 테스트 스트립들 및/또는 실험실 분석 시스템들에서의 흡수 운동학을 참조하여, 체액의 샘플에서 분석물의 전기화학적 측정들과 조합될 수도 있다.

[0247] 본 발명에 따른 체액의 샘플에서 분석물을 검출하기 위한 또 다른 방법은 다음의 단계들을 포함한다:

[0248] i) 적어도 하나의 측정 곡선을 제공하는 단계로서, 여기서, 측정 곡선은 적어도 하나의 테스트 물질 및 체액의 샘플의 검출 반응의 진행을 표시하는 적어도 하나의 측정 값의 시간 전개를 모니터링함으로써 기록된 복수의 측정 값들을 포함하고, 여기서, 측정 곡선에 포함된 측정 값들은 상이한 시점들 (136) 에서 획득되고, 여기서, 검출 반응은 상태 변수들의 세트에 의해 영향을 받는 것으로 알려져 있고, 각각의 상태 변수는 체액의 샘플의 상태 및 검출 반응의 조건 중의 적어도 하나를 특징화하는, 상기 적어도 하나의 측정 곡선을 제공하는 단계;

[0249] ii) 측정 곡선의 제 1 시간 간격 t_1 을 이용함으로써 적어도 하나의 타겟 변수 및/또는 적어도 하나의 Y 에 대한 적어도 하나의 추정 값을 결정하는 단계로서, 여기서, $0 \leq t_1 \leq x$ 이고, 여기서, 타겟 변수 Y 는 적어도 하나의 분석물의 농도와 상이한, 상기 결정하는 단계.

[0250] iii) 적어도 하나의 타겟 변수를 이용함으로써 적어도 하나의 분석물의 농도를 결정하는 단계.

[0251] 방법은 다음의 단계를 더 포함할 수도 있다:

[0252] iv) 적어도 2 개의 상이한 평가 규칙들의 세트를 제공하는 단계로서, 각각의 평가 규칙은 측정 곡선으로부터 특징 값 (138) 을 유도함으로써, 측정 곡선으로부터 특징 값들의 세트 $X=\{X_i\}_{i=1 \dots N}$ 를 유도하도록 구성되고, 특징 값들 (138) 의 세트는 평가 규칙들의 세트로부터의 적어도 하나의 제 1 평가 규칙을 이용함으로써 측정 곡선으로부터 유도되는 적어도 하나의 제 1 특징 값 (138) 과, 평가 규칙들의 세트로부터의 적어도 하나의 제 2 평가 규칙을 이용함으로써 측정 곡선으로부터 유도되는 적어도 하나의 제 2 특징 값 (138) 을 포함하고, 제 2 평가 규칙은 바람직하게는 컴퓨터 (132) 를 이용함으로써 제 1 평가 규칙과 상이한, 상기 적어도 2 개의 상이한 평가 규칙들의 세트를 제공하는 단계.

[0253] 방법은 다음의 단계를 더 포함할 수도 있다:

- [0254] v) 적어도 하나의 미리 결정된 다변량 평가 알고리즘을 이용함으로써 적어도 하나의 제 1 특징 값 (138) 및 적어도 하나의 제 2 특징 값 (138) 의 적어도 하나의 다변량 분석을 수행하는 단계로서, 다변량 평가 알고리즘은 적어도 2 개의 변수들로부터 적어도 하나의 결과를 유도하도록 구성된 알고리즘이고, 여기서, 적어도 하나의 제 1 특징 값 (138) 및 적어도 하나의 제 2 특징 값 (138) 은 적어도 2 개의 변수들로서 이용됨으로써, 상태 변수들의 적어도 하나의 타겟 변수 Y 에 대한 적어도 하나의 추정 값을 유도하는, 상기 적어도 하나의 다변량 분석을 수행하는 단계.
- [0255] 측정 곡선은 광학적 측정 곡선일 수도 있다. 광학적 측정 곡선에 포함된 측정 값들은 동일한 측정 조건들에서 획득될 수도 있다. 제 1 평가 규칙은 시간 변환에 의해 제 2 평가 규칙으로 변환되지 않을 수도 있고, 바람직하게는 변환가능하지 않을 수도 있다.
- [0256] 도 2a 내지 도 7 에는, 본 발명에 따른 체액의 샘플에서 분석물을 검출하기 위한 방법들에 따른 실시형태들의 도면들이 개시되어 있다.
- [0257] 본 발명에 따른 체액의 샘플에서 분석물을 검출하기 위한 방법은 다음의 단계들을 포함한다:
- [0258] a) 적어도 하나의 광학적 측정 곡선을 제공하는 단계. 광학적 측정 곡선은 적어도 하나의 테스트 물질 및 체액의 샘플의 검출 반응의 진행을 표시하는 적어도 하나의 측정 값의 시간 전개를 모니터링함으로써 기록된 복수의 측정 값들을 포함한다. 광학적 측정 곡선에 포함된 측정 값들은 상이한 시점들 (136) 에서 획득된다. 검출 반응은 상태 변수들의 세트에 의해 영향을 받는 것으로 알려져 있다. 각각의 상태 변수는 체액의 샘플의 상태 및 검출 반응의 조건 중의 적어도 하나를 특징화한다.
- [0259] b) 적어도 2 개의 상이한 평가 규칙들의 세트를 제공하는 단계. 각각의 평가 규칙은 광학적 측정 곡선으로부터 특징 값 (138) 을 유도함으로써, 광학적 측정 곡선으로부터 특징 값들의 세트 $X=\{X_i\}_{i=1,\dots,N}$ 를 유도하도록 구성된다. 특징 값들 (138) 의 세트는 평가 규칙들의 세트로부터의 적어도 하나의 제 1 평가 규칙을 이용함으로써 광학적 측정 곡선으로부터 유도되는 적어도 하나의 제 1 특징 값 (138) 과, 평가 규칙들의 세트로부터의 적어도 하나의 제 2 평가 규칙을 이용함으로써 광학적 측정 곡선으로부터 유도되는 적어도 하나의 제 2 특징 값 (138) 을 포함한다. 제 2 평가 규칙은 제 1 평가 규칙과 상이하다.
- [0260] c) 적어도 하나의 미리 결정된 다변량 평가 알고리즘을 이용함으로써 적어도 하나의 제 1 특징 값 (138) 및 적어도 하나의 제 2 특징 값 (138) 의 적어도 하나의 다변량 분석을 수행하는 단계. 다변량 평가 알고리즘은 적어도 2 개의 변수들로부터 적어도 하나의 결과를 유도하도록 구성된 알고리즘이다. 적어도 하나의 제 1 특징 값 (138) 및 적어도 하나의 제 2 특징 값 (138) 은 적어도 2 개의 변수들로서 이용됨으로써, 상태 변수들의 적어도 하나의 타겟 변수 Y 에 대한 적어도 하나의 추정 값을 유도한다.
- [0261] d) 적어도 하나의 타겟 변수를 이용함으로써 적어도 하나의 분석물의 농도를 결정하는 단계.
- [0262] 평가를 위하여, 바람직하게는 하나의 특징 값 (138), 예를 들어, 중단 값 및/또는 미분 및/또는 유사한 것과 같은 파라미터가 이용될 뿐만 아니라, 복수의 파라미터들, 예를 들어, 운동 곡선의 복수의 특징 값들 (138), 바람직하게는 적어도 2 개의 특징 값들 (138) 이 이용된다. 본 발명에 따른 방법들은 바람직하게는, 오직 하나의 파라미터, 예를 들어, 오직 하나의 특징 값 (138) 을 갖는 단변량 분석 (univariate analysis) 을 배타적으로 이용하는 것이 아니라, 바람직하게는 더 많은 파라미터들, 가장 바람직하게는 적어도 2 개의 특징 값들 (138) 을 갖는 다변량 분석을 이용할 수도 있다.
- [0263] 이것은 미리 결정된 다변량 평가 알고리즘의 이용이 다변량 분석이라고 또한 칭해질 수도 있는 이유일 수도 있다. 다변량 분석 및/또는 다변량 평가 알고리즘들을 실행하기 위한 방법들은 예를 들어, 표준 교과서들 Harald Martens 및 Tormod Næs, Multivariate Calibration, John Wiley 및 Sons Ltd, 1998, p. 97-165 및/또는 René Henrion and Günter Henrion, Multivariate Datenanalyse, Springer-Verlag, 1995, p. 103-157 에서 예를 들어, 설명되어 있다.
- [0264] 다음의 실시형태들은 주로 혈당 측정들의 운동 곡선들의 분석에 대해 설명되지만, 본 발명에 따른 방법은 대안적으로 데이터의 분석들, 바람직하지만 배타적이지 않게는, 시간 종속적 데이터의 더욱 폭넓은 상황에서 이용될 수도 있다. 광학적 측정 곡선은 예를 들어, 제조 프로세스들을 더욱 안정적으로 하기 위하여 본 발명에 따른 방법을 이용함으로써, 예를 들어, 발효 (fermentation) 를 분석하기 위한 발효 동안에 변화하는 측정 곡선일 수도 있다.

- [0265] 본 발명에 따른 방법들의 이용은 주기적인 및/또는 유사한 전개하는 광학적 측정 곡선들을 이용함으로써 특히 유익할 수도 있다. 예를 들어, 본 발명에 따른 방법들은 체액의 샘플에서의 분석물의 검출 시에 상태 변수, 예를 들어, 적혈구용적 및/또는 온도의 영향을 회피하기 위하여 이용될 수도 있다. 특징 값들 (138) 중의 적어도 하나는 단지 측정 값이 아니라 특징 값 (138) 일 수도 있다. 특징 값들 (138) 중의 적어도 하나는 간단한 측정 값과 상이할 수도 있다. 시점들 (136) 은 0 초 내지 5 분, 예를 들어, 0 초 내지 101 초, 바람직하게는 0 초 내지 30 초, 가장 바람직하게는 3 초 내지 6 초에 걸쳐 분포될 수도 있다.
- [0266] 본 발명에 따른 방법들은 바람직하게는 폐 루프 (closed loop) 의 일부가 아닐 수도 있고 및/또는 폐 루프를 포함하지 않을 수도 있다.
- [0267] 본 발명에 따른 방법들에서는, 적어도 하나의 테스트 스트립 (120) 이 관찰될 수도 있다. 바람직하게는, 체액의 샘플에서의 분석물이 오직 한번 검출될 수도 있다. 예를 들어, 일단 방법이 수행되면, 체액의 오직 하나의 샘플이 신체로부터 취해질 수도 있다. 따라서, 광학적 측정 곡선은 바람직하게는 테스트 엘리먼트 (118), 예를 들어, 테스트 스트립 (120) 에 대한 단일 측정일 수도 있고 주기적 신호가 아닐 수도 있다.
- [0268] 대안적으로, 본 발명에 따른 방법은 예를 들어, 체액의 상이한 샘플들에 대해 주기적으로 수행될 수도 있고 및/또는 폐 루프의 일부일 수도 있다.
- [0269] 신호, 예를 들어, 광학적 측정 곡선 및/또는 측정 곡선, 예를 들어, 광학적 측정 곡선의 적어도 일부의 적어도 하나의 적분 사이의 관계는 당의 농도에 반비례할 수도 있다. 예를 들어, 당의 높은 농도는 더 작은 신호로 귀착될 수도 있다. 당의 농도 및 신호 사이의 관계는 예를 들어, 광학적 샘플 분석 디바이스들 (110) 을 위한 교정 곡선에 의해 제공될 수도 있다. 교정 곡선 및/또는 당의 농도 및 신호 사이의 관계는 적어도 하나의 지수 함수를 포함할 수도 있다.
- [0270] 본 발명에 따른 방법은 적어도 2 개의 에러 소스들, 바람직하게는 분석물의 검출에 영향을 주는 모든 에러 소스들의 동시 정정을 제공할 수도 있다. 동시 정정은 개별적인 에러 소스들 사이, 예를 들어, 개별적인 상태 변수들 사이의 연결들 및/또는 상관들 및/또는 관계들의 지식 없이 수행될 수도 있다. 본 발명에 따른 방법은 가장 바람직하게는 동시 정정을 수행할 수도 있고, 여기서, 용어 개별적인 정정은 본 발명에 따른 방법들에서 알려지지 않아야 할 수도 있고 및/또는 이용되지 않아야 할 수도 있다.
- [0271] 본 발명에 따른 방법은 동시 정정을 포함할 수도 있고, 여기서, 동시 정정은 순차적인 정정의 반대로서 정의될 수도 있다. 순차적인 정정에서는, 에러 소스들이 연속적으로, 예를 들어, 에러 소스가 번갈아 정정될 수도 있다. 본 발명에 따른 방법에서는, 바람직하게는 연속적인 방법들이 수행되지 않을 수도 있다. 본 발명에 따른 방법에서는, 각각의 단계가 바람직하게는 한번 수행되기만 할 수도 있고, 가장 바람직하게는 단계 d) 가 본 발명에 따른 방법들에서 한번 수행되기만 할 수도 있다.
- [0272] 상태 변수들은 체액의 샘플의 조성, 바람직하게는 체액의 샘플의 적어도 하나의 성분의 함량 및 더욱 바람직하게는 적어도 하나의 분석물의 농도; 체액의 샘플의 적어도 하나의 미립자 성분의 함량, 바람직하게는 적혈구용적; 체액의 샘플의 온도; 체액의 샘플을 둘러싸는 주변 대기의 습도; 테스트 물질의 보관 시간; 테스트 신호, 예를 들어, 측정 값들에 영향을 줄 수도 있는 예를 들어, 테스트 엘리먼트 (118) 의 보관 이력으로 구성되는 그룹으로부터 선택될 수도 있다. 상태 변수들, 바람직하게는 보관 이력은 측정 값들 및/또는 광학적 측정 곡선의 적어도 하나의 주요 포인트, 예를 들어, 적어도 하나의 최소, 예를 들어, 국소적 최소, 및/또는 적어도 하나의 최대 및/또는 적어도 하나의 터닝 포인트 (turning point) 및/또는 적어도 하나의 다른 특징 포인트 및/또는 광학적 측정 곡선의 적어도 하나의 미분의 적어도 하나의 값 및/또는 그 출현들의 시간 중의 적어도 하나를 변화시킬 수도 있다. 미립자 성분은 예를 들어, 아세틸살리실산 및/또는 구연산 및/또는 맥아당 및/또는 목당을 포함할 수도 있다.
- [0273] 본 발명에 따른 방법들은 상태 변수들에 의해 야기된 간섭들을 억제할 수도 있을 수도 있거나, 심지어 상태 변수들에 의해 야기된 간섭들의 적어도 일부를 보상할 수 있을 수도 있다. 본 발명에 따른 방법들은 예를 들어, 효소, 예를 들어, 당 산화효소 (glucose oxidase) 및/또는 당 탈수소효소 (glucose dehydrogenase) 및/또는 당 탈산화환원효소 (glucose deoxyreductase) 및/또는 유사한 성분들의 적어도 하나의 활성의 측면에서, 시약 키트, 예를 들어, 테스트 스트립 (120) 의 상태를 결정하기 위한 기회를 부여할 수도 있다.
- [0274] 본 발명에 따른 방법들 및 디바이스들은 분석물 농도들의 검출들, 바람직하게는, 측정된 신호의 판독의 정확도가 예를 들어, 샘플 및/또는 측정의 속성들에 대해, 이 분석물들의 농도들 외의 다른 속성들에 의해 종래 기술로부터 알려진 방법들 및 디바이스들을 이용함으로써 영향을 받을 수도 있는 분석물 농도들의 검출들에서 이용

될 수도 있다.

- [0275] 본 발명에 따른 방법들, 바람직하게는 다변량 분석의 이용은 광학적 검출 방법들에 제한되는 것이 아니라, 상이한 섭동되지 않은 (unperturbed) 측정을 실행할 수 있는 시스템들에서 적용가능할 수도 있다.
- [0276] 본 발명에 따른 방법들은 또한 전기화학적 검출 방법들에서 이용될 수도 있고, 및/또는 전기화학적 검출 방법들을 포함할 수도 있다. 다변량 분석에서는, 하나의 파라미터, 예를 들어, 하나의 특징 값 (138) 뿐만 아니라, 복수의 파라미터들, 예를 들어, 복수의 특징 값들 (138) 도 이용된다. 다변량 분석, 예를 들어, 더 많은 파라미터들을 갖는 분석은 바람직하게는 예를 들어, 오직 하나의 파라미터를 갖는 단변량 분석으로부터 이탈할 수도 있다.
- [0277] 온도 및/또는 적혈구용적과 같은 상태 변수들의 영향들은, 이 간섭 인자들 및/또는 상태 변수들이 적어도 2 개의 특징 값들 (138) 에 의해 결정될 수도 있도록, 광학적 측정 곡선, 예를 들어, 운동 곡선에 영향을 줄 수도 있다.
- [0278] 2 개의 특징 값들 (138) 은 서로 상이할 수도 있고, 및/또는 독립적 파라미터들일 수도 있다. 특징 값들 (138) 의 세트, 바람직하게는 2 개의 특징 값들 (138) 은 오직 하나의 광학적 측정 곡선으로부터, 예를 들어, 오직 하나의 운동 곡선으로부터 결정될 수도 있다. 상태 변수들의 영향들은 적어도 2 개의 특징 값들 (138) 에 의해 정량화될 수도 있다. 2 개의 특징 값들 (138) 은 제 1 특징 값 (138) 및 제 2 특징 값 (138) 을 포함할 수도 있다.
- [0279] 본 발명에 따른 방법들에서, 적어도 하나의 분석물 농도의 검출 외에, 적어도 하나의 추가적인 상태 변수, 예를 들어, 온도 및/또는 적혈구용적 및/또는 또 다른 상태 변수는 바람직하게는 하나의 단일의 광학적 측정 곡선, 예를 들어, 하나의 단일의 운동 곡선을 평가함으로써 결정될 수도 있다.
- [0280] 제 1 평가 규칙은 시간 변환에 의해 제 2 평가 규칙으로 변환되지 않을 수도 있고, 바람직하게는 변환가능하지 않을 수도 있다. 제 1 특징 값 (138) 은 광학적 측정 곡선의 제 1 시간 간격을 이용함으로써 결정될 수도 있다. 제 2 특징 값 (138) 은 광학적 측정 곡선의 제 2 시간 간격을 이용함으로써 결정될 수도 있다. 광학적 측정 곡선의 제 1 시간 간격은 광학적 측정 곡선의 제 2 시간 간격과 상이할 수도 있다. 타겟 값은 바람직하게는 적어도 하나의 분석물의 농도와 상이할 수도 있다.
- [0281] 적어도 2 개의 평가 규칙들은 광학적 측정 곡선의 적어도 2 개의 미분들로부터 특징 값들 (138) 을 유도하도록 구성될 수도 있다. 특징 값들 (138) 은 광학적 측정 곡선의 적어도 2 개의 미분들을 이용함으로써 유도될 수도 있다. 광학적 측정 곡선의 미분들 중의 적어도 하나는 바람직하게는, 기준, 예를 들어, 종단점 값 (end point value) 을 결정하기 위하여 이용되기만 하지 않을 수도 있다. 광학적 측정 곡선의 미분들 중의 적어도 하나의 정량적 값은 특징 값들 (138) 중의 적어도 하나를 유도하기 위하여 직접적으로 이용될 수도 있다. 예를 들어, 광학적 측정 곡선, 예를 들어, 완화 운동 곡선의 1 차 미분의 수치 값은 평가에서 포함될 수도 있다. 오직 하나의 광학적 측정 곡선, 예를 들어, 오직 하나의 운동 곡선의 평가에 의해, 적어도 하나의 적혈구용적 값 및/또는 적어도 하나의 분석물 농도 및/또는 적어도 하나의 온도 및/또는 적어도 하나의 또 다른 상태 변수는 바람직하게는 정량적으로 결정될 수 있을 수도 있다. 대안적으로, 2 개의 평가 규칙들은 2 개의 상이한 문턱치들 또는 미리 결정된 문턱치 미만인 2 개의 상이한 변화 레이트들과 같이, 알고리즘에 관련된 2 개의 상이한 컴포넌트들을 적용함으로써 서로 상이할 수도 있다.
- [0282] 적어도 2 개의 미분들은 상이한 차수의 적어도 2 개의 미분들을 포함하는 미분들일 수도 있다. 미분들의 차수는 0 으로부터 n 까지의 범위일 수도 있고, 여기서, n 은 자연수이다.
- [0283] 미분들은 적어도 하나의 필터링 알고리즘, 바람직하게는 사비츠키-골레이 필터링 알고리즘을 이용함으로써 생성될 수도 있다. 사비츠키-골레이 필터는 데이터 분석으로부터 알려진 필터이다. 필터링 알고리즘은 필터일 수도 있다. 필터링 알고리즘은 상기 차수까지의 범위일 수도 있다.
- [0284] 필터링 알고리즘을 이용하는 동안에는, 예를 들어, 0.1 초의 거리에서, 예를 들어, 11 개의 이웃하는 측정 값들, 예를 들어, 데이터 포인트들이 검사될 수도 있다.
- [0285] 추가적으로 또는 대안적으로, 적어도 하나의 스플라인 함수 (spline function) 는 광학적 측정 곡선 및/또는 측정 곡선, 예를 들어, 운동 곡선에 바람직하게는 세그먼트 방식으로 피팅될 수도 있다. 스플라인 함수는 충분하게 평탄한 다항식 함수일 수도 있다. 스플라인 함수는 부분별-정의 (piecewise-define) 될 수도 있다. 스플라인 함수는 다항식 부분들이 연결될 수도 있는 장소들에서 높은 평탄화도 (degree of smoothness) 를

지닐 수도 있다. 이 장소들은 노트(knot)들로 칭해질 수도 있다. 본 발명에 따른 방법들에서는, 적어도 하나의 다항식 보간이 이용될 수도 있다. 노트들은 약 0.1 초의 거리를 가질 수도 있다. 추가적으로 또는 대안적으로, 곡선들의 높은 변경 레이트가 조우되는 영역들에서의 작은 거리와, 곡선들의 낮은 변경 레이트가 조우되는 영역들에서의 더 높은 거리와 같이, 다양한 거리를 가지는 노트들이 이용될 수도 있다. 따라서, 노트들의 밀도는 곡선들에서의 변화들 또는 변경들의 정도에 적응될 수도 있다.

- [0286] 광학적 측정 곡선의 상당한 변화들은 종종, 체액의 샘플을 적어도 하나의 테스트 물질, 예를 들어, 테스트 엘리먼트(118), 바람직하게는 테스트 스트립(120)과 접촉시킨 바로 후에 일어날 수도 있다.
- [0287] 적어도 하나의 상태 변수, 예를 들어, 적혈구용적 값에 대한 광학적 측정 곡선, 예를 들어, 시간에 있어서의 완화의 전개의 기능적인 종속성은 샘플에서의 분석물의 검출, 바람직하게는 적어도 하나의 분석물의 농도의 결정, 예를 들어, 당의 결정의 섭동(perturbation)으로서 보일 수도 있지만, 다른 한편으로, 적어도 하나의 상태 값, 예를 들어, 적혈구용적의 농도에 대한 정보는 측정 곡선 및/또는 광학적 측정 곡선, 예를 들어, 운동 곡선에 포함될 수도 있다.
- [0288] 광학적 측정 곡선들, 예를 들어, 측정된 운동 곡선들, 및/또는 광학적 측정 곡선의 적어도 2 개의 미분들, 예를 들어, 1 차 미분 및/또는 2 차 미분 및/또는 3 차 미분은 예를 들어, $t=0$ 에서 체액의 샘플을 적어도 하나의 테스트 물질과 접촉시키는 것과 함께 시작하여, 시간 간격들로 분할될 수도 있다.
- [0289] 필수적인 변화들은 종종 체액의 샘플을 적어도 하나의 테스트 물질, 예를 들어, 테스트 엘리먼트(118) 및/또는 테스트 스트립(120)과 접촉시킨 바로 후에 일어날 수도 있으므로, 등거리의 시간 간격들을 이용하는 대신에 상이한 길이들을 갖는 시간 간격들을 이용하는 것이 유익할 수도 있다.
- [0290] 추가적으로 또는 대안적으로, 시간 간격들은 적어도 부분적으로 등거리일 수도 있다. 예를 들어, 시간 간격들은 체액의 샘플을 적어도 하나의 테스트 물질과 접촉시킨 바로 후에 짧을 수도 있고, 여기서, 짧은 시간 간격은 1 ms 내지 2 s, 바람직하게는 10 ms 내지 1 s, 가장 바람직하게는 약 100 ms 지속될 수도 있다. 더 이후의 시간들에 대하여, 더 긴 시간 간격들, 예를 들어, 1 s 내지 5 s, 바람직하게는 1.5 s 내지 2.5 s, 가장 바람직하게는 약 2 s 가 유용할 수도 있다. 예를 들어, 약 30 s 의 광학적 측정 곡선은 23 개의 시간 간격들로 분할될 수도 있고, 여기서, 시간 간격들의 길이는 시간의 제곱근에 비례하여 증가할 수도 있다.
- [0291] 추가적으로 또는 대안적으로, 광학적 측정 곡선은 광학적 측정 곡선의 상이한 부분들로, 예를 들어, 상이한 시간 간격들로 분할될 수도 있고, 여기서, 상이한 분석 방법들은 광학적 측정 곡선의 부분들, 예를 들어, 상이한 평가 규칙들에 적용될 수도 있다. 평가 규칙은 예를 들어, 광학적 측정 곡선의 제 1 부분에 대한 적어도 하나의 기울기의 결정, 및/또는 광학적 측정 곡선 또는 유사한 것의 적어도 하나의 제 2 부분에 대한 적어도 하나의 2 차 미분의 결정을 포함할 수도 있다.
- [0292] 특징 값들(138)의 세트는 2 내지 20 개의 특징 값들, 바람직하게는 3 내지 10 개의 특징 값들(138)을 포함할 수도 있다. 타겟 변수 Y 는 체액의 샘플에서 적어도 하나의 분석물의 농도, 바람직하게는 당의 농도를 포함할 수도 있다.
- [0293] 단계 d)에서, 적어도 하나의 타겟 변수 Y 에 추가하여, 적어도 하나의 전기화학적 측정 값은 분석물의 농도를 결정하기 위하여 이용될 수도 있다. 전기화학적 측정 값은 적어도 하나의 전기화학적 측정을 이용함으로써 결정될 수도 있다. 전기화학적 측정 값을 이용함으로써, 체액의 샘플에서의 적어도 하나의 분석물의 농도의 근사화된 값이 결정될 수도 있다. 타겟 값 Y 는 근사화된 값을 정정하기 위하여 이용될 수도 있다.
- [0294] 미리 결정된 다변량 평가 알고리즘은 하기로부터 선택된 적어도 하나의 다항식 알고리즘을 포함할 수도 있다:
- [0295]
$$Y = A \cdot X, (1)$$
- [0296]
$$Y = X^T \cdot A \cdot X (2)$$
- [0297] 및
- [0298]
$$Y = X^T \cdot (X^T \cdot A \cdot X), (3).$$
- [0299] A 는 1 차원 또는 2 차원 또는 3 차원 평가 텐서, 바람직하게는 대칭 텐서일 수도 있다. 미리 결정된 다변량 평가 알고리즘은 하기로부터 선택된 적어도 하나의 알고리즘을 포함할 수도 있다:

$$Y = \sum_i a_i \cdot X_i, (4)$$

$$Y = \sum_i a_i \cdot X_i + \sum_{i,j} a_{ij} \cdot X_i \cdot X_j, (5)$$

$$Y = \sum_i a_i \cdot X_i + \sum_{i,j} a_{ij} \cdot X_i \cdot X_j + \sum_{i,j,k} a_{ijk} \cdot X_i \cdot X_j \cdot X_k (6).$$

a_i , a_{ij} , a_{ijk} 는 미리 결정된 계수들이다. i , j 및 k 는 1 로부터 N 까지의 상호 독립적인 정수일 수도 있다. 방법은 적어도 하나의 교정 단계를 포함할 수도 있다. 식 (5) 는 제공된 항들의 이용이 이미 충분할 수도 있음을 보여줄 수도 있다. 식 (6) 은 특징 값들 (138) 사이의 교차 항 (cross term) 들, 예를 들어, 2 개의 특징 값들 (138) 의 곱 (product) 들이 중요할 수도 있음을 보여줄 수도 있다. 부분 최소 제곱들 (PLS) 방법과 유사한 선형 조합들에서 특징 값들 X_i , 예를 들어, 입력 파라미터들을 이용할 뿐만 아니라, 추가적으로 또는 대안적으로, 예를 들어, 그들 사이의 입력 파라미터들의 특징 값들 (138) 의 곱들 및/또는 예를 들어, 교차 항들에 의해 표현된 예를 들어, 입력 파라미터의 특징 값들 (138) 의 제곱들을 이용하는 것도 편리할 수도 있다. 다시 말해서, 식 (4) 대신에 식 (5) 를 이용하는 것이 유익할 수도 있다. Y 는 예측된 당 값들일 수도 있다.

특징 값 (138) 은 예를 들어, 종단 값일 수도 있다. 단일 특징 값 (138), 예를 들어, 단일 파라미터로서의 종단 값은 PLS 에서 이용될 수도 있고, 및/또는 제공된 항에서 예를 들어, 종단 값의 적어도 제곱으로서 이용될 수도 있다. 이러한 경우에 있어서, 다변량 분석, 예를 들어, 다변량 데이터 분석은 예를 들어, 2 개의 특징 값들 (138), 바람직하게는 2 개의 입력 값들, 예를 들어, 각각의 계수들 a_{EV} 및 a_{EV^2} 을 갖는 예를 들어, $X_{EV} = EV$ (종단 값) 및 $X_{EV^2} = EV^2$ 을 포함하기만 할 수도 있다. 이러한 단계는 이미 6.3 으로부터 4.8 까지의 예측 에러의 중앙 값 (median) 을 감소시킬 수도 있다.

방법들은 적어도 하나의 교정 단계를 더 포함할 수도 있다. 교정 단계에서는, 각각의 알려진 타겟 변수들 Y 로 복수의 교정 유체들의 측정 곡선들, 바람직하게는 광학적 측정 곡선들을 획득함으로써, 복수의 교정 측정 곡선들이 생성될 수도 있다. 특징 값들 (138) 은 각각의 교정 측정 곡선에 대해 결정될 수도 있다. 수식들 (4) 내지 (6) 중의 하나 이상의 수식들의 계수들을 포함하는 수식의 계 (equation system) 가 구해질 수도 있음으로써, 계수들에 대한 수치 값들을 결정할 수도 있다.

적어도 하나의 상태 변수, 예를 들어, 적혈구용적의 적어도 하나의 영향은 바람직하게는 교정 전에, 교정 단계에서 예를 들어, 다변량 교정에서 영향을 고려하기 위하여 측정될 수도 있다. 교정 단계에서는, 상태 변수들, 예를 들어, 적혈구용적에 대한 종속성들이 고려될 수도 있다. 예를 들어, 사비츠키-콜레이 필터를 이용하는 것에 의해, 적어도 하나의 미분의 연산 및/또는 적용은 평가 디바이스 (114) 내에서 일어날 수도 있다. 본 발명에 따른 방법들에서는, 더 높은 차수, 예를 들어, 복수의 섹터 (sector) 들을 갖는 항들이 고려될 수도 있다.

단계 b) 에서, 평가 규칙들은 특징 값들 (138) 이 선형적으로 독립적일 수도 있음으로써, 계수들의 수치 값들에 대한 고유해들을 생성할 수도 있도록 구성될 수도 있다.

적어도 하나의 다변량 평가 알고리즘은 부분 최소 제곱 회귀 알고리즘 (PLSR); 주성분 회귀 알고리즘 (PCR); 지원 벡터 머신 알고리즘 (SVM); 인공 신경망 알고리즘 (ANN); 유전 알고리즘 (GA) 으로 구성되는 그룹으로부터 선택된 적어도 하나의 알고리즘을 포함할 수도 있다. 특징 값들 (138) 은 독립적, 예를 들어, 수학적 의미에서 공동-선형 (co-linear) 일 수도 있다. 특징 값들 (138) 은 하나의 동일한 측정 곡선으로부터, 바람직하게는 하나의 동일한 광학적 측정 곡선으로부터, 예를 들어, 하나의 동일한 운동 곡선으로부터 추출될 수도 있다.

채액은 혈액, 간질액, 소변, 혈장, 혈청 및 타액으로 구성되는 그룹으로부터 선택될 수도 있다. 검출 반응의 진행을 표시하는 적어도 하나의 측정 값의 시간 전개의 모니터링은 검출 반응에 영향을 주지 않으면서 검출 반응의 무충격 모니터링이 되도록 구성될 수도 있다. 무충격 모니터링은 측정될 수도 있고, 여기서, 측정 절차에 대한 무충격, 바람직하게는 상당한 무충격은 측정 신호들, 바람직하게는 광학적 측정 곡선의 실제의 생성 동안에 일어날 수도 있다.

본 발명에 따른 방법에서, 2 개의 상이한 평가 규칙들 중의 적어도 하나는 하기로 구성되는 그룹으로부터 선택

될 수도 있다:

- [0311] a. 미리 결정된 시점에서 광학적 측정 곡선의 특정한 측정 값 또는 광학적 측정 곡선의 미분을 특정 값 (138) 으로서 이용하는 것;
- [0312] b. 미리 결정된 시간 주기 동안에 광학적 측정 곡선의 평균 값 또는 광학적 측정 곡선의 미분을 특정 값 (138) 으로서 이용하는 것, 바람직하게는 하나 이상의 특정한 기준들을 이용하는 것, 특히, 적어도 하나의 중단 값 기준, 더욱 바람직하게는 미리 결정된 문턱 값 미만의 변화 레이트를 포함할 수도 있는 하나 이상의 특정한 조건들을 이용하는 것;
- [0313] c. 광학적 측정 곡선 또는 광학적 측정 곡선의 미분의 특정 시점, 바람직하게는 하기 중의 하나 이상이 발생하는 특정 시점을 특정 값 (138) 으로서 이용하는 것: 광학적 측정 곡선 또는 광학적 측정 곡선의 미분의 최대; 광학적 측정 곡선 또는 광학적 측정 곡선의 미분의 최소; 광학적 측정 곡선 또는 광학적 측정 곡선의 미분의 변곡점;
- [0314] d. 광학적 측정 곡선 또는 광학적 측정 곡선의 미분의 특정 파라미터, 바람직하게는 하기 중의 하나에서의 특정 파라미터를 특정 값 (138) 으로서 이용하는 것: 광학적 측정 곡선 또는 광학적 측정 곡선의 미분의 최대; 광학적 측정 곡선 또는 광학적 측정 곡선의 미분의 최소; 광학적 측정 곡선 또는 광학적 측정 곡선의 미분의 변곡점;
- [0315] e. 적어도 하나의 피팅 프로세스에 의해 유도된 피팅 파라미터를 특정 값 (138) 으로서 이용하는 것. 피팅 프로세스는 광학적 측정 곡선 또는 광학적 측정 곡선의 미분의 적어도 섹션으로의 적어도 하나의 미리 결정된 피팅 곡선의 피팅을 암시할 수도 있다;
- [0316] f. 광학적 측정 곡선의 상이한 차수의 적어도 2 개의 미분들의, 예를 들어, 도 6a 및/또는 도 6b 에서 도시된 위상 도표로부터 유도된 적어도 하나의 값을 특정 값 (138) 으로서 이용하는 것, 여기서, 위상 도표는 적어도 하나의 위상 공간 곡선을 포함할 수도 있고, 여기서, 위상 도표로부터 유도된 값은 바람직하게는 하기로 구성되는 그룹으로부터 선택될 수도 있음: 위상 공간 곡선의 중심의 위치; 위상 공간 곡선의 길이; 위상 공간 체적; 위상 공간 면적; 위상 공간 곡선의 중심까지의 최대 거리를 갖는 포인트; 위상 공간의 원점으로부터의 평균 제공된 거리.
- [0317] 위상 도표는 체액의 샘플에서 분석물을 검출하기 위하여 이용될 수도 있고, 바람직하게는, 위상 도표는 당의 농도를 결정하기 위하여 이용될 수도 있다. 위상 도표는 적어도 하나의 파라미터의 계산을 위하여, 바람직하게는 체액의 샘플에서 분석물을 검출하기 위한 광학적 곡선으로부터 특정 값들 (138) 의 계산을 위하여, 바람직하게는 당의 농도의 계산을 위하여 이용될 수도 있다. 분석물의 농도, 예를 들어, 당의 농도는 위상 도표의 결과일 수도 있다. 위상 도표는 분석물의 농도를 결정하기 위한, 바람직하게는 당의 농도를 결정하기 위한 입력 분량 (input quantity) 일 수도 있다.
- [0318] 그룹 a 내지 f 의 상이한 멤버들로부터 선택될 수도 있는 적어도 2 개의 상이한 평가 규칙들이 선택될 수도 있다. 단계 b) 는 평가 규칙들의 세트를 생성하는 것을 포함할 수도 있다. 평가 규칙들의 세트의 생성은 다음의 하위-단계들을 포함할 수도 있다:
- [0319] b1) 학습 체액들의 학습 세트를 이용함으로써, 그리고 테스트 물질 및 테스트 체액들의 검출 반응들을 모니터링함으로써 획득된 학습 측정 곡선들의 학습 세트를 제공하는 단계. 테스트 체액들 및 검출 반응들은 학습 측정 곡선들이 상태 변수들의 상이한 세트들로 획득되도록 선택될 수도 있음;
- [0320] b2) 후보 평가 규칙들의 세트를 식별하고 학습 측정 곡선들의 학습 세트로부터 후보 특정 값들 (138) 의 세트를 유도하는 단계;
- [0321] b3) 상태 변수들 및 각각의 후보 평가 규칙에 대한 후보 특정 값들 (138) 사이의 상관을 결정하는 단계;
- [0322] b4) 하위-단계 b3) 에서 결정된 상관들을 고려함으로써 후보 평가 규칙들의 세트로부터 평가 규칙들의 세트를 선택하는 단계.
- [0323] 하위-단계 b3) 은 각각의 상태 변수에 대한 각각의 후보 평가 규칙에 대하여 적어도 하나의 상관 파라미터, 바람직하게는 피어슨 상관 계수를 결정하는 것을 포함할 수도 있다.
- [0324] 예를 들어, 최적의 입력 파라미터들, 예를 들어, 최적의 특정 값들 (138), 특정 포인트들의 결정 및/또는 선택을 위한 2 개의 상이한 평가 규칙들 중의 적어도 하나가 이용될 수도 있다. 특정 포인트들은 예를 들어, 광

학적 측정 곡선, 바람직하게는 운동 곡선의 언급된 종단 값 및/또는 최소들 및/또는 최대들을 포함할 수도 있다. 추가적으로 또는 대안적으로, 함수 및/또는 적어도 하나의 3 차 미분의 적어도 하나의 변곡점 및/또는 적어도 하나의 제로 (zero) 가 이용될 수도 있다. 특히, 함수 및/또는 미분의 이러한 제로의 시간에서, 예를 들어, 광학적 측정 곡선, 바람직하게는 운동 곡선의 함수의 값이 이용될 수도 있을 뿐만 아니라, 예를 들어, 각각의 미분들의 값들도 이용될 수도 있다. 예를 들어, 1 차 미분의 값, 예를 들어, 2 차 미분의 제로, 예를 들어, 변곡점에서의 기울기는 유익한 입력 파라미터, 바람직하게는 특징 값 (138) 일 수도 있다. 추가적으로 또는 대안적으로, 운동 곡선, 예를 들어, 광학적 측정 곡선의 특징 포인트들 및/또는 구별되는 위치들의 시점들 (136) 은 입력 파라미터로서, 바람직하게는 특징 값 (138) 으로서 유익할 수도 있다.

[0325] 각각의 시간 간격 i 에서는, 적어도 하나의 상관 파라미터, 바람직하게는 특징 값들 (138) 중의 적어도 하나, 예를 들어, 평균화된 수치 값에 대한 상관, 바람직하게는, 광학적 측정 곡선, 예를 들어, 함수 곡선뿐만 아니라, 당의 농도 및/또는 상이한 다른 파라미터들, 바람직하게는 상이한 상태 변수들, 예를 들어, 이용된 혈액의 적혈구용적의 값을 갖는 측정 곡선 및/또는 광학적 측정 곡선의 1 차 미분 및/또는 2 차 미분 및/또는 3 차 미분의 입력 파라미터 X_i 가 결정될 수도 있다.

[0326] 피어슨 상관 계수는 0 을 초과하는 1 내지 -1 사이의 임의적인 값들을 가질 수도 있다. 1은 강한 상관을 표시할 수도 있고, 0 은 상관 없음을 표시할 수도 있고, -1 은 강한 반상관을 표시할 수도 있다.

[0327] 도 2a 는 각각의 입력 파라미터 X_i 에 대한 당의 농도와의, 테스트 엘리먼트 (118), 바람직하게는 Accu Chek[®] 능동 시스템과 함께 이용되어야 할 테스트 스트립의 광학적 측정 곡선의 상관 계수들을 도시한다. 도 2a 는 광학적 측정 곡선 SD0, 예를 들어, 원래의 곡선 및 상부 도면에서의 당의 농도 사이의 상관을 도시한다. 이하, 당의 농도와의 1 차 미분 SD1 의 상관, 2 차 미분 SD2 의 상관 및 3 차 미분 SD3 의 상관이 도시되어 있다. x-축은 상이한 시간 간격들 i 에 대응할 수도 있고, y-축은 피어슨 상관 계수에 대응할 수도 있다. 데이터는 예를 들어, Accu Chek[®] 능동 시스템을 위한 테스트 스트립을 테스트 엘리먼트 (118) 로서 이용하여 취해졌다.

[0328] 도 2a 에서, 당업자는 광학적 측정 곡선, 바람직하게는 원래의 곡선 SD0 의 입력 파라미터들 $X_{85} - X_{101}$ 의 강한 반상관을 명확하게 식별할 수도 있다. 또한, 당업자는 예를 들어, 입력 파라미터들 $X_{62} - X_{66}$ 에 대한 1 차 미분 SD1 에서의 반상관, 또는 입력 파라미터들 $X_{41} - X_{43}$ 에 대한 2 차 미분 SD2 에서의 상관을 인식할 수도 있다. 높은 횡수들에 대한 당의 농도와의, 원래의 곡선, 제로 곡선 미분 SD0 에서의 상관은, 이것이 종단 값을 이용함으로써 당의 농도를 결정하는 것을 지칭할 수도 있으므로 놀라운 것이 아닐 수도 있다. 또한, 1차 미분의 시간 간격들에서의 상관들은 작은 횡수들에 대한 광학적 측정 곡선의 경도 (gradient) 가 평가를 위해 이용될 수도 있으므로 놀라운 것이 아닐 수도 있다. 예를 들어, 당업자는 광학적 측정 곡선들의 평가를 위하여 종단 값 대신에 1 차 미분을 이용할 수도 있다. 예를 들어, 상태 변수들에 의해 야기된 간섭들은 1 차 미분 신호에 너무 많이 영향을 줄 수도 있고, 따라서, 당의 농도의 예측이 너무 부정확할 수도 있다.

[0329] 하위-단계 b4) 에서, 가치 값은 각각의 상관에 대해 계산될 수도 있다. 후보 평가 규칙들의 세트로부터의 평가 규칙들의 세트의 선택은 가치 값들을 고려함으로써 수행될 수도 있다. 하위-단계 b4) 에서는, 하위-단계 b3) 에서 결정된 대응하는 상관이 적어도 하나의 미리 결정된 조건을 충족시킬 수도 있을 경우, 후보 평가 규칙은 평가 규칙인 것으로 결정될 수도 있다. 다변량 데이터 분석에서의 이용을 위한 방법은 소위 "부분 최소 제곱 회귀" (PLS) 일 수도 있다.

[0330] 도 2a 에서 도시된 실시형태에서, 종단 값은 적어도 하나의 경도 값, 예를 들어, 1 차 미분과 조합될 수도 있다. 어느 파라미터들, 예를 들어, 어느 특징 값들 (138) 이 다변량 분석을 위해 최상으로 적합할 수도 있는지를 이해하기 위하여, 정정 분석이 유용할 수도 있다. 평가 규칙들의 세트의 생성 내에서, 아마도 다른 상태 변수들이 아니라 분석물의 농도와 최대로 각각 상관시킬 수도 있는 입력 파라미터들 및/또는 특징 값들 (138) 이 선택될 수도 있다.

[0331] 도 2b 는 도 2a 에 대한 것과 동일한 광학적 측정 곡선에 대하여, 예를 들어, 동일한 데이터 세트에 대하여, 당의 농도와의 상관이 아니라, 적혈구용적의 농도, 예를 들어, 적혈구용적 값을 참조하는 상관 계수를 도시한다. 도 2b 는 특별히, 예를 들어, 파라미터 X_{69} , 7.2 내지 8.7 초 사이의 시간 간격에 대한 광학적 측정 곡선의 1차 미분이 적혈구용적의 농도, 예를 들어, 적혈구용적 값과 상관되지만, 기본적으로는 도 2a 에서 도시된 바와

같이 당의 농도와는 상관되지 않는다는 것을 도시한다.

- [0332] 예를 들어, 파라미터들 X_{83} 및 X_{69} 을 예를 들어, 특징 값들 (138) 로서 이용함으로써, 적혈구용적의 영향은 예를 들어, 스마트 분석 (smart analysis) 에 의해, 바람직하게는 다변량 분석을 이용함으로써 당의 농도의 영향으로부터 분할될 수도 있다. PLS 분석에서 예를 들어, 종단 값과 함께, 이 2 개의 파라미터들을 이용함으로써, 당업자는 당의 농도의 예측의 상당한 개선을 이미 얻을 수도 있다.
- [0333] 도 2b 는 도 2a 와 유사하게, 광학적 측정 곡선 SD0, 1 차 미분 SD1, 2 차 미분 SD2 및 3 차 미분 SD3 과, 적혈구용적의 농도와 사이의 상관들을 도시한다. x-축은 바람직하게는 i 에 의해 표시된 상이한 시간 간격들에 대응할 수도 있다. y-축은 피어슨 상관 계수에 대응할 수도 있다. i 는 바람직하게는 파라미터 행렬의 적어도 하나의 지수 (index) 에 관련될 수도 있다. 도 2b 에서 도시된 데이터는 바람직하게는 Accu Chek[®] 능동 시스템에 대한 테스트 스트립들을 이용하는 측정들에 관련될 수도 있다.
- [0334] 도 2c 는 상이한 적혈구용적 값들에 대하여 mg/dL 인 기준 당 농도에 대한 mg/dL 또는 % 인 편차 d 를 도시한다. 상이한 적혈구용적 값들은 도 2c 에 의해 포함된 범례 (legend) 에서 설명된 바와 같이 상이하게 형상이 정해진 심볼들에 의해 표시된다. 도 2c 는 특히, 다변량 분석을 이용하는 본 발명에 따른 방법의 실시형태에 의해 결정된 당의 농도와, 상이한 적혈구용적 값들에 대한 기준 농도, 바람직하게는 기준 당 농도와 사이의 차이를 도시한다. 도 2c 에 따른 측정들은 예를 들어, 본 발명에 따른 샘플 분석 디바이스 (110) 를 이용함으로써, 바람직하게는 Roche Diagnostics Deutschland GmbH 에 의한 Accu Chek[®] 능동 시스템을 이용함으로써 수행된다. 도 2c 는 기준 값으로서의 기준 당 농도 r 로부터의 당의 농도의 예측의 편차 d 를 도시하고, 여기서, 당의 예측된 농도들은 바람직하게는 종단 값 및 파라미터 X_{69} 및 X_{83} 에 기초하여 PLS 분석을 이용함으로써 결정될 수도 있다. 절대적 편차 및/또는 상대적 편차의 중앙 값을 유도함으로써, 당업자는 종래 기술로부터 알려진 종단 값 기준을 이용하는 것에 의한 6.3 의 값에 비해, 3.5 의 값을 총 에러로서 얻을 수도 있다.
- [0335] 본 발명에 따른 방법을 이용함으로써, 바람직하게는 다변량 평가 알고리즘을 이용함으로써, 당업자는 광학적 측정 곡선, 바람직하게는 운동 곡선의 변화들, 예를 들어, 당의 농도에 의해 유도되고 적혈구용적의 농도에 의해 유도된 신호의 변화들 사이를 구별할 수 있을 수도 있다.
- [0336] 본 발명에 따른 방법들은 광학적 측정 곡선, 예를 들어, 운동 곡선으로부터 적혈구용적의 농도를 결정하는 예측, 바람직하게는 적어도 대략의 예측을 위한 가능성을 제공할 수도 있다. 이것은 도 2d 에서 도시되어 있다. 도 2d 는 특히, % 인 기준 적혈구용적 r_h 에 대한 % 인 예측된 적혈구용적 h 를 도시한다. 상이한 기호들은 당의 상이한 농도들을 반영할 수도 있다. 도 2d 는 특히, 파라미터들, 예를 들어, 입력 파라미터들 X_{69} 및 X_{85} 로부터 결정된 예측된 적혈구용적과, 적혈구용적의 실제의 값과 비교된 종단 값, 바람직하게는, 당을 위한 Accu Chek[®] 능동 시스템과 함께 이용되어야 할 테스트 스트립 (120), 당을 분석하기 위해 특정된 테스트 엘리먼트 (118) 에 대해 예시적인 기준 적혈구용적 r_h 을 도시한다.
- [0337] 본 발명은 체액의 샘플을 특징화하기 위한 방법을 포함한다. 방법은 다음의 단계들을 포함한다:
- [0338] A) 체액의 샘플을 적어도 하나의 테스트 물질과 접촉시킴으로써, 테스트 물질 및 체액의 샘플의 검출 반응을 개시하는 단계. 검출 반응은 상태 변수들의 세트에 의해 영향을 받는 것으로 알려져 있음. 각각의 상태 변수는 체액의 샘플의 상태 및 검출 반응의 조건 중의 적어도 하나를 특징화함;
- [0339] B) 검출 반응의 진행을 표시하는 적어도 하나의 측정 값의 시간 전개를 모니터링함으로써, 상이한 시점들 (136) 에서 획득된 복수의 측정 값들을 포함하는 광학적 측정 곡선을 기록하는 단계;
- [0340] C) 본 발명에 따른 체액의 샘플에서 분석물을 검출하기 위한 방법을 이용함으로써 광학적 측정 곡선을 평가하는 단계.
- [0341] 체액의 샘플에서 분석물을 검출하기 위한 방법들에서는, 평가 규칙들이 본 발명에 따라 이용될 수도 있다. 최상의 파라미터들 X_i 은 다변량 데이터 분석을 위해 검출될 수도 있다. 본 발명에 따르면, 코드 곡선에 대한 다변량 분석의 각각의 수치 계수 a_i 는 계수들의 수치 값들로서 구해질 수도 있다.
- [0342] 도 3 은 본 발명의 또 다른 실시형태에 대한 상관들을 도시한다. 도 3 은 특히, 광학적 측정 곡선, 예를 들

어, 원래의 완화 운동 곡선 SD0, 바람직하게는 원래의 데이터, 1 차 미분, 예를 들어, 기울기 SD1, 2 차 미분, 예를 들어, 곡률 SD2, 및 3 차 미분 SD3 과, 바람직하게는 테스트 스트립들 (120) 에 대한 당의 농도와의 사이의 상관들을 도시한다. y-축은 피어슨 상관 계수에 관련되고, x-축은 초 (second) 인 시간 t 에 관련된다.

백색 표기된 간격들 i 는 바람직하게는 특징 값들 (138) 에 대해 선택된 시간 간격들을 표시할 수도 있다.

도 3 은 예를 들어, 22 개의 백색 표기된 간격들을 도시하고, 따라서, 22 개의 특징 값들 (138) 은 추가의 분석, 예를 들어, 다변량 분석에서 이용될 수도 있다. 이 실시형태에서는, 광학적 측정 곡선, 예를 들어, 운동 곡선에 대한 온도의 영향의 억제가 보상될 수도 있다. 이 실시형태에서는, 위에서 설명된 적어도 하나, 바람직하게는 몇몇 특징들이 이용될 수도 있다. 예를 들어, 입력 파라미터들 및/또는 특징 값들 (138) 의 결정 및/또는 식별을 위한 방법들이 이용될 수도 있다. 그 결과로서, 백색 표기된 시간 간격들은 예를 들어, 평가 규칙들 및/또는 특징 값들 (138) 의 선택을 위하여 본 발명에 따른 방법들을 이용하는 것으로 인해 유익할 수도 있다.

[0343] 예를 들어, von Ketteler 등, Fluorescence Properties of Carba Nicotinamide Adenine Dinucleotide for Glucose Sensing, CHEMPHYSICHEM 2012 에서 설명된 바와 같이, 예를 들어, 카르바 니코틴아미드 아데닌 뉴클레오티드 (cNAD) 는 효소-기반 검출을 위한 공동-인자로서 작용할 수도 있다. cNAD 테스트 물질을 이용함으로써, cNADH 는 당의 농도에 비례하여 생성될 수도 있다. cNADH 는 광에 의한 여기 (excitation) 동안에 360 nm 의 파장을 갖는 자외선 UV 광을 흡수할 수도 있을 뿐만 아니라, 형광 광, 바람직하게는 460 nm 에서 방출 최대를 갖는 형광 광을 방출할 수도 있다. 형광 광은 검출기 (130) 로서의 포토다이오드 전방에서 광학적 필터, 바람직하게는 간단한 광학적 필터를 이용함으로써 검출될 수도 있다. 대안적으로 또는 추가적으로, 완화의 검출 및/또는 형광 광의 검출은 특히, 다변량 분석에서 샘플을 분석함에 있어서 이용하기에 유익할 수도 있다.

[0344] 도 4 는 특히, 광학적 측정 곡선, 예를 들어, 원래의 형광 운동 곡선 SD0, 1 차 미분 SD1, 예를 들어, 기울기, 2 차 미분 SD2, 예를 들어, 곡률, 3 차 미분 SD3 과 cNAD 스트립에 대한 당의 농도와의 사이의 상관들을 도시한다. 백색 표기된 시간 간격들은 추가의 분석, 예를 들어, 이 예에서의 다변량 분석을 위하여 선택되었다. 도 4 는 s 인 시간 t 에 대한 상관 계수들을 도시한다. 바람직한 입력 파라미터들, 예를 들어, 특징 값들 (138) 은 상관 분석으로부터 추론될 수도 있다. 상관 분석은 도 4 에서 도시될 수도 있다. 이 바람직한 입력 파라미터들은 대안적으로 또는 추가적으로, 예를 들어, 도 3 에서 도시된 바와 같이, 예를 들어, 완화 데이터와의 혼합에서 이용될 수도 있다.

[0345] 당의 농도의 예측을 위하여 본 발명에 따른 다변량 데이터 분석을 이용하는 것은 온도에 대한 당의 농도의 예측의 종속성, 심지어 강한 종속성을 감소시킬 수도 있다. 예를 들어, 종래 기술로부터 알려진 바와 같이 종단 값만을 이용하는 방법을 위한, 온도에 대한 당의 농도의 예측의 강한 종속성은 평균 1.76 %/K 일 수도 있다. 본 발명에 따른 방법을 이용하는 것에 의한, 예를 들어, 완화의 광학적 측정 곡선, 예를 들어, 운동 곡선에 기초한 PLS 분석을 이용하는 것에 의한 종속성은 0.47 %/K 일 수도 있다. 본 발명에 따른 방법을 이용할 때, 예를 들어, 광도계측 및 형광에 의해 생성된 광학적 측정 곡선, 예를 들어, 운동 곡선의 PLS 분석을 이용할 때의 종속성은 0.02 %/K 일 수도 있다. 종속성의 이 감소는 도 5 에서 도시되어 있다.

[0346] 도 5 는 mg/dl 인 실제의 당 농도 r_g 에 대하여 %/K 인 강한 온도 변화들의 영향에 대한 당의 농도의 예측 및 실제의 당의 농도 사이의 편차 dc_{glu}/dT 의 종속성을 도시한다. 곡선 (140) 은 종래 기술로부터 알려진, 종단점 검출, 예를 들어, 종단 값 기준을 이용한 측정을 지칭하고, 여기서, 온도에 대한 종속성은 약 1.76 %/K 일 수도 있다. 곡선 (142) 은 본 발명에 따른 방법, 바람직하게는 완화를 이용하는 것에 의한 다변량 분석을 이용하는 측정을 도시하고, 특히, 0.47 %/K 의 온도에 대한 종속성을 도시한다. 곡선 (144) 은 본 발명에 따른 방법 및 완화 및 형광을 이용하는 측정을 지칭하고, 여기서, 온도로부터의 종속성은 0.02 %/K 일 수도 있다. 편차들은 종단점 값 검출을 갖는 종래 기술로부터 알려진 방법을 이용하기 위하여 2%/K 보다 상당히 더 많이 달성할 수도 있다. 편차는 평균적으로 약 1 %/K 보다 더 작은 다변량 분석을 이용함으로써, 바람직하게는 약 0.2 %/K 보다 더 작은 완화를 이용함으로써, 바람직하게는 완화 및 형광을 이용함으로써 감소될 수도 있다. 따라서, 본 발명에 따른 방법을 이용함으로써, 온도로 인한 편차들의 보상은 온도 센서를 이용하지 않으면서, 바람직하게는 광학적 측정 곡선, 예를 들어, 운동 곡선을 이용하기만 함으로써 가능할 수도 있다. 본 발명에 따른 방법에서는, 바람직하게는 체액의 샘플에서 분석물을 검출하기 위하여 온도 센서가 전혀 이용되지 않을 수도 있다.

[0347] 도 3 및 도 4 는 평가 규칙들 중의 적어도 하나의 선택을 위한 방법들을 도시할 수도 있다. 도 6a 및 도 6b

는 위상 공간 방법으로 칭해질 수도 있는 특징 값들 (138), 예를 들어, 파라미터들의 결정을 위한 유익한 방법을 도시할 수도 있다. 위상 공간 방법은 광학적 측정 곡선의 상이한 차수의 적어도 2 개의 미분들의, 바람직하게는 적어도 하나의 위상 공간 곡선을 포함하는 위상 도표를 생성하는 것을 포함할 수도 있다. 보조량 (auxiliary quantity) 들은 위상 도표로부터 유도될 수도 있다. 가장 바람직하게는, 보조량들은 적어도 하나의 입력 파라미터, 가장 바람직하게는 적어도 하나의 특징 값 (138) 을 포함할 수도 있다. 바람직하게는, 광학적 측정 곡선의 매 시점에서, 바람직하게는, 광학적 측정 곡선으로부터의 적어도 하나의 포인트 및/또는 광학적 측정 곡선의 적어도 하나의 미분의 적어도 하나의 포인트를 포함하는 데이터의 쌍이 그려질 수도 있다.

도 6 a 및 도 6b 는 위상 도표들의 예들을 도시한다. 위상 도표는 또한 위상 공간 도면으로 칭해질 수도 있다. 위상 도표는 포인트들의 쌍들을 포함할 수도 있다. 하나의 데이터 포인트는 광학적 측정 곡선, 예를 들어, 운동 곡선에서의 하나의 시점을 지칭할 수도 있다. 포인트들의 쌍은 도 6a 및 도 6b 에서 도시된 바와 같이, 완화와, 시간에 대한 완화의 1 차 미분을 포함할 수도 있다. 도 6a 및 도 6b 는 위상 도표들을 도시하고, 여기서, 완화 값들 S 는 $1/s$ 인 시간에 대한 완화의 1 차 미분 dS/dt 상에서, 따라서, 광학적 측정 곡선의 기울기 상에서, 예를 들어, 운동 곡선의 기울기 상에서 그려진다. 도 6a 는 당의 상이한 농도들에 대하여 5 ± 1 °C 의 온도에 대한 위상 도표를 도시하고, 도 6b 는 당의 상이한 농도들에 대하여 45 ± 1 °C 의 온도에 대한 위상 도표를 도시한다. 곡선들 (146) 은 0 ± 5 mg/dl 의 당의 농도에 속하고, 곡선들 (148) 은 89 ± 5 mg/dl 의 당의 농도에 속하고, 곡선들 (150) 은 258 ± 5 mg/dl 의 당의 농도에 속하고, 곡선들 (152) 은 554 ± 5 mg/dl 의 당의 농도에 속한다. 곡선 (146), 곡선 (148), 곡선 (150) 및 곡선 (152) 은 바람직하게는 위상 공간 곡선들일 수도 있다. 도 6a 및 도 6b 는 위상 공간 곡선들을 포함하는 위상 도표들을 도시할 수도 있다. 곡선은 포인트 (0-0) 에서 시작할 수도 있고, 루프들 상에서 $dS/dt \approx 0$ 인 값 근처의 값으로 전파될 수도 있다. $dS/dt \approx 0$ 은 정지 기준을 이용함으로써 완화 값을 이용하는 평가를 위한 기준일 수도 있다. 위상 도표에서 종단점에 도달하기 전의 루프들은 적어도 하나의 상태 변수, 바람직하게는 다변량 분석, 예를 들어, 다변량 평가에 의한 보상을 위해 이용될 수도 있는 온도에 대한 정보를 포함할 수도 있다. 예를 들어, 당업자는 어느 완화 값에서 기울기가 예를 들어, $S = 0.44$ 또는 $S = 0.40$ 에서 그 최소를 가질 수도 있는지를 문의할 수도 있다. $S = 0.44$ 는 바람직하게는 농도, 예를 들어, 당 농도에 대해 거의 독립적인 낮은 온도를 표시할 수도 있다. $S = 0.40$ 는 높은 농도, 예를 들어, 당의 높은 농도 및 높은 온도를 표시할 수도 있다. 가장 작은, 바람직하게는 네거티브 (negative) 인 기울기를 갖는 포인트, 바람직하게는 위상 도표의 가장 좌측 포인트는 예를 들어, 그 모든 정보에서, 예를 들어, 그 완화 값 및/또는 그 1 차 및/또는 2 차 및/또는 3 차 미분 및/또는 이 포인트가 도달될 수도 있는 그 시점에 관하여 유용할 수도 있다.

[0348] 추가적으로 또는 대안적으로, 위상 도표를 이용함으로써 직접적으로 생성된 값들, 예를 들어, 위상 공간 곡선의 중심의 위치, 바람직하게는 예를 들어, 위상 도표의 위상 공간 곡선의 중심의 좌표들, 예를 들어, 위상 도표의 위상 공간 곡선의 길이, 및/또는 예를 들어, 위상 도표의 위상 공간 곡선의 길이, 및/또는 위상 공간 체적 및/또는 위상 공간 면적 및/또는 위상 공간 곡선의 중심까지의 최대 거리를 갖는 포인트들 및/또는 예를 들어, 위상 공간 도표의 $dS/dt = 0$ 및/또는 다른 속성들을 표시하는 위상 공간의 원점으로부터의 평균 제공된 거리가 이용될 수도 있다. 도 6a 및 도 6b 는 예를 들어, 위상 공간, 예를 들어, 위상 공간 곡선 및/또는 위상 공간 도표에서의 기울기 및/또는 종단 값이 당의 농도에 종속될 수도 있다는 것을 도시한다. 도 6a 및 도 6b 는 특히, 위상 도표들 및/또는 위상 공간 곡선들이 상이한 온도들에 대해 상이하게 보일 수도 있다는 것을 도시한다. 상이한 온도들에 대한 위상 도표들의 차이들은 예를 들어, 수학적 방법들을 이용함으로써 분석될 수도 있다. 예를 들어, 수학적 방법들은 예를 들어, 위에서 설명된 바와 같은 위상 도표로부터 유도된 값을 계산함으로써 적어도 하나의 상태 변수의 측면에서, 바람직하게는 온도의 측면에서, 위상 도표들 및/또는 위상 공간 곡선들을 구별하기 위하여 이용될 수도 있다.

[0349] 다변량 분석의 장점은 교정 데이터 및/또는 적어도 하나의 타겟 값 및/또는 적어도 하나의 상태 값의 동시 결정일 수도 있다. 다변량 분석은 대안적으로 또는 추가적으로 연속적인 절차를 포함할 수도 있다. 연속적인 절차는 예를 들어, 위상 도표를 이용한 방법, 예를 들어, 위에서 설명된 바와 같은 위상 공간 분석에서 이용될 수도 있다. 예를 들어, 종단 값은 광학적 측정 곡선으로부터, 예를 들어, 운동 곡선으로부터 결정될 수도 있고, 여기서, 종단 값은 당의 농도의 예측을 초래할 수도 있다. 당의 농도의 예측의 값은 광학적 측정 곡선, 예를 들어, 운동 곡선의 다른 기준들의 존재에 따라 정정될 수도 있다. 방법, 예를 들어, 당의 예측된 농도의 정정은 적어도 하나의 가중처리를 포함할 수도 있다. 예를 들어, 가중처리는 온도 및/또는 적혈구용적 값 및/또는 습도 및/또는 효소 활성 및/또는 만료 일자 및/또는 내구성의 표기에 관하여 행해질 수도 있

고, 여기서, 이 속성들 중의 적어도 하나는 광학적 측정 곡선으로부터, 예를 들어, 운동 곡선으로부터 결정될 수도 있다. 대안적으로, 가중처리는 방법 및/또는 디바이스 및/또는 광학적 측정 곡선의 적어도 하나의 다른 속성을 포함할 수도 있다.

[0350] 본 발명에 따른 방법들은 상이한 파라미터들, 바람직하게는 특징 값들 (138) 의 계산을 위하여 이용될 수도 있는 광학적 측정 곡선의 부분들의 결정을 포함할 수도 있다. 계산은 적어도 하나의 가중처리를 포함할 수도 있다. 가중처리는 선택된 파라미터들, 바람직하게는 선택된 특징 값들 (138) 의 더 강한 가중처리를 위하여 이용될 수도 있다. 예를 들어, 적혈구용적에 관련된 파라미터, 바람직하게는 특징 값 (138) 은 광학적 측정 곡선의 제 1 부분을 이용함으로써 결정될 수도 있다. 온도 및/또는 또 다른 상태 변수에 대한 종속성에 관련된 파라미터, 바람직하게는 특징 값 (138) 은 광학적 측정 곡선의 제 1 부분과는 상이한 광학적 측정 곡선의 적어도 하나의 부분을 이용함으로써 결정될 수도 있다. 본 발명에 따른 방법은 광학적 측정 곡선의 부분들 예를 들어, 시간 간격의 결정과, 적어도 하나의 파라미터와의 광학적 측정 곡선의 부분들의 상관, 바람직하게는 적어도 하나의 상태 변수와의 광학적 측정 곡선의 부분의 상관을 포함할 수도 있다.

[0351] 위에서 설명된 PLS 분석은 바람직하게는 선형 다변량 방법일 수도 있다. 예를 들어, 중단 값 기준에 기초한 교정 곡선들 상에서 보여질 수도 있는 바와 같이, 당의 농도와, 완화 및/또는 형광과의 사이의 관계는 선형이 아닐 수도 있다. 그러나, PLS 분석을 이용하는 것은 이미 개선을 초래할 수도 있다. 개선은 예를 들어, 다변량 분석, 예를 들어, 알고리즘에서 2 차 항 (quadratic term) 에 의해 야기될 수도 있다. 추가적으로 또는 대안적으로, 광학적 측정 곡선, 예를 들어, 원래의 운동 곡선은 예를 들어, 완화에 비례적이지 않은 항에 의해, 그러나, 예를 들어, $1/R$ 및/또는 $1/R^2$ 및/또는 $\log(R)$ 및/또는 $R^{1/2}$ 및/또는 $R^{3/2}$ 및/또는 유사한 항에 비례적인 항에 의해 변환될 수도 있고, 여기서, R 은 완화일 수도 있다. 추가적으로 또는 대안적으로, 고유의 비선형 다변량 방법들이 이용될 수도 있다. 고유의 비선형 다변량 방법들은 예를 들어, S 차형 신경들을 갖는 예를 들어, 신경망 및/또는 지원-벡터 머신들을 포함할 수도 있다. 따라서, 본 발명에 따른 방법은 적어도 하나의 신경망 및/또는 적어도 하나의 지원-벡터 머신을 포함할 수도 있다. 대안적으로 또는 추가적으로, 유전 알고리즘들은 본 발명에 따른 방법에서 이용될 수도 있다.

[0352] 본 발명에 따른 방법은 적어도 하나의 상관 분석 및/또는 특징 값들 (138) 의 적어도 하나의 결정 및/또는 위상 공간에서의 검색 및/또는 비선형 함수들에 의해 재정규화 (renormalization) 및/또는 PLS 알고리즘들의 이용 및/또는 비선형 분류 방법들의 이용 및/또는 ANN 들 및/또는 SVM 들로서의 회귀 방법들을 포함할 수도 있다.

[0353] 특징 값들 (138) 은 바람직하게는 독립적일 수도 있다. 상관 분석 및/또는 가치 함수의 계산은 특징 값들 (138) 의 종속성들을 회피하기 위하여 이용될 수도 있다.

[0354] 광학적 측정 곡선, 예를 들어, 적어도 하나의 운동 곡선은 선형화될 수도 있다. 선형화를 위하여, 완화 값으로부터의 당의 농도의 예측을 위한 모델은 예를 들어, -2% 중단 값에 기초하여, 광학적 측정 곡선, 예를 들어, 예측 데이터의 세트로부터, 중단 값 평가를 이용함으로써 유도될 수도 있다. 이 모델은 전체의 광학적 측정 곡선, 예를 들어, 전체적 운동 곡선에 나중에 적용될 수도 있다. 또한, 방법은 광학적 측정 곡선, 예를 들어, 운동 곡선의 적어도 부분의 평균화를 포함할 수도 있다. 또한, 바람직하게는 선형화된 광학적 측정 곡선, 예를 들어, 선형화된 데이터의 세트에 대한 적어도 하나의 가치-함수가 이용될 수도 있다. 예를 들어, 선형화된 광학적 측정 곡선, 바람직하게는 선형화된 데이터의 세트에서는, 상관 분석이 특징 값들 (138), 예를 들어, 특징 곡선 파라미터들에 대한 각각의 온도에 대해 실행될 수도 있다. 상관 분석은 당의 농도 및/또는 적혈구용적의 농도 및/또는 습도와 상관들의 계산을 포함할 수도 있다. 가치 함수들은 예를 들어, 다음의 공식을 이용함으로써, 상관들, 예를 들어, 상관 값들, 바람직하게는 피어슨 상관 계수들로부터 유도될 수도 있다:

$$[0355] \text{Merit value} = \frac{\text{correlation}^2}{|\text{correlation}_{\text{glucose}}| + |\text{correlation}_{\text{hematocrit}}| + |\text{correlation}_{\text{humidity}}|}$$

[0356] $\text{correlation}_{\text{glucose}}$ 는 당의 농도에 대한 상관 계수 $\text{correlation}_{\text{hematocrit}}$ 또는 적혈구용적의 농도에 대한 상관 계수 $\text{correlation}_{\text{humidity}}$ 또는 습도의 농도에 대한 상관 계수 일 수도 있다. 가치 값 (Merit value) 은 특징 값들 (138) 을 추출하기 위하여 이용될 수도 있다.

- [0357] 본 발명에 따른 방법들은 광학적 측정에 의해, 그러나 또한 다른 타입들의 측정들에 의해 생성된, 광학적 측정 곡선, 바람직하게는 운동 곡선, 가장 바람직하게는 당 값의 결정을 위한 운동 곡선의 평가를 위한 다변량 분석을 포함할 수도 있다. 제 1 특징 값 또는 제 2 특징 값은 측정의 드라이 엠프티 값 (dry empty value) 이 아닐 수도 있고, 즉, 드라이 엠프티 값과 상이할 수도 있다.
- [0358] 다변량 분석의 성공적인 이용을 위하여, 타겟 값들 및/또는 상태 변수들, 바람직하게는 당의 농도와, 상이한 상태 변수들 및/또는 교란 인자들과의 사이에서 가능한 한 상당한 상관성이 유용할 수도 있다. 이에 따라 생성된 특징 값들 (138) 은 예를 들어, 본 발명에 따른 디바이스에서 간단 알고리즘으로 구현하기 위한 계수들, 예를 들어, 피어슨 상관 계수에 대한 바람직하게는 통계적으로 생성된 구체적인 수의 값들과 함께 이용될 수도 있다. 정밀도는 교차-항들 및/또는 더 높은 차수의 항들을 고려함으로써 증가될 수도 있다.
- [0359] 본 발명에 따른 방법들에서는, 특징 값들 (138) 이 상이한 파라미터들일 수도 있다. 상이한 파라미터들은 파라미터 당 상이한 가중치들로 가중처리될 수도 있다. 특징 값들 (138) 은 광학적 측정 곡선의 정의된 부분들로부터 추출될 수도 있고, 및/또는 광학적 측정 곡선, 예를 들어, 운동 곡선의 단일 측정 포인트들일 수도 있다. 본 발명에 따른 방법은 광학적 측정 곡선의 부분들의 결정과, 파라미터들, 바람직하게는 특징 값들 (138) 을 얻기 위한 그 배정을 포함할 수도 있다.
- [0360] 광학적 측정 곡선, 예를 들어, 운동 곡선은 광학적 측정 곡선의 부분들로 분할될 수도 있고, 여기서, 이것은 광학적 측정 곡선의 부분들 상에서의 개별적인 알고리즘들의 적용을 가능하게 할 수도 있다.
- [0361] 예를 들어, 광학적 측정 곡선에서의 정의된 시간 간격들, 예를 들어, 시간 윈도우 (time window) 들은 구체적인 상태 변수들, 예를 들어, 구체적인 교란 값들의 영향에 첨가될 수도 있다. 본 발명에 따른 방법은 결정된 파라미터들의 조합, 예를 들어, 특징 값들 (138) 의 조합을 포함할 수도 있다.
- [0362] 광학적 측정 곡선, 예를 들어, 시간 간격들의 부분들의 선택은 예를 들어, 상관 분석의 부분으로서 가치 함수를 계산함으로써 행해질 수도 있다. 본 발명에 따른 방법은 또한 중단 값 기준을 포함할 수도 있다. 특징 값들 (138) 은 서로 독립적일 수도 있다. 타겟 변수 Y 는 결정될 수도 있는 분석물의 농도일 수도 있다. 특징 값들 (138) 은 평가 규칙들을 이용함으로써 결정될 수도 있다. 특징 값 (138) 은 적어도 하나의 변수, 예를 들어, 적어도 하나의 상태 변수, 바람직하게는 적어도 하나의 타겟 변수, 가장 바람직하게는 분석물의 농도에 대해 특징적일 수도 있다. 특징 값 (138) 은 바람직하게는 분석물의 농도, 바람직하게는 당의 농도와 상이할 수도 있다. 다변량 분석은 적어도 2 개의 상이한 특징 값들 (138) 및/또는 적어도 2 개의 상이한 변수들로 행해질 수도 있다. 적어도 하나의 변수, 예를 들어, 적어도 하나의 특징 값 (138) 은 분석물의 농도와 상이할 수도 있다. 변수는 예를 들어, 적어도 하나의 평가 규칙을 이용함으로써 특징 값 (138) 으로부터 결정될 수도 있다. 분석물의 농도와 상이한 특징 값 (138) 은 평가 규칙을 이용함으로써 결정될 수도 있다. 다변량 분석은 분석물의 농도와 상이한 적어도 하나의 변수를 이용할 수도 있다. 분석물의 농도와 상이한 변수는 평가 규칙을 이용함으로써 결정될 수도 있다.
- [0363] 도 7 은 본 발명에 따른 또 다른 실시형태를 도시한다. 상태 변수들은 적어도 하나의 교란 값을 포함할 수도 있다. 측정 값들, 바람직하게는 당의 농도에 대한 값들에 대한 교란 값들의 영향들은 광학적 측정 곡선 및/또는 측정 곡선의 예를 들어, 2 를 초과하는 미분들 중의 적어도 하나의 미분의 분석에 의해 보상될 수도 있다. 측정 곡선, 바람직하게는 광학적 측정 곡선, 가장 바람직하게는 운동 곡선의 미분들의 분석은 당의 농도와 상이한 상관들 뿐만 아니라, 교란 값들, 예를 들어, 온도 및/또는 습도, 바람직하게는 공기 습도, 및/또는 적혈구용적의 농도로서의 상태 변수들과의 상관들을 도시할 수도 있다. 특히, 운동 곡선의 매우 이른 시간들에는, 예를 들어, 테스트 물질 및 체액의 샘플을 조합한 직후에는, 당의 농도와 상이한 상관성이 전혀 없을 수도 있는 것이 있을 수도 있다. 그러나, 확산 (diffusion) 프로세스들 및/또는 용해 (dissolution) 프로세스들을 바로 시작하는 것은 통상적으로 교란 값들에 대한 종속성을 야기시킬 수도 있다. 교란 값들에 대한 이 종속성들은 예를 들어, 최대 또는 최소에서, 측정 곡선, 바람직하게는 광학적 측정 곡선의 미분들의 구조에 의해, 당의 농도의 평가와 유사하게 가시적일 수도 있다. 적어도 하나의 교란 값과의 이 상관성은 바람직하게는 보상을 계산하기 위하여, 교란 값 및/또는 교란 효과로부터의 보상을 위하여 이용될 수도 있다. 예를 들어, 1 차 미분의 제 1 최소는 예를 들어, 온도 및/또는 적혈구용적의 농도에 대해 종속될 수도 있지만, 당의 농도에 대해서는 독립적일 수도 있다. 이 현상들은 측정 곡선 및/또는 측정 곡선의 1 차 또는 더 높은 차수의 미분에서 웨팅 딥 또는 웨팅 스텝으로 지칭될 수도 있다. 위에서 논의된 중단 값 기준과, 바람직하게는 보상의 이 현상의 조합은 적혈구용적의 농도에 의해 야기된 영향들로부터 정정될 수도 있는 당의 농도에 대한 값을 초래할 수도 있다. 이 방법은 다변량 분석, 바람직하게는 이변량 (bivariate) 분석을 포함할 수도 있다. 당의

농도를 유도하기 위한 공식은 예를 들어, 당업자에 의한 측정 곡선들 및/또는 측정 곡선들의 미분들 및/또는 교란 값들의 영향들 및/또는 상태 변수들의 비교에 의해 "수동으로" 검색될 수도 있다. 도 7 은 특히, 초(second) 인 시간 t , 바람직하게는 측정 시간 t 에 대하여, 임의적인 단위들인 측정 곡선, 바람직하게는 광학적 측정 곡선의 1 차 미분 1st d 를 도시한다. 도 7 은 이른 시간들에서 온도에 종속될 수도 있는, 온도 및 당의 농도에 종속되는 측정 값들의 예를 도시한다. 유사한 효과들은 또한, 다른 교란 값들, 예를 들어, 적혈구용적의 농도에 대해 존재할 수도 있다. 도 7 은 특히, 1 차 미분 1st d 에서 가시적인 딥(dip), 특히 웨딩 딥을 도시한다. 온도들은 5 및 45 °C 사이에서 변동될 수도 있다. 데이터는 상이한 당의 농도들을 포함할 수도 있고, 여기서, 이들은 이 시간들에서, 바람직하게는 운동 곡선의 이 시간들에서 구별가능하지 않을 수도 있다. 온도에 대한 종속성만이 명확하게 가시적이다. 딥의 깊이를 이용함으로써, 온도 종속성에 대한 적어도 부분적인 보상이 가능할 수도 있다.

[0364] 추가적으로 또는 대안적으로, 미리 결정된 다변량 평가 알고리즘은 미리 결정된 조건이 충족될 수도 있는지 아닌지의 여부의 평가에 기초하여, 적어도 2 개, 바람직하게는 2 개의 대안적인 절차들로부터 하나를 선택하는 것을 허용할 수도 있는 적어도 하나의 판정 가치를 포함할 수도 있는 1 차, 2 차, 및/또는 더 높은 차수의 판정 트리(154, 164) 를 포함할 수도 있는 절차를 포함할 수도 있다. 이것에 의하여, 미리 결정된 조건은 한정된 값이 미리 결정된 범위 내에 속하는지 아닌지의 여부를 평가할 수도 있고, 이에 따라, 특정한 절차를 수행하거나 이를 수행하지 않는 것, 또는 특정한 파라미터 하에서, 특정한 파라미터 세트로, 또는 특정한 파라미터 범위 내에서, 특정한 절차를 수행하는 것 사이의 판정을 제공할 수도 있고, 여기서, 특정한 파라미터는 제 1 또는 제 2 특징 값(138) 을 포함할 수도 있다.

[0365] 비제한적인 예로서, 미리 결정된 다변량 평가 알고리즘은 1 차 판정 트리 $f(X_1, X_2)$ 를 포함하는 다음의 함수를 포함할 수도 있다.

[0366] $Y = f(X_1, X_2) = \{cond(X_1) \text{ 에 대하여 } g_1(X_2); NOT \text{ cond}(X_1) \text{ 에 대하여 } g_2(X_2)\}, (7)$

[0367] 여기서, 제 1 특징 값 X_1 에 종속될 수도 있는 미리 결정된 조건 $cond(X_1)$ 이 충족될 수도 있는지 아닌지의 여부의 평가에 따라서는, 타겟 변수 Y 에 대한 추정 값은 제 2 특징 값 X_2 에 모두 종속될 수도 있는 제 1 함수 $g_1(X_2)$ 또는 대안적인 제 2 함수 $g_2(X_2)$ 의 어느 하나를 이용함으로써 수식(7) 에 따라 유도될 수도 있다.

[0368] 수식(7) 에 관련된 예로서, 도 8 은 제 1 판정 트리(154) 를 도시하고, 여기서, 당 농도의 적혈구용적 정정(156) 은 미리 결정된 적혈구용적 범위(158) 외부에서 적용되지만 할 수도 있고, 즉, 이러한 정정이 요구될 수도 있는 이러한 당 값들만이 정정될 수도 있다. 특히, 제 2 특징 값(138), 즉, 당 농도의 결정(160) 후에, 제 1 특징 값(138), 즉, 적혈구용적이 바람직하게는, 35 % 로부터 50 % 까지의 범위를 커버하는 미리 결정된 적혈구용적 범위(158) 의 내부 또는 외부에 있는지 여부가 우선 결정될 수도 있다. 그러나, 미리 결정된 적혈구용적 범위(158) 의 다른 값들이 가능하다. 이 예시적인 제 1 판정 트리(154) 에서, 제 2 특징 값(138), 즉, 당 농도의 적혈구용적 정정(156) 은, 제 1 특징 값(138), 즉, 적혈구용적이 미리 결정된 적혈구용적 범위(158) 외부에 있을 수도 있을 경우에만 적용될 수도 있다. 따라서, 타겟 값 Y 의 결정(162) 은 제 2 특징 값(138) 즉, 당 농도 및 제 1 특징 값(138) 즉, 적혈구용적의 양자를 포함한다.

[0369] 결과적으로, 도 8 에서 예시적으로 도시된 바와 같은 제 1 판정 트리(154) 는 이러한 당 값들만이 적혈구용적 정정(156) 을 받는 긍정적인 효과를 나타내고, 여기서, 적혈구용적 정정(156) 은 특히, 환자가 매우 낮은 또는 매우 높은 적혈구용적을 표시할 수도 있는 드문 경우들에 대해 각각의 당 값들의 추가의 프로세싱을 위해 요구될 수도 있다. 그러므로, 제 1 판정 트리(154) 에 따른 이 종류의 구별은 이에 따라, 타겟 값 Y 의 결정(162) 의 속도 및 품질의 양자를 개선시키는 것을 도울 수도 있다.

[0370] 수식(7) 에 기초한 추가의 예로서, 타겟 값 Y 의 결정(162) 은 도 9 에서 예시적으로 도시된 바와 같이 제 2 판정 트리(164) 에 따라 수행될 수도 있다. 제 2 판정 트리(164) 에 따르면, 방법은 중단 값의 결정(166) 으로 시작될 수도 있고, 이것으로부터, 제 2 특징 값(138), 즉, 당 농도에 대한 예비 값이 유도될 수도 있다. 제 2 특징 값(138), 즉, 당 농도에 대한 예비 값이 미리 결정된 당 농도 범위(168) 내에 속할 수도 있는지 여부의 평가에 따라, 우선, 실제의 당 농도를 결정하기 위한 각각의 제 1 및 제 2 문턱 값들(170, 172) 이 선택될 수도 있다. 이 예에서, 당 농도에 대한 예비 값이 100 mg/dl 미만인 것으로 추정될 수도 있을 경우에는, 제 1 문턱에 대한 -2 %/s 및 제 2 문턱에 대한 -0.5 %/s 의 제 1 및 제 2 문턱 값들(170) 이 특별히 적용될 수도 있고, 여기서, 당 농도에 대한 예비 값이 100 mg/dl 이상인 것으로 추정될 수도 있는 경우에는, -5 %/s 및 -2 %/s 의 위에서 언급된 값들이 제 1 및 제 2 문턱 값들(172) 로서 선택될 수도 있다. 그러나, 제

1 문턱 및 제 2 문턱에 대한 다른 값들이 선택될 수도 있다.

[0371] 둘째로, 제 2 판정 트리 (164) 의 추가적인 2 차 판정 가지에서는, 당 값들의 적혈구용적 정정 (156) 이 미리 결정된 적혈구용적 범위 (158) 외부에서만 적용될 수도 있다. 도 8 에 관련하여 위에서 이미 설명된 바와 같이, 당 농도의 적혈구용적 정정 (156) 은 적혈구용적이 35 % 내지 50 % 의 범위 외부의 값을 취할 수도 있을 경우에만 수행될 수도 있다. 그러나, 다른 값들이 가능하다. 도 9 에서 도시된 바와 같은 구별에 따르면, 당 농도의 최종적인 값의 결정 (162) 은 또한, 제 1 특징 값 (138), 즉, 적혈구용적의 실제의 값에 따라 적혈구용적 정정 (156) 으로 또는 적혈구용적 정정 (156) 없이 결정될 수도 있다. 이것에 의하여, 적혈구용적 정정 (156) 에 대해 선택된 실제의 값들은 제 2 판정 트리 (164) 의 2 차 판정 가지로부터 독립적일 수도 있다. 대안적으로, 적혈구용적 정정 (156) 을 위하여, 적혈구용적 정정 (156) 이 제 2 판정 트리 (164) 의 어느 2 차 판정 가지에서 수행될 수도 있는지에 종속될 수도 있는 실제의 값들이 선택될 수도 있다.

[0372] 결과적으로, 도 9 에서 예시적으로 도시된 바와 같은 제 2 판정 트리 (164) 는, 첫째로, 심지어 40 mg/dl 이하로 아래인 매우 낮은 당 값들이 올바르게 결정될 수도 있고, 둘째로, 이러한 당 값들만이 적혈구용적 정정 (156) 을 받을 수도 있고, 여기서, 그것은 특히, 환자가 매우 낮은 또는 매우 높은 적혈구용적을 표시할 수도 있는 드문 경우들에 대해 요구될 수도 있다는 긍정적인 효과들을 나타낼 수도 있다. 그러므로, 제 2 판정 트리 (164) 에 따른 이 종류의 구별은 이에 따라, 당 농도들의 이전보다 훨씬 더 큰 범위에 걸쳐 당 농도의 최종적인 값의 결정 (162) 의 속도 및 품질의 양자를 개선시키는 것을 도울 수도 있다.

[0373] 추가의 예로서, 도 10 은 제 3 판정 트리 (174) 를 도시하고, 여기서, 종단 값의 결정 (166) 으로부터, 제 2 특징 값 (138), 즉, 당 농도의 예비 값이 유도될 수도 있다. 당 농도에 대한 예비 값이 미리 결정된 당 농도 범위 (168) 내에 속할 수도 있는지 여부의 평가에 따르면, 종단 값의 결정 (166) 에 의해 획득된 바와 같은 당 농도에 대한 예비 값이 유지되거나 그렇지 않을 수도 있다. 후자의 경우, 감쇠 상수 Γ , 또는 감쇠 상수 Γ 에 비례하거나 감쇠 상수의 역 $1/\Gamma$ 에 비례하는 양과 같은 감쇠 상수 Γ 에 관련된 양의 결정 (176) 이 수행될 수도 있고, 여기서, 감쇠 상수 Γ 는 당 농도의 검출 반응의 진행에 관련된 측정 곡선의 적어도 평가 부분 내에서 지수함수적 특징을 설명할 수도 있다. 감쇠 상수 Γ 또는 감쇠 상수 Γ 에 관련된 양이 미리 정의된 상수 Γ_0 와 동일하거나 이를 초과할 수도 있는지 여부의 질문에 대한 답변을 전달할 수도 있는 추가의 평가 (178) 에 따르면, 종단 값의 결정 (166) 에 의해 획득된 바와 같은 당 농도에 대한 예비 값이 여전히 유지되거나 유지되지 않을 수도 있다. 후자의 경우, 당 농도를 결정하기 위한 추가적인 평가 절차 (180) 가 수행될 수도 있고, 여기서, 추가적인 평가 절차 (180) 는 적혈구용적을 고려할 수도 있다. 본원에서, 추가적인 평가 절차 (180) 는 감쇠 상수 Γ 또는 감쇠 상수 Γ 에 관련된 양이 추가의 미리 정의된 상수 Γ_1 와 동일하거나 이를 초과할 수도 있는지 여부에 따라 상이한 적혈구용적 평가 절차들로 분기되어 나갈 수도 있는 또 다른 판정 가지 (여기에서 도시되지 않음) 를 더 포함할 수도 있다.

부호의 설명

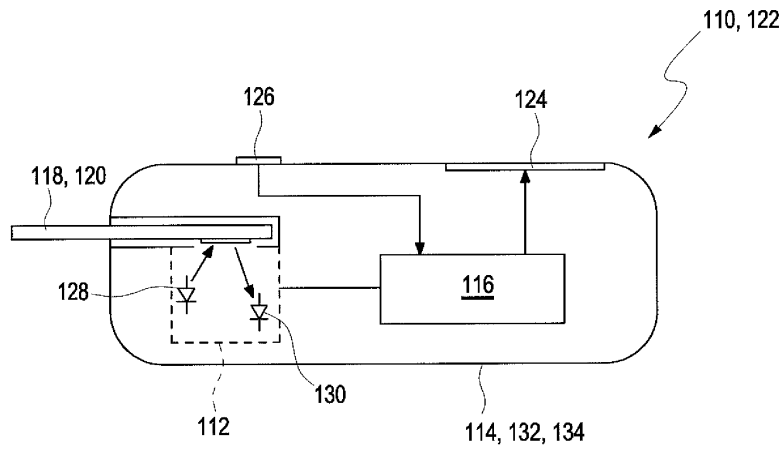
[0374] 참조 번호들의 리스트

110	샘플 분석 디바이스	112	측정 유닛
114	평가 디바이스	116	평가 유닛
118	테스트 엘리먼트	120	테스트 스트립
122	핸드-헬드 디바이스	124	모니터
126	입력 패널	128	광원
130	검출기	132	컴퓨터
134	컴퓨터 네트워크	136	시점들
138	특징 값	140	곡선
142	곡선	144	곡선

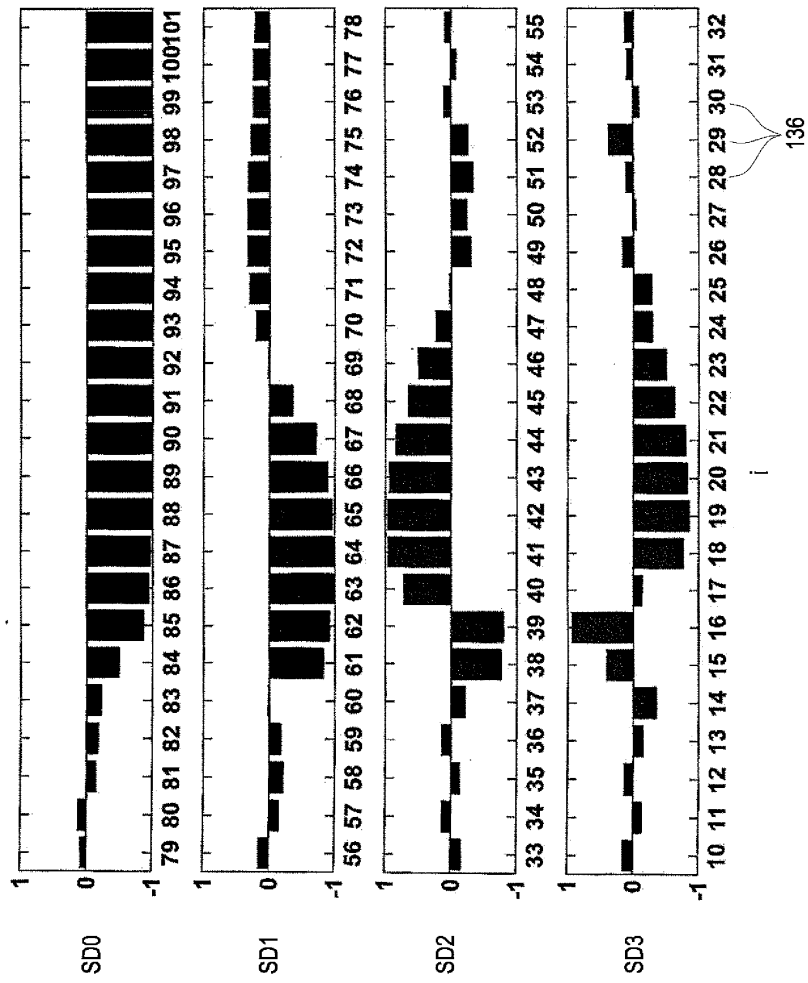
146	곡선들	148	곡선들
150	곡선들	152	곡선들
154	제 1 판정 트리	156	적혈구용적 정정
158	미리 결정된 적혈구용적 범위		
160	당 농도의 결정	162	타겟 값의 결정
164	제 2 판정 트리	166	중단 값의 결정
168	미리 결정된 당 농도 범위		
170	제 1 및 제 2 문턱 값들	172	제 1 및 제 2 문턱 값들
174	제 3 판정 트리	176	감쇠 상수의 결정
178	추가적 평가	180	추가적인 평가 절차

도면

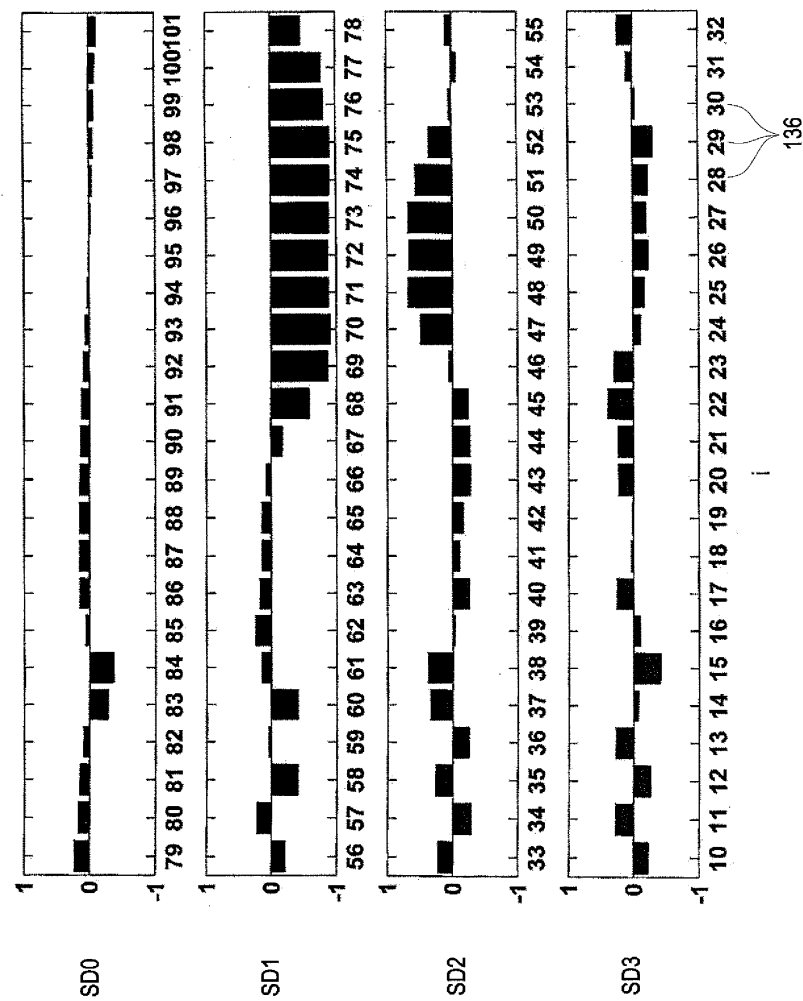
도면1



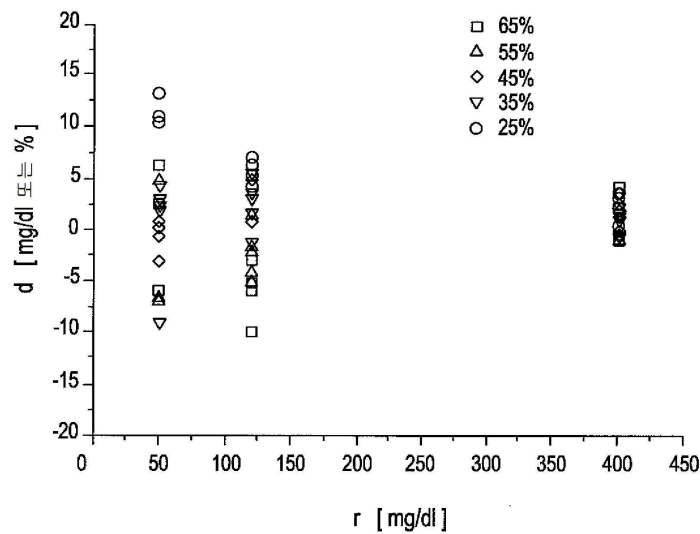
도면2a



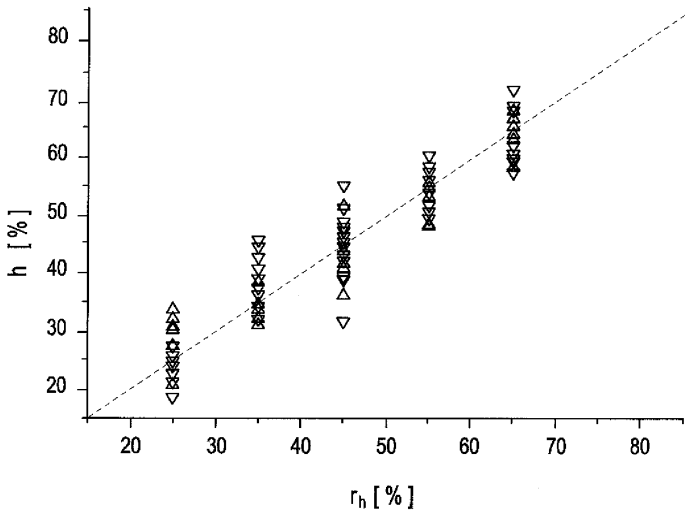
도면2b



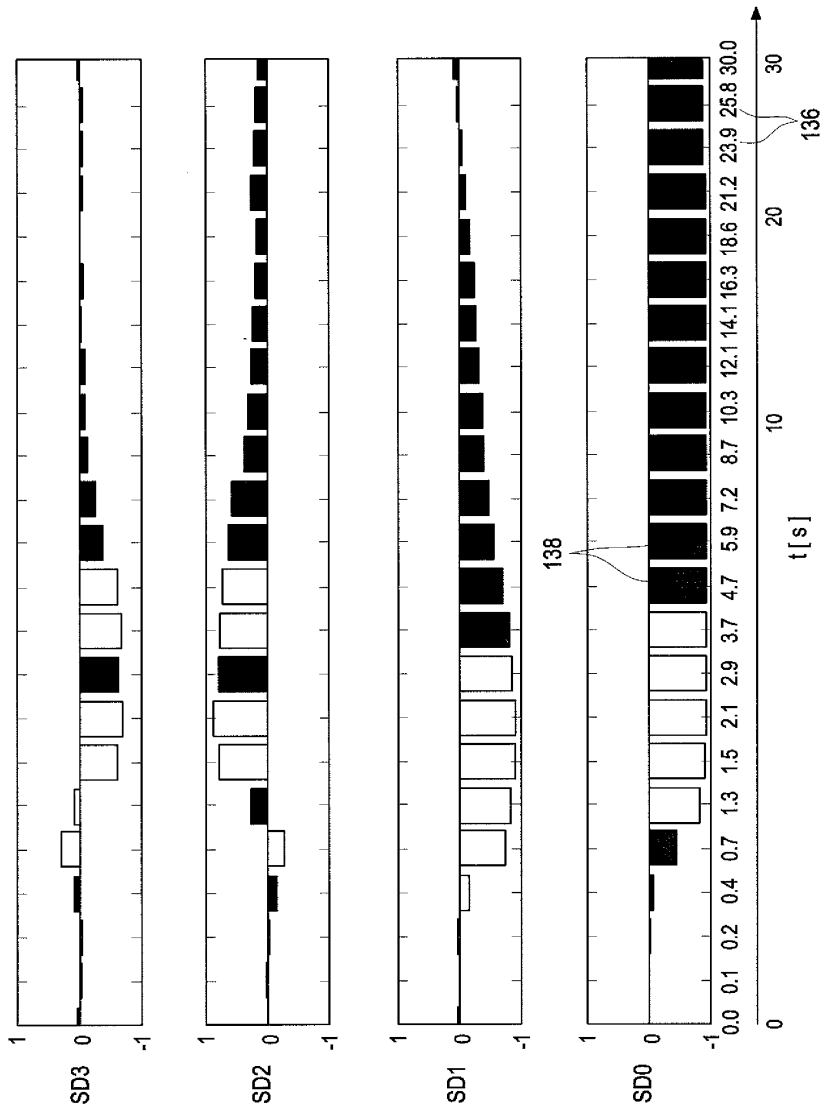
도면2c



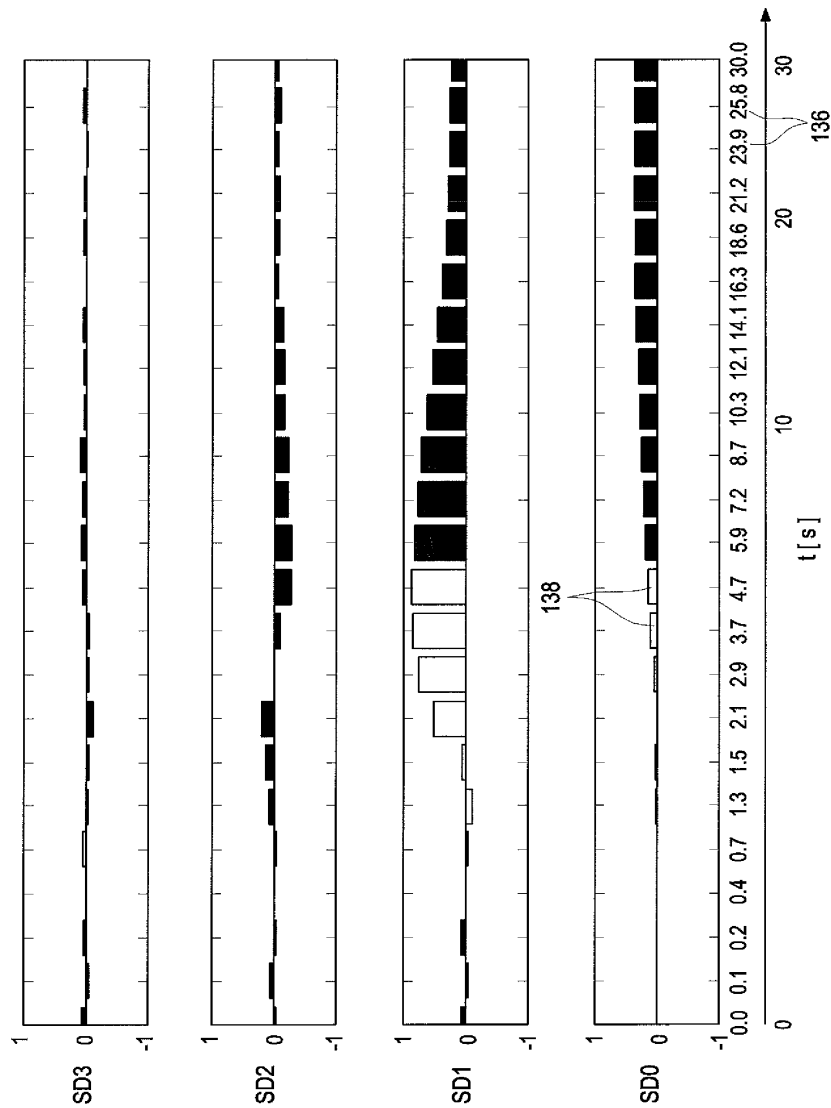
도면2d



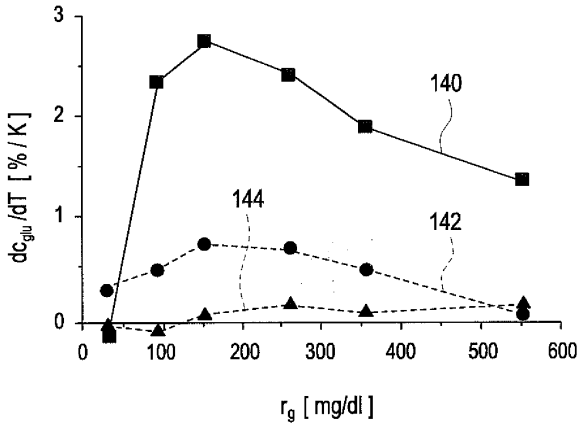
도면3



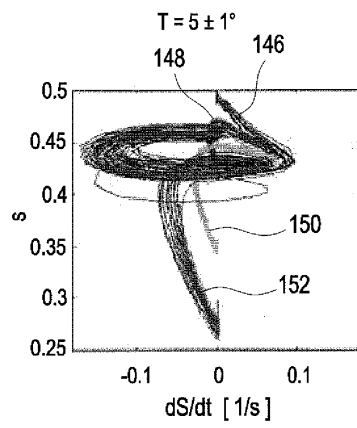
도면4



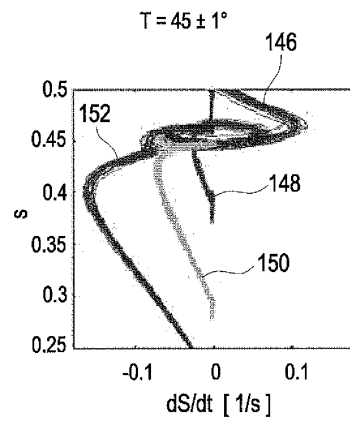
도면5



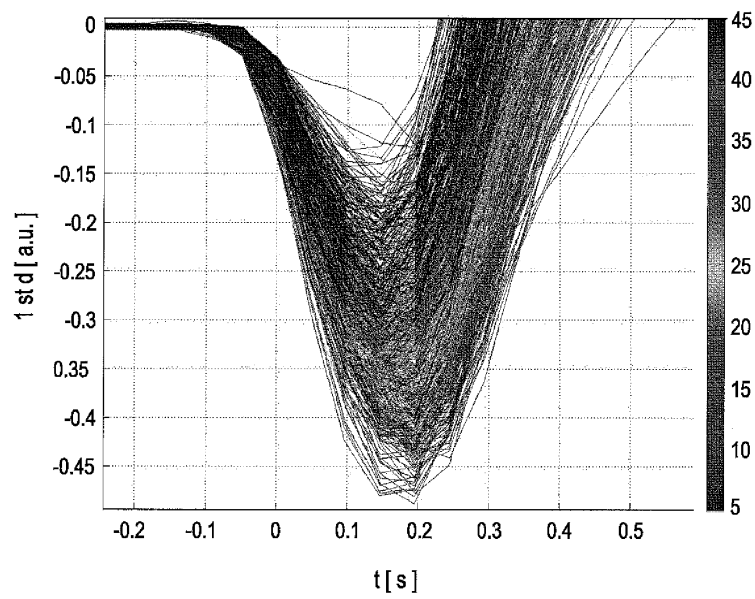
도면6a



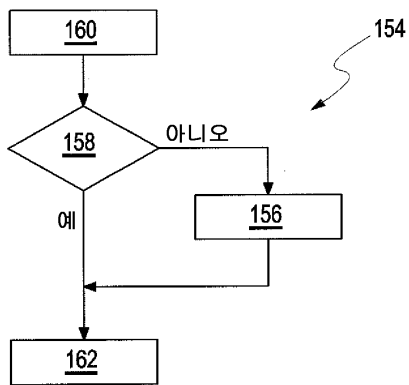
도면6b



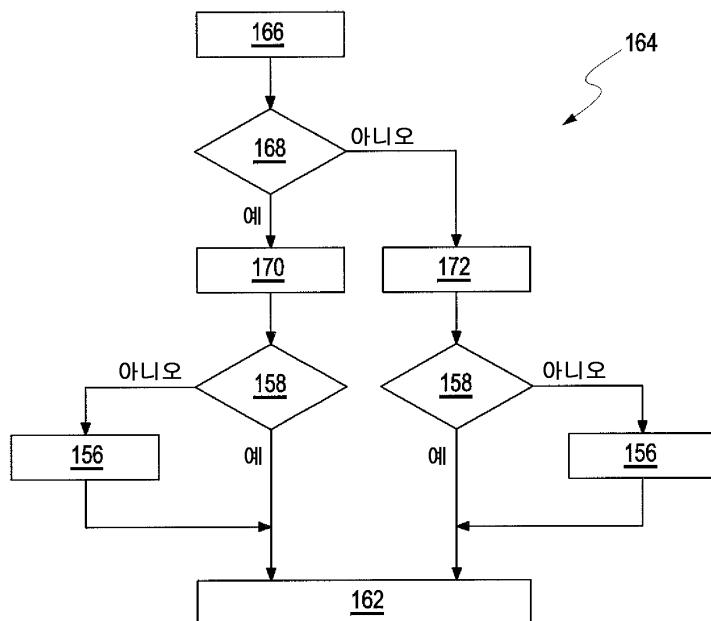
도면7



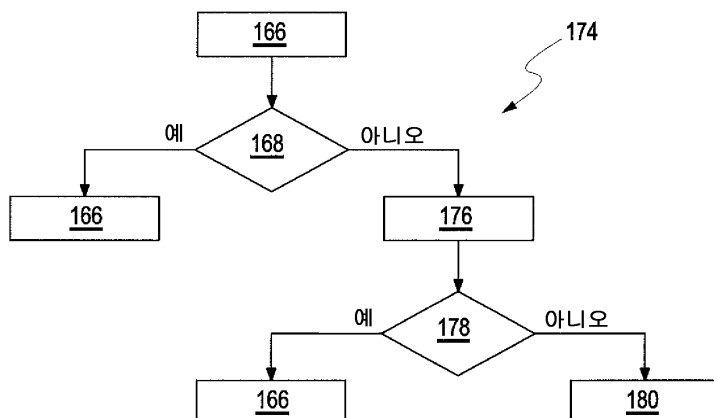
도면8



도면9



도면10



【심사관 직권보정사항】

【직권보정 1】

【보정항목】 청구범위

【보정세부항목】 청구항 제1항 제3행

【변경전】

테스트 물질 및 체액의 샘플

【변경후】

테스트 물질 및 테스트 체액의 샘플