



**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2011128010/28, 08.12.2009

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
08.12.2009

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
08.12.2008 US 61/120,525

(43) Дата публикации заявки: 20.01.2013 Бюл. № 2

(45) Опубликовано: 10.03.2014 Бюл. № 7

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: WO 2007/133985 A2, 22.11.2007. US 4431004 A, 14.02.1984. US 5653863 A, 05.08.1997. WO 2007/013915 A, 01.02.2007. RU 2161653 C2, 10.01.2001.

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на национальной фазе: 08.07.2011

(86) Заявка РСТ:
US 2009/067150 (08.12.2009)

(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2010/077660 (08.07.2010)

Адрес для переписки:

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

(72) Автор(ы):

**У Хуань-Пин (US),
ДЗУНГ Сунг-Квон (US)**

(73) Патентообладатель(и):

БАЙЕР ХЕЛТКЭА ЭлЭлСи (US)

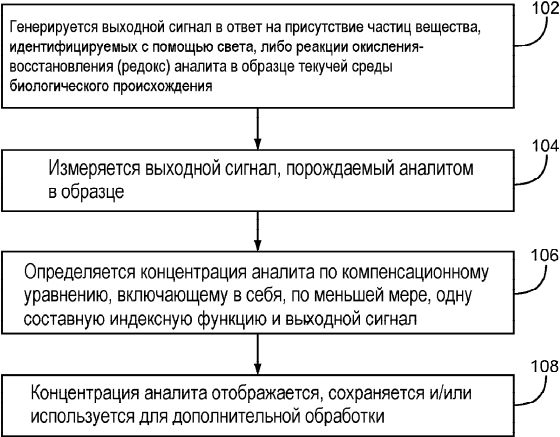
(54) БИОСЕНСОРНАЯ СИСТЕМА С КОРРЕКТИРОВКОЙ СИГНАЛА

(57) Реферат:

Использование: в диагностике и лечении физиологических расстройств при анализе текучей среды биологического происхождения, такой как цельная кровь, сыворотка крови, плазма, моча, слюна, интерстициальная жидкость или внутриклеточная жидкость для определения концентрации аналита. Сущность заключается в том, что биосенсорная система определяет концентрацию аналита по выходному сигналу, сгенерированному частицами вещества, идентифицируемыми с помощью света, или редокс-реакцией аналита.

Биосенсорная система корректирует корреляционную зависимость для определения значений концентрации аналита по выходным сигналам или найденным значениям концентрации аналита с использованием одной или нескольких составных индексных функций, выделенных из выходных сигналов или полученных из других источников. Составные индексные функции определяют по меньшей мере одно значение девиации угла наклона, дельта S, или нормализованную девиацию угла наклона по одному или нескольким параметрам ошибок. Технический результат:

повышение достоверности и точности определения концентрации аналита в образце. 2 н. и 36 з.п. ф-лы 15 ил.



Фиг. 1А



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21)(22) Application: **2011128010/28, 08.12.2009**

(24) Effective date for property rights:
08.12.2009

Priority:

(30) Convention priority:
08.12.2008 US 61/120,525

(43) Application published: **20.01.2013 Bull. 2**

(45) Date of publication: **10.03.2014 Bull. 7**

(85) Commencement of national phase: **08.07.2011**

(86) PCT application:
US 2009/067150 (08.12.2009)

(87) PCT publication:
WO 2010/077660 (08.07.2010)

Mail address:

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

(72) Inventor(s):

**U Khuan'-Pin (US),
DZUNG Sung-Kvon (US)**

(73) Proprietor(s):

BAJER KhELTKeH A EhIEhLSi (US)

(54) BIOSENSOR SYSTEM WITH SIGNAL CORRECTION

(57) Abstract:

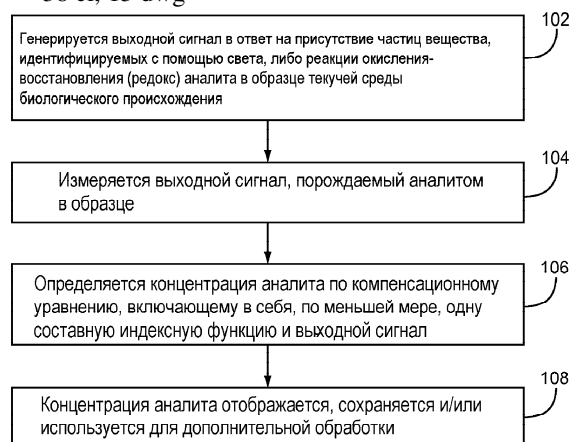
FIELD: biotechnologies.

SUBSTANCE: biosensor system determines analyte concentration as per an output signal generated by substance particles identified by means of light, or by means of an analyte redox reaction. The biosensor system corrects correlation ratio to determine concentration values of analyte as per output signals or found values of analyte concentration using one or more composite index functions extracted from output signals or received from other sources. Composite index functions determine at least one deviation value of an inclination angle, delta S, or normalised deviation of the inclination angle as per one or more parameters of errors.

EFFECT: improving reliable and accurate

determination of concentration of analyte in a specimen.

38 cl, 15 dwg



Фиг. 1А

ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

Данная заявка испрашивает приоритет по предварительной заявке США № 61/120525 озаглавленной "Complex Index Functions", поданной 8 декабря 2008 г., которая в полном объеме включена в настоящее описание путем ссылки.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Биосенсорные системы обеспечивают анализ текучей среды биологического происхождения, такой как цельная кровь, сыворотка крови, плазма, моча, слюна, интерстициальная жидкость или внутриклеточная жидкость. Обычно такие системы включают в себя измерительное устройство, которое проводит анализ образца, находящегося в контакте с измерительным датчиком. Образец обычно находится в жидкой форме и в дополнение к тому, что является биологической жидкостью, может представлять собой производную биологической жидкости, такую как экстракт, разведенный раствор, фильтрат или ресуспендированный осадок. Анализ, выполняемый биосенсорной системой, определяет наличие и/или концентрацию в биологической жидкости аналитов, таких как спирт, глюкоза, мочева кислота, лактат, холестерин, билирубин, свободные жирные кислоты, триглицериды, протеины, кетоны, фенилаланин или ферменты. Такой анализ может использоваться в диагностике и лечении физиологических расстройств. Например, человек, страдающий диабетом, может использовать биосенсорную систему для определения уровня глюкозы в цельной крови для коррекции диеты и/или приема лекарственных препаратов.

Биосенсорные системы могут быть выполнены с возможностью проведения анализа в отношении одного или нескольких аналитов и могут использовать различные объемы текучих сред биологического происхождения. Некоторые системы могут проводить анализ единственной капли цельной крови, например объемом 0,25-15 микролитров (мкл). Биосенсорные системы могут быть реализованы с использованием настольных, портативных и подобных им измерительных устройств. Портативные измерительные устройства могут удерживаться в руке и обеспечивать идентификацию и/или количественное определение одного или нескольких аналитов в образце. В число примеров портативных измерительных устройств входят измерители Ascensia® Breeze® и Elite® компании Bayer Healthcare, Tarrytown, New York, а в число примеров настольных измерительных систем входит электрохимическая рабочая станция Electrochemical Workstation, поставляемая CH Instruments, Austin, Texas.

В биосенсорных системах могут использоваться оптические и/или электрохимические способы анализа текучей среды биологического происхождения. В некоторых оптических системах концентрация аналита определяется путем измерения света, который вступил во взаимодействие с частицами вещества, идентифицируемыми с помощью света, или был поглощен последними, такими как аналит или продукт реакции, образованный химическим индикатором, прореагировавшим с аналитом. В других оптических системах химический индикатор флуоресцирует или испускает свет, реагируя на аналит под воздействием возбуждающего облучения. Свет может преобразовываться в выходной электрический сигнал, например ток или потенциал, который может быть таким же образом обработан в выходной сигнал, получаемый при использовании электрохимического способа. В любой оптической системе производятся измерения, при этом определяется корреляция между световым излучением и концентрацией аналита в образце.

В оптических системах со светопоглощением химический индикатор создает продукт реакции, поглощающий свет. Может использоваться химический индикатор, такой как тетразол, наряду с ферментом, таким как диафораза. Тетразол обычно

образует формазан (хромоген) в ответ на редокс-реакцию аналита. Входящий падающий луч от источника света направляют на образец. Источник света может представлять собой лазер, светоизлучающий диод и т.п. Падающий луч может иметь длину волны, выбранную для поглощения продуктом реакции. При прохождении падающего луча через образец продукт реакции поглощает часть падающего луча, тем самым ослабляя или снижая интенсивность падающего луча. Падающий луч может отражаться обратно от образца или проходить сквозь образец на детектор. Детектор производит сбор и измерения ослабленного падающего луча (выходной сигнал). Степень ослабления светового излучения, вызванного продуктом реакции, является показателем концентрации аналита в образце.

В оптических системах, генерирующих световое излучение, химический индикатор флуоресцирует или испускает свет в ответ на редокс-реакцию аналита. Детектор производит сбор и измерения сгенерированного светового излучения (выходной сигнал). Количество светового излучения, выработанного химическим индикатором, - показатель концентрации аналита в образце.

В электромеханических биосенсорных системах концентрация аналита определяется из электрического сигнала, сгенерированного в результате реакции окисления/восстановления или редокс-реакции аналита или частиц, реагирующих на аналит, когда к образцу прикладывается входной сигнал. Входной сигнал может представлять собой потенциал или ток и может быть постоянным, переменным или сочетанием таковых, когда, например, сигнал переменного тока прикладывается со смещением на величину сигнала постоянного тока. Входной сигнал может прикладываться в виде единичного импульса или в виде ряда импульсов, последовательностей или циклов. В образец может быть добавлен фермент или схожие частицы для усиления перехода электронов с одних частиц на другие частицы в процессе редокс-реакции. Ферменты или схожие частицы могут вступать в реакцию с одним единственным аналитом, обеспечивая особенности для части сгенерированного выходного сигнала. Для поддержания окисленного состояния фермента может быть использован медиатор.

Электромеханические биосенсорные системы обычно включают в себя измерительное устройство, имеющее электрические контакты, соединенные с электрическими проводниками в измерительном датчике. Проводники могут быть выполнены из проводящих материалов, таких как твердые металлы, металлические пасты, проводящий углерод, проводящие углеродные пасты, проводящие полимеры и т.п. Электрические проводники обычно соединены с рабочими, противо-, опорными и/или другими электродами, которые продолжают в резервуар с образцом. Один или несколько электрических проводников могут также продолжаться в резервуар с образцом, чтобы выполнять функции, которые электроды не выполняют.

Измерительное устройство передает входной сигнал через электрические контакты на электрические проводники измерительного датчика. Электрические проводники передают входной сигнал через электроды в образец, который находится в резервуаре для образца. В результате редокс-реакции аналита генерируется выходной электрический сигнал в ответ на входной сигнал. Выходной электрический сигнал от полоски может представлять собой ток (сигнал, формируемый амперметром или вольтметром), потенциал (сигнал, формируемый потенциометром/гальванометром) либо накопленный заряд (сигнал, формируемый кулонометром). Измерительное устройство может обладать возможностью обработки сигнала для измерения выходного сигнала и его корреляции с наличием и/или концентрацией одного или

более аналитов в текучей среде биологического происхождения.

В кулонометрии потенциал прикладывают к образцу для предельного окисления или снижения содержания аналита. Биосенсорная система с использованием кулонометрии описана в патенте США № 6120676. В амперометрии электрический сигнал с постоянным потенциалом (напряжением) прикладывают к электрическим проводникам измерительного датчика, при этом измеряемый выходной сигнал - ток. Биосенсорные системы с использованием амперометрии описаны в патентах США №№ 5620579, 5653863, 6153069 и 6413411. В вольтамперометрии к образцу текучей среды биологического происхождения прикладывают изменяющийся потенциал. В импульсной амперометрии и импульсной вольтамперометрии могут использоваться импульсные входные сигналы, как описано соответственно в публикациях WO 2007/013915 и WO 2007/040913.

Во многих биосенсорных системах измерительный датчик может быть выполнен с возможностью использования вне, внутри или частично внутри живого организма. При использовании вне живого организма образец текучей среды биологического происхождения может вводиться в резервуар для образца в измерительном датчике. Измерительный датчик может помещаться в измерительное устройство до, после или во время введения образца для анализа. В случае размещения внутри или частично внутри живого организма измерительный датчик может непрерывно вводиться в образец, либо образец может периодически поступать в полосовую структуру. Измерительный датчик может включать в себя резервуар, который частично изолирует объем образца или является открытым для образца. Если он является открытым, полосовая структура может принимать форму волокна или иной структуры, размещаемой в контакте с текучей средой биологического происхождения. Таким же образом для проведения анализа образец может непрерывно протекать через полосовую структуру, например для непрерывного мониторинга, или его поток может прерываться, например, для периодического мониторинга.

Биосенсорные системы могут выдавать выходной сигнал в процессе проведения анализа текучей среды биологического происхождения, который содержит в себе одну или несколько ошибок. Эти ошибки могут отражаться в неправильном выходном сигнале, когда одна или несколько частей выходного сигнала либо выходной сигнал полностью не реагируют на концентрации аналита в образце или неверно ее отражают. Ошибки могут иметь один или несколько источников, связанных, например, с физическими характеристиками образца, влиянием окружающей среды на образец, условиями работы системы, посторонними включениями и т.п. Физические характеристики образца включают в себя концентрацию гематокрита (красных клеток крови) и т.п. Факторы окружающей среды, влияющие на образец, включают в себя температуру и т.п.

Измерительные характеристики биосенсорной системы определяются в терминах достоверности и/или точности. Повышение достоверности и/или точности обеспечивает повышение измерительных характеристик системы или снижение ее погрешности. Достоверность может выражаться в терминах отклонения от истинного значения показаний сенсорной системы в отношении аналита по сравнению с опорными показаниями в отношении аналита, при этом больший уровень отклонения говорит о меньшей степени достоверности. Точность может выражаться в терминах разброса или дисперсии значений отклонения среди множества считанных данных об аналите по отношению к среднему значению. Отклонение представляет собой разность между одним или несколькими значениями, найденными биосенсорной

системой, и одним или несколькими принятыми опорными значениями концентрации аналита в текучей среде биологического происхождения. Таким образом, одна или несколько ошибок при проведении анализа приводят к отклонению найденной концентрации аналита, полученной биосенсорной системой.

Отклонение может выражаться в терминах «абсолютное отклонение» или «процентное отклонение». Абсолютное отклонение может выражаться в единицах измерений, таких как mg/dL, в то время как процентное отклонение может выражаться в виде процента абсолютного отклонения от опорного значения. По стандарту ISO абсолютное отклонение используют для выражения ошибки в концентрации глюкозы при величине менее 75 mg/dL, а процентное отклонение используют для выражения ошибки в концентрации глюкозы при величине 75 mg/dL и выше. Термин «комбинированное отклонение» (выражаемое как bias/%-bias, т.е. отклонение/%-отклонение) представляет абсолютное отклонение для концентрации глюкозы при величине менее 75 mg/dL и процентное отклонение для концентрации глюкозы при величине 75 mg/dL и выше. Принимаемые опорные значения концентрации аналита могут быть получены с помощью опорного (эталонного) инструмента, такого как YSI 2300 STAT PLUS™, поставляемого компанией YSI Inc., Yellow Springs, Ohio.

Отклонение гематокрита относится к разности между опорной концентрацией глюкозы, полученной с помощью опорного инструмента, и экспериментальным показателем глюкозы, полученным биосенсорной системой для образцов с различным уровнем гематокрита. Различие между опорным значением и значением, полученным системой, является результатом изменения уровня гематокрита среди конкретных образцов цельной крови и, в общем, может выражаться в виде процентного отношения согласно следующему уравнению: $\%Hct-Bias = 100\% \times (Gm-Gref)/Gref$, где Gm и Gref - соответственно найденное и опорное считанные значения для любого уровня гематокрита. Чем выше абсолютное значение %Hct-bias, тем значительнее уровень гематокрита в образце (выражается как %Hct: процент объемного содержания красных клеток крови/объем образца) снижает достоверность и/или точность найденной концентрации глюкозы. Например, если проводится анализ образцов цельной крови, которые содержат одинаковую концентрацию глюкозы, но имеют различные уровни гематокрита, составляющие 20, 40 и 60%, система выдаст три различных показателя глюкозы на основе одного набора калибровочных постоянных (например, угла наклона и отрезка, отсекаемого по оси, для образца цельной крови с 40% уровнем гематокрита). «Чувствительность к уровню гематокрита» выражает влияние изменений уровня гематокрита в образце на значения отклонения при проведении анализа. Чувствительность к уровню гематокрита может определяться в виде численных величин комбинированных отклонений, приходящихся на процентное содержание гематокрита, т.е. bias/%-bias на %Hct.

Температурное отклонение относится к разности между концентрацией аналита, полученной при опорной температуре, и концентрацией аналита, полученной при другой экспериментальной температуре, для одного и того же образца. Разность между концентрацией аналита, полученной при опорной температуре, и той, что получена при другой экспериментальной температуре, в общем случае может выражаться в процентах согласно следующему уравнению: $\%Temp-Bias = 100\% \times (AmTemp - ARefTemp)/ARefTemp$, где AmTemp и ARefTemp - концентрации аналита в образце при экспериментальной и опорной температуре соответственно. Чем выше абсолютное значение величины %Temp-Bias, тем существеннее разность температур снижает достоверность и/или точность определения концентрации глюкозы при

другой экспериментальной температуре. «Чувствительность к температуре» - выражение степени, в которой изменения температуры, при которой выполняется анализ, влияют на значения отклонения при проведении анализа. Чувствительность к температуре может определяться в виде численных величин комбинированных отклонений, приходящихся на уровень температуры, т.е. $\% \text{-bias}/^{\circ}\text{C}$. Чувствительность к температуре может также определяться как девиация угла наклона, приходящаяся на уровень температуры, т.е. $\Delta S/^{\circ}\text{C}$.

Во многих биосенсорных системах используются один или несколько способов коррекции ошибок, связанных с проведением анализа. Значения концентрации, полученные из анализа, проведенного с ошибкой, могут быть недостоверны. Таким образом, возможность корректировки при проведении анализа может повысить достоверность и/или точность полученных значений концентрации. Система коррекции ошибок может вводить поправку на одну или несколько ошибок, например на температуру образца или уровень гематокрита, которые отличаются от опорной температуры или опорного уровня гематокрита.

Некоторые биосенсорные системы имеют систему коррекции ошибок, которая вводит поправку на различные уровни гематокрита в образце. Предложены различные способы и технологии для снижения влияния гематокрита на отклонение при замере содержания глюкозы. В некоторых способах используется отношение токов при прямом и обратном импульсах напряжения для компенсации влияния гематокрита. Предложены также другие способы снижения отклонения, вызванного влиянием гематокрита, в том числе с использованием частиц двуокиси кремния для фильтрации красных кровяных клеток с поверхности электрода или использование большого зазора между электродами в сочетании со слоями сетки для распределения крови по измерительному датчику.

Некоторые биосенсорные системы имеют систему коррекции ошибок, которая вводит поправку на температуру. Такие системы коррекции ошибок обычно изменяют полученную концентрацию аналита для определенной опорной температуры с учетом температуры инструментального средства или образца. В ряде биосенсорных систем температурная поправка осуществляется путем коррекции выходного сигнала до вычисления концентрации аналита по корреляционному соотношению. В других биосенсорных системах температурная поправка осуществляется путем коррекции концентрации аналита, рассчитанной по корреляционному соотношению. Вообще в традиционных способах температурной компенсации рассматривается влияние температуры на конкретный параметр, а не общий эффект, который температурная ошибка оказывает на отклонение результата при проведении анализа. Биосенсорные системы, обладающие системами детектирования и/или компенсации ошибок для учета температуры образца, описаны в патентах США №№ 4431004; 4750496; 5366609; 5395504; 5508171; 6391645; и 6576117.

Некоторые биосенсорные системы имеют систему коррекции ошибок, которая вводит поправку на возмущающие воздействия и другие посторонние факторы. В таких системах коррекции ошибок обычно используется электрод, у которого отсутствует один или несколько рабочих реагентов, чтобы позволить вычесть посторонний фоновый сигнал из полезного сигнала рабочего электрода.

Между тем как в традиционных системах компенсации ошибок можно сравнивать различные преимущества и недостатки, ни одна из них не совершенна. Традиционные системы обычно направлены на детектирование и реагирование на ошибки определенного типа, например связанные с температурой или гематокритом. Такие

системы обычно не способны компенсировать ошибки, порожденные множеством источников. Эти системы, как правило, также лишены возможности изменять введение поправки на ошибку на основе выходного сигнала от конкретного образца.

Следовательно, традиционные биосенсорные системы могут выдавать результаты анализа, в которых найденные значения концентрации аналита лежат за пределами допустимой погрешности.

Соответственно существует потребность в создании усовершенствованных биосенсорных систем, в особенности таких, которые могут определять концентрацию аналита в образце более достоверно и/или с более высокой точностью. Системы, устройства и способы по настоящему изобретению устраняют по меньшей мере один из недостатков, связанных с традиционными биосенсорными системами.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение обеспечивает создание биосенсорной системы, в которой корректируется отношение для определения концентраций аналита в биологическом образце по выходным сигналам с использованием одной или нескольких составных индексных функций, реагирующих на одну или несколько ошибок, которые могут привести к отклонению найденных значений концентрации аналита. Отклонение может быть представлено значениями девиации угла наклона (крутизны), ΔS -значениями и нормализованными значениями девиации угла наклона, полученными по одному или нескольким параметрам ошибок. ΔS -значения представляют значения девиации угла наклона, определенные с помощью одной или нескольких составных индексных функций по параметрам ошибок. Составные индексные функции включают в себя по меньшей мере два члена, преобразуемых с помощью весовых коэффициентов. Члены соотношения могут включать в себя параметры ошибок, выделенные из выходных сигналов или независимые от выходных сигналов.

В способе определения концентрации аналита в образце генерируется величина выходного сигнала, реагирующая на концентрацию аналита в образце. Для определения концентрации аналита в образце определяется по меньшей мере одно ΔS -значение по меньшей мере по одному параметру ошибки и по меньшей мере одна величина выходного сигнала корректируется с использованием по меньшей мере одной опорной корреляционной зависимости и по меньшей мере одного ΔS -значения. По меньшей мере одно ΔS -значение может быть определено по прогнозирующей функции $f(\text{predictor})$; $f(\text{predictor})$ включает в себя индексную функцию и устанавливает зависимость по меньшей мере одного параметра ошибки с ΔS . Реакция может представлять собой электрохимическую реакцию окисления-восстановления.

В способе определения составных индексных функций по параметрам ошибок определяется по меньшей мере один параметр ошибки, реагирующий на процентное отклонение в найденной концентрации аналита в образце. По меньшей мере один параметр ошибки связан по меньшей мере с одним ΔS -значением посредством по меньшей мере одной составной индексной функции, при этом по меньшей мере одно ΔS -значение представляет различие в угле наклона между углом наклона, полученным по опорной корреляционной зависимости, и гипотетическим углом наклона некоторой прямой, соответствующей величине выходного сигнала, который обеспечил бы определение концентрации аналита в образце без отклонения от истинного значения. Составные индексные функции включают в себя по меньшей мере один параметр ошибки, входящий в соотношение в виде члена, преобразуемого с помощью весового коэффициента.

В способе для отбора членов соотношения для введения в составную индексную

функцию осуществляется выбор множества параметров ошибок в виде членов соотношения для возможного введения в составную индексную функцию. Для каждого отобранного члена соотношения определяются первые величины, налагающие запрет. К величинам, налагающим запрет, применяют один или несколько тестов на исключение с целью идентификации одного или нескольких членов соотношения для исключения из составной индексной функции. После исключения по меньшей мере одного члена соотношения для оставшихся членов соотношения определяются вторые величины, налагающие запрет. Если вторые величины, налагающие запрет, не идентифицируют оставшиеся члены соотношения для исключения из составной индексной функции при выполнении одного или нескольких тестов на исключение, оставшиеся члены соотношения вводятся в составную индексную функцию.

В способе определения составной индексной функции по образцам с откорректированным уровнем гематокрита и донорской крови для использования в измерительном устройстве с помощью множества измерительных датчиков определяют экспериментальное значение концентрации глюкозы во множестве образцов крови с откорректированным уровнем гематокрита, имеющих известные опорные значения концентрации глюкозы при множестве условий окружающей среды. По найденной и известной концентрациям глюкозы при опорной температуре и опорном значении %Hct определяют угол наклона и отрезок, отсекаемый по оси, для опорной корреляционной функции для множества измерительных датчиков. Для множества образцов донорской крови определяют опорное значение концентрации глюкозы. Множество данных по концентрации глюкозы в образцах крови с откорректированным уровнем гематокрита может объединяться с множеством данных по концентрации глюкозы в образцах донорской крови. По этим данным выбирают члены соотношения для одной или нескольких величин выходного сигнала. Могут также отбираться члены для одной или нескольких физических характеристик, условий окружающей среды, уровней концентрации и т.п. В дополнение к различным коэффициентам для этих членов соотношения определяются весовые коэффициенты. На основе комбинации отобранных членов соотношения, соответствующих весовых коэффициентов и констант определяется составная индексная функция.

Биосенсорная система для определения концентрации аналита в образце включает в себя измерительное устройство и измерительный датчик. Измерительное устройство имеет процессор, связанный с интерфейсом датчика и средой хранения информации. Измерительный датчик имеет интерфейс образца, примыкающий к резервуару, образованному датчиком. Процессор определяет величину выходного сигнала, реагирующую на концентрацию аналита в образце, с интерфейса датчика. Процессор определяет по меньшей мере одно ΔS -значение по параметру ошибки и корректирует величину выходного сигнала с использованием по меньшей мере одного ΔS -значения и по меньшей мере одной опорной корреляционной зависимости, присутствующей в среде хранения информации.

Биосенсорная система регулирует взаимозависимость между значениями концентрации аналита и выходными сигналами с использованием по меньшей мере одного ΔS -значения, реагируя на параметры ошибок. Процессор определяет концентрацию аналита, используя корреляционную зависимость со скорректированным углом наклона, в ответ на выходной сигнал с интерфейса образца.

В другом способе определения концентрации аналита в образце генерируют один или несколько выходных сигналов, получаемых от образца. Определяют по меньшей мере одну составную индексную функцию, при этом составная индексная функция реагирует более чем на один параметр ошибки. Концентрацию аналита в образце определяют по выходным сигналам с учетом по меньшей мере одной составной индексной функции.

Другие системы, способы, признаки и преимущества по изобретению станут понятны специалисту в данной области техники после изучения последующих чертежей и подробного описания. Предполагается, что все такие дополнительные системы, способы, признаки и преимущества входят в состав данного описания, объем изобретения и защищены прилагаемой формулой изобретения.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

Изобретение поясняется в нижеследующем описании со ссылками на чертежами. Компоненты на чертежах не обязательно выполнены в масштабе, взамен этого внимание сосредоточено на иллюстрации принципов, лежащих в основе изобретения.

На Фиг.1А представлен способ определения концентрации аналита в образце.

На Фиг.1В представлен способ выбора членов соотношения для включения в составную индексную функцию.

На Фиг.1С представлен способ определения составной индексной функции по образцам с откорректированным уровнем гематокрита и донорской крови для использования в измерительном устройстве.

На Фиг.2 показана взаимозависимость между величиной %-bias и индексной функцией на основе использования параметра, выражающего отношение.

На Фиг.3 показана зависимость между величинами Scal, Shyp, ΔS , Acorr, Acal и ΔA .

На Фиг.4 показана регулируемая импульсная последовательность, при которой входной сигнал включает в себя множество импульсов.

На Фиг.5А показан график взаимозависимости между ΔS и R4/3-индексными значениями.

На Фиг.5В показан график взаимозависимости между ΔS и значениями комплексного индекса.

На Фиг.6А показан график взаимозависимости между ΔS и R4/3-индексными значениями для образцов крови при 21°C.

На Фиг.6В показан график взаимозависимости между ΔS и значениями комплексного индекса для образцов крови при 21°C.

На Фиг.6С показан график взаимозависимости между ΔS и R4/3-индексными значениями для образцов крови при 18°C.

На Фиг.6D показан график взаимозависимости между ΔS и значениями комплексного индекса для образцов крови при 18°C.

На Фиг.6Е показан график зависимости чувствительности к гематокриту в осях, комбинированное отклонение - %Hct.

На Фиг.6F показан график, устанавливающий взаимозависимость между комбинированными отклонениями и опорными значениями концентрации глюкозы для значений концентрации аналита без внесения поправок и откорректированных с использованием комплексного индекса.

На Фиг.7 схематично представлена биосенсорная система для определения концентрации аналита в образце текучей среды биологического происхождения.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

Биосенсорная система корректирует взаимозависимость для определения

концентрации аналита в текучей среде биологического происхождения по выходным сигналам с использованием составных индексных функций, выделенных из промежуточных сигналов выходных сигналов или полученных из других источников. Аналит может генерировать выходные сигналы в ответ на присутствие частиц

5 вещества, идентифицируемых с помощью света, или на редокс-реакцию. Промежуточные сигналы могут представлять собой одну или несколько частей выходных сигналов и т.п. Прогнозирующие функции, включающие в себя по меньшей мере одну составную индексную функцию, корректируют взаимозависимость для
10 определения значений концентрации аналита по выходным сигналам для одной или нескольких ошибок при проведении анализа. Прогнозирующие функции, включающие в себя по меньшей мере одну составную индексную функцию, могут также использоваться для коррекции концентрации аналита, включающей в себя ошибки. Такие ошибки могут привести к отклонению найденных значений концентрации
15 аналита, а значит к снижению достоверности и/или точности найденных значений концентрации аналита. В дополнение к системе компенсации, обеспечивающей существенные преимущества при анализе сложных биологических образцов, система компенсации может использоваться для повышения эффективности измерений в
20 других видах анализа.

Составные индексные функции включают в себя комбинацию членов соотношения, преобразуемых с помощью весовых коэффициентов. Члены соотношения, включенные в составную индексную функцию, могут быть отобраны с помощью
25 одного или нескольких тестов на исключение. Прогнозирующие функции и/или составные индексные функции соответствуют величине $\text{bias}/\% \text{-bias}$ в корреляционной зависимости между значениями концентрации аналита и выходными сигналами вследствие одной или нескольких ошибок при проведении анализа. Величина $\% \text{-bias}$ в этой взаимозависимости может быть представлена одним или несколькими ΔS -
30 значениями, полученными по одному или нескольким параметрам ошибок. ΔS -значения представляют девиации угла наклона корреляционной зависимости между значениями концентрации аналита и выходными сигналами, полученные по одному или нескольким параметрам ошибок. Таким образом, чем точнее предиктор или составная индексная функция коррелирует с ΔS ($\Delta S = f(\text{CIndex})$), тем лучше функция
35 корректирует ошибку при проведении анализа.

Составные индексные функции, соответствующие углу наклона или изменению угла наклона, могут быть нормализованы для снижения статистического эффекта изменений в выходных сигналах, улучшения дифференциации в вариациях выходных
40 сигналов, стандартизации измерений выходных сигналов, сочетания таковых и т.п. Поскольку девиация угла наклона может быть нормализована, составная индексная функция может быть также выражена в виде $\Delta S/S = f(\text{CIndex})$. Откорректированную взаимозависимость можно использовать для определения значений концентрации аналита в образце по выходным сигналам либо можно использовать для коррекции
45 значений концентрации аналита, что может повысить эффективность измерений по сравнению с традиционными биосенсорами. Более подробное описание выполнения коррекции ошибок с использованием индексных функций и ΔS -значений можно найти в публикации № WO 2009/108239, зарегистрированной 6 декабря 2008 г. под
50 заголовком "Slope-Based Compensation."

На Фиг.1А представлен способ определения концентрации аналита в образце текучей среды биологического происхождения. В блоке 102 биосенсорная система генерирует выходной сигнал в ответ на присутствие либо частиц вещества,

идентифицируемых с помощью света, либо реакции окисления-восстановления (редокс) аналита в образце текучей среды биологического происхождения. В блоке 104 биосенсорная система измеряет выходной сигнал. В блоке 106 концентрация аналита определяется по компенсационному уравнению, включающему в себя по меньшей мере одну составную индексную функцию и выходной сигнал. В блоке 110 концентрация аналита может быть отображена, сохранена для дальнейших ссылок и/или использована для дополнительных вычислений.

В блоке 102 на Фиг.1А биосенсорная система генерирует выходной сигнал в ответ на присутствие частиц вещества, идентифицируемых с помощью света, либо реакции окисления-восстановления (редокс) аналита в образце текучей среды биологического происхождения. Выходной сигнал может генерироваться с использованием оптической сенсорной системы, электрохимической сенсорной системы и т.п.

В блоке 104 на Фиг.1А биосенсорная система измеряет выходной сигнал, сгенерированный аналитом в ответ на входной сигнал, приложенный к образцу, например по результату редокс-реакции аналита. Система может измерять выходной сигнал непрерывно или с перерывами. Например, биосенсорная система может измерять выходной сигнал периодически во время импульсов амперометрического входного сигнала, подаваемых в импульсном режиме, что приводит к получению множества значений тока, зарегистрированных в процессе подачи каждого импульса. Система может отобразить выходной сигнал на устройстве отображения и/или сохранить выходной сигнал либо части выходного сигнала в запоминающем устройстве.

В блоке 106 на Фиг.1А концентрация аналита может определяться по компенсационному уравнению, включающему в себя по меньшей мере одну составную индексную функцию и выходной сигнал. Составная индексная функция может составлять часть прогнозирующей функции. На Фиг.2 отображена взаимозависимость между величиной %-bias и индексной функцией на основе использования параметра соотношения (R5/4). Параметр соотношения R5/4 представляет отношение между токами, сгенерированными аналитом в ответ на четвертый и пятый импульсы импульсной последовательности амперометрических сигналов, включающей в себя 7 импульсов. Могут использоваться также другие параметры соотношения и импульсные функции. Таким образом, величина %-bias замеренной концентрации аналита в образце текучей среды биологического происхождения, например глюкозы в цельной крови, может быть определена из выходных сигналов или в корреляционной связи с ними при проведении анализа, например, промежуточных токов, сгенерированных аналитом в ответ на импульсную последовательность амперометрических сигналов.

Зависимость между %-bias и прогнозирующей функцией может быть представлена следующим образом:

$$\% \text{-bias} = f(\text{predictor}) \quad (\text{Уравнение 1}),$$

где %-bias равняется $(\Delta A/A_{\text{ref}}) * 100\%$, а $f(\text{predictor})$ равняется $a_1 * f(\text{Index}) + a_0$. ΔA - разность между измеренной или расчетной концентрацией аналита, A_{cal} , и опорной концентрацией аналита A_{ref} (известной концентрацией аналита в биологическом образце). $f(\text{Index})$ может представлять собой единственный параметр ошибки, комбинацию параметров ошибок или иные величины. Таким образом, заменив члены уравнения (1), приходим к следующему соотношению между %-bias и индексной функцией:

$$(\Delta A/A_{\text{ref}}) * 100\% = a_1 * f(\text{Index}) + a_0 \quad (\text{Уравнение 2}).$$

Преобразовав члены уравнения 2, получаем следующее соотношение:

$$\Delta A = A_{ref} * (a_1 * f(Index) + a_0) / 100 \quad (\text{Уравнение 3}).$$

Коррекцию можно выразить следующим образом:

$$A_{corr} = A_0 + \Delta A \quad (\text{Уравнение 4}).$$

Здесь A_{corr} - скорректированное или скомпенсированное значение концентрации аналита, а A_0 - начальное значение для аналита, полученное при проведении анализа. В то время как ΔA можно получить из уравнения 3, величина A_{ref} в уравнении 3 может быть неизвестна в процессе проведения анализа биологического образца. Однако вместо A_{ref} можно использовать начальное значение A_0 для аналита, полученное по результатам выполнения анализа. Таким образом, уравнение 3 может быть аппроксимировано следующим соотношением:

$$\Delta A \cong A_0 * (a_1 * Index + a_0) / 100 \quad (\text{Уравнение 5}).$$

Наконец, подставив уравнение 5 в уравнение 4, получаем следующее соотношение:

$$A_{corr} = A_0 + A_0 * (a_1 * Index + a_0) / 100 = A_0 * [1 + (a_1 * Index + a_0) / 100] \quad (\text{Уравнение 6}).$$

Как следует из уравнения 6, разность между замеренной концентрацией аналита и опорной концентрацией аналита, ΔA , основана на начальном значении концентрации аналита, A_0 , которое может иметь отклонение в силу одной или нескольких ошибок при проведении анализа. Следовательно, не существует опорной точки или опорного значения, на которых можно основывать коррекцию замеренной концентрации аналита. В то время как эти и другие уравнения, имеющиеся в настоящем описании и формуле изобретения, могут включать в себя знак «=», данный знак используется для выражения равенства, соотношения, прогнозирования и т.п.

Величина %-bias в корреляционной зависимости между концентрацией аналита и выходными сигналами может быть также представлена с помощью одного или нескольких значений девиации угла наклона, ΔS , полученных по одному или нескольким параметрам ошибок. Содержащие ошибку части выходных сигналов отражены в девиации между гипотетическим углом наклона выходных сигналов и углом наклона опорной корреляционной зависимости. Путем определения одного или нескольких ΔS -значений, отражающих данную девиацию угла наклона по одному или нескольким параметрам ошибок, измерительные характеристики при проведении анализа могут быть повышены. Одно или несколько ΔS -значений для проведения анализа могут быть определены по одному или нескольким параметрам ошибок. Соотношение между ΔS -значениями и значением одного или нескольких параметров ошибок может описываться с помощью индексной функции. Индексные функции в дополнение к опорным корреляционным уравнениям могут быть заранее заданы и сохраняться в биосенсорной системе. Значения параметров ошибок могут быть заданы до, в процессе или после проведения анализа.

В уравнении для коррекции угла наклона используются величины выходного сигнала для получения скорректированной концентрации аналита. В уравнении для коррекции угла наклона могут также использоваться другие величины. Уравнение для коррекции угла наклона вводит поправку на ошибку путем коррекции опорной корреляционной зависимости между выходными сигналами и известными значениями концентрации аналита для получения скомпенсированной или скорректированной концентрации аналита.

Уравнение для коррекции угла наклона может быть представлено следующим образом:

$$A_{corr} = \frac{i - Int}{S_{cal} + \Delta S} \quad (\text{Уравнение 7}),$$

где A_{corr} - скорректированная концентрации аналита, i - величина выходного сигнала, выдаваемого биосенсорной системой, Int - отсекаемый отрезок в опорном корреляционном уравнении, $Scal$ - угол наклона в опорном корреляционном уравнении, а ΔS представляет девиацию угла наклона между величиной $Scal$ и гипотетическим углом наклона прямой ($Shyp$) для величины выходного сигнала, обеспечивающей определение концентрации аналита в образце без ошибки.

Величины Int и $Scal$ для опорного корреляционного уравнения могут реализовываться в виде PNA-таблицы присвоенных чисел (program number assignment table), иной справочной таблицы или схожего инструмента в биосенсорной системе. Могут также использоваться другие уравнения для коррекции угла наклона, включающие в свой состав по меньшей мере одно ΔS -значение и выходной сигнал.

По уравнению 7 определяется скорректированная концентрация аналита с использованием девиации угла наклона ΔS , где ΔS - по существу совокупная девиация угла наклона, относящаяся по существу к совокупной ошибке, связанной с проведением анализа. Совокупная девиация угла наклона может быть обусловлена одним или несколькими источниками ошибок. Уравнение 7 может быть использовано в отношении любого сигнала, имеющего по существу линейный отклик на концентрацию аналита. Уравнение 7 может быть использовано в отношении других сигналов, таких как сигналы, близкие к линейным, или частично линейные сигналы. В то время как величина ΔS реагирует на одну или несколько ошибок в выходном сигнале, i представляет содержащие ошибку части выходного сигнала, не реагирующие на концентрацию аналита в образце. Следовательно, $Shyp = Scal + \Delta S$. Одно или несколько значений Int и $Scal$ могут храниться в биосенсорной системе для сравнения с выходным сигналом i с целью определения A_{corr} для образца.

Если величина ΔS определена экспериментально на образцах и подставлена в уравнение 7, отклонение в найденных значениях концентрации аналита в этих образцах будет полностью скорректировано. По альтернативному варианту, если величина ΔS заменена на прогнозирующую функцию, тогда возможность компенсационного уравнения скорректировать отклонение найденной концентрации аналита будет зависеть от того, насколько хорошо величина, полученная с использованием прогнозирующей функции, коррелирует с ΔS . В уравнении 7 величину ΔS можно заменить на прогнозирующую функцию $f(\text{predictor})$. Таким образом, уравнение 7 можно переписать следующим образом:

$$A_{corr} = \frac{i - Int}{S_{cal} + \Delta S} = \frac{i - Int}{S_{cal} + f(\text{predictor})} = \frac{i - Int}{S_{cal} + b_1 * f(CIndex) + b_0}$$

В то время как прогнозирующая функция $f(\text{predictor})$ может быть выражена в общей форме как $b_1 * f(CIndex) + b_0$, где $f(CIndex)$ - составная комплексная функция, другие величины или индексы также могут быть использованы в сочетании с $f(CIndex)$, чтобы построить функцию $f(\text{predictor})$. Например, для построения $f(\text{predictor})$ составная комплексная функция может быть использована с одной или обеими величинами b_1 и b_0 или без них. Для построения $f(\text{predictor})$, а значит, получения скорректированной концентрации аналита в образце, можно также объединить множество составных комплексных функций.

В теоретическом случае, при котором ΔS и составная комплексная функция коррелируют идеально, величина b_1 (представляющая угол наклона) и величина b_0

(представляющая отсекаемый отрезок) соответственно равны единице и нулю. Когда ΔS аппроксимируется прогнозирующей функцией, вместо b_1 можно использовать теоретическое значение, равное единице, если $b_1=1\pm 0,2$, предпочтительно вместо b_1 можно использовать единицу, если $b_1=1\pm 0,15$, более предпочтительно вместо b_1 можно использовать единицу, если $b_1=1\pm 0,1$. Когда ΔS аппроксимируется прогнозирующей функцией, вместо b_0 можно использовать теоретическое значение, равное нулю, если $b_0=0\pm 0,3$, предпочтительно вместо b_0 можно использовать нуль, если $b_0=0\pm 0,2$, более предпочтительно вместо b_0 можно использовать нуль, если $b_0=0\pm 0,1$. Могут также использоваться другие граничные параметры девиации для определения того, когда могут быть использованы теоретические значения для b_1 , b_0 или обеих этих величин. В дополнение к замене b_1 и/или b_0 на теоретические значения, равные 1 и 0, для замены могут быть использованы заданные значения из справочной таблицы или схожего источника на основе тех же или других граничных параметров девиации.

В блоке 108 скорректированная концентрация аналита может быть отображена, сохранена для дальнейших ссылок и/или использована для дополнительных вычислений.

На Фиг.3 показана зависимость между величинами $Scal$, $Shyp$, ΔS , $Acorr$, $Acal$ и ΔA .

Прямая А представляет опорную корреляционную зависимость, имеющую угол наклона $Scal$ и соотносящую выходной сигнал в виде значений тока, полученный биосенсорной системой, со значениями концентрации аналита, полученными с использованием YSI или иного опорного инструмента для образцов. Будучи использованной в процессе проведения анализа образца с помощью биосенсорной системы опорная корреляционная зависимость, выражаемая прямой А, может включать в себя значения тока выходного сигнала, содержащие одну или несколько ошибок, что может привести к недостоверному и/или неточному значению концентрации аналита. Прямая В представляет корреляционную зависимость с введенной поправкой на ошибку, имеющую угол наклона $Shyp$ и соотносящую значения тока, полученные системой, со значениями концентрации аналита в образце, полученными с помощью опорного инструмента. Корреляционная зависимость с введенной поправкой на ошибку откорректирована или преобразована для уменьшения или по существу исключения одной или нескольких ошибок. Величина ΔS - разность углов наклона этих корреляционных линейных зависимостей. ΔA - разность между нескомпенсированными или нескорректированными ($Acal$) и скомпенсированными по ошибке или скорректированными ($Acorr$) найденными значениями концентрации аналита.

Если компенсация или коррекция не выполнены, конкретное значение выходного сигнала будет соответствовать значению концентрации аналита по $Scal$ -опорной линейной корреляционной зависимости, отличному от значения по $Shyp$ -линейной зависимости с поправкой на ошибку. Величина $Acorr$, полученная с использованием $Shyp$ -линейной зависимости, скомпенсированной по ошибке, дает более точное значение концентрации аналита в образце. Следовательно, уравнение 7 переводит значение тока, $Scal$ и Int в скорректированное значение $Acorr$ концентрации аналита, используя ΔS . Таким образом, процентное отклонение может быть связано с уравнением 7 посредством ΔS . Значения процентного отклонения можно «подвести» к центру спектра распределения отклонений посредством связи величины ΔS с процентным отклонением. Поскольку ΔS реагирует на отклонение, изменение ΔS влияет на величину смещения, остающуюся в скорректированном значении концентрации аналита в образце.

Способность ΔS реагировать на одну или несколько ошибок при проведении анализа может быть представлена с помощью прогнозирующей функции. Для определения одной или нескольких прогнозирующих функций девиация угла наклона в корреляционном уравнении в ответ на одну или несколько ошибок ($\Delta Scal$) может
 5 быть определена из экспериментальных данных, например в процессе заводской калибровки, следующим образом:

$$\Delta S_{cal} = \frac{i - Int}{A_{ref}} - S_{cal} \quad (\text{Уравнение 9}),$$

10 где i - величина выходного сигнала, Int - отсекаемый отрезок в опорном корреляционном уравнении, A_{ref} - опорная концентрации аналита в образце, например полученная с помощью опорного инструмента, а $Scal$ - угол наклона в опорном корреляционном уравнении, таком как $i = Scal * A_{ref} + Int$. Для каждого
 15 опорного значения концентрации аналита может быть определено одно или несколько $\Delta Scal$ -значений. Таким образом, для множества известных значений концентрации аналита может быть получено некоторое значение выходного сигнала, выдаваемого биосенсорной системой, и определено соответствующее $\Delta Scal$ -значение. Начальная прогнозирующая функция может быть определена путем использования
 20 $\Delta Scal$ -значений из уравнения 9 и их соотношения с параметром ошибки.

Прогнозирующие функции корректируют измеренное значение концентрации с учетом одной или нескольких ошибок при выполнении анализа на концентрацию аналита. Можно использовать одну или несколько прогнозирующих функций.
 25 Прогнозирующая функция, которая идеально коррелирует с совокупной девиацией угла наклона ΔS , обеспечит полную коррекцию совокупной ошибки для концентрации аналита. Такая гипотетическая прогнозирующая функция с идеальной корреляцией может быть использована для компенсации всех ошибок при проведении анализа, не требуя знания конкретной причины совокупной девиации угла наклона ΔS , а значит,
 30 отклонения измеренного значения концентрации аналита. Прогнозирующие функции включают в себя по меньшей мере одну индексную функцию, при этом одна или несколько индексных функций могут быть составными. Предпочтительно прогнозирующие функции включают в себя по меньшей мере одну составную индексную функцию.

35 Индексная функция реагирует по меньшей мере на один параметр ошибки. Индексная функция может представлять собой вычисленное число, коррелирующее с параметром ошибки, таким как гематокрит или температура, и представляет влияние данного параметра ошибки на девиацию угла наклона ΔS . Таким образом, параметры
 40 ошибок могут представлять собой любую величину, реагирующую на одну или несколько ошибок в выходном сигнале. Индексные функции могут быть экспериментально определены в виде уравнения регрессии для зависимости между $\Delta Scal$ и параметром ошибки.

45 Индексные функции могут быть определены с использованием значений параметров ошибок, полученных при проведении анализа образца, например промежуточных сигналов в выходном сигнале, либо из источников, независимых от выходного сигнала аналита, таких как термодары, дополнительные электроды и т.п. Следовательно, параметры ошибок могут быть непосредственно или опосредованно
 50 выделены из выходного сигнала при проведении анализа и/или получены независимо от выходного сигнала. Любой параметр ошибки может быть использован для формирования членов соотношения, например как описано в публикации № WO 2009/108239, зарегистрированной 6 декабря 2008 г. под заголовком "Slope-Based

Compensation", и т.п.

Температуру можно рассматривать как параметр ошибки, поскольку ошибка в значениях концентрации может возникать при выполнении анализа при температуре, отличной от той, при которой была определена опорная корреляционная зависимость.

Например, температура оказывает влияние на окисление и диффузию глюкозы в образце цельной крови, а также диффузию оптически активных молекул. Температура проведения анализа может быть определена из любого источника, например с использованием термопары, расчетных оценок и т.п. Таким образом, $f(\text{Index})_{\text{temp}}$ соотносит температуру с девиацией угла наклона между углом наклона опорной корреляционной зависимости, определенной при опорной температуре, и гипотетическим углом наклона прямой, которая показала бы концентрацию аналита в условиях воздействия температуры при той температуре, при которой был выполнен анализ. Индексная функция для температуры $f(\text{Index})_{\text{temp}}$ может сохраняться в биосенсорной системе совместно с опорным корреляционным уравнением.

На Фиг.4 показана стробированная импульсная последовательность, в которой входной сигнал включает в себя множество импульсов. Значения тока выходного сигнала, являющиеся результатом подачи импульсов, изображены над каждым импульсом. Зарегистрированные промежуточные значения тока сигнала показаны в виде кружков. Каждое из i -значений представляет собой значение тока выходного сигнала, реагирующего на входной сигнал. Первое число нижнего индекса i -значений обозначает номер импульса, а второе число нижнего индекса обозначает порядковый номер выходного сигнала по мере регистрации значений тока. Например, $i_{2,3}$ обозначает третье значение тока, зарегистрированное для второго импульса.

Как говорилось ранее, индексные функции могут включать в себя отношения, выделенные из промежуточных выходных сигналов, как показано на Фиг.4.

Например, промежуточные значения сигнала могут сравниваться в одном цикле подачи импульса-затухания сигнала, например отношения $R3 = i_{3,3}/i_{3,1}$, $R4 = i_{4,3}/i_{4,1}$ и т.п. В другом примере промежуточные значения сигнала могут сравниваться между отдельными циклами подачи импульса-затухания сигнала, например отношения $R3/2 = i_{3,3}/i_{2,3}$, $R4/3 = i_{4,3}/i_{3,3}$ и т.п.

Индексные функции могут также включать в себя комбинации отношений, выделенных из выходного сигнала, изображенного на Фиг.4. В одном примере индексная функция может включать в себя отношение отношений, например Отношение $3/2 = R3/R2$, Отношение $4/3 = R4/R3$ и т.п. В другом примере индексная функция может включать в себя комбинацию индексов. Например, составной индекс Индекс-1 может быть представлен как Индекс-1 = $R4/R3$ - Отношение $3/2$. В следующем примере составной индекс Индекс-2 может быть представлен как Индекс-2 = $(R4/R3)^p \cdot (\text{Отношение } 3/2)^q$, где p и q - положительные числа, независимые друг от друга.

Индексная функция является составной, если эта функция включает в себя комбинацию членов соотношения, преобразуемых с помощью весовых коэффициентов. Комбинация предпочтительно представляет собой линейную комбинацию, но могут также использоваться иные способы комбинирования, обеспечивающие весовые коэффициенты для членов соотношения. Каждый член соотношения может включать в себя один или несколько параметров ошибок. Примером составной индексной функции может служить следующее выражение:

$$f(C_{\text{Index}}) = a_1 + (a_2)(R3/2) + (a_3)(R4/3) + (a_4)(R5/4) + (a_5)(R3/2)(G_{\text{raw}}) + \\ (a_6)(R4/3)(G_{\text{raw}}) + (a_7)(R3/2)(\text{Temp}) + (a_8)(R4/3)(\text{Temp}) + (a_9)(\text{Temp}) + \\ (a_{10})(G_{\text{raw}}) + \dots$$

(Уравнение 10),

где a_1 - константа, a_2 - a_{10} - весовые коэффициенты, независимые друг от друга, G_{raw} - найденная концентрация аналита в образце без компенсации, Temp - температура. За каждым из весовых коэффициентов (a_2 - a_{10}) следует соответствующий член соотношения.

Существует по меньшей мере три основных типа членов в составной индексной функции, представленной уравнением 10: (1) индивидуальные индексы соотношений, выделенные из выходного сигнала, такие как R3/2 и R4/3, (2) члены, характеризующие взаимодействие между индексами соотношений, выделенными из выходного сигнала, и температурой или G_{raw} , такие как $(R3/2)(G_{\text{raw}})$ и $(R3/2)(\text{Temp})$, и (3) температура и G_{raw} . Члены соотношения могут включать в себя величины, отличные от параметров ошибок, в том числе G_{raw} . Могут быть также использованы другие члены соотношения, в том числе, но не только, комбинационная индексная функция, как говорилось ранее. Составная индексная функция может обладать возможностью выдавать составное индексное значение, когда члены соотношения заменены на соответствующие значения. Может быть выполнена статистическая обработка множества членов соотношения для определения одной или нескольких констант и весовых коэффициентов. Для выполнения статистической обработки может быть использован пакет программ обработки статистических данных, в том числе MINITAB (MINITAB, INC., State College, PA).

Константа a_1 может быть определена с помощью регрессионной модели или иным математическим способом. В то время как в уравнении 10 показана единственная константа, константа может не потребоваться; может быть использовано более одной константы, а также она может равняться нулю. Следовательно, в составную индексную функцию могут быть включены одна или несколько констант или они могут отсутствовать. Одна или несколько констант могут также быть объединены с индексной функцией при формировании прогнозирующей функции, например константа b_0 , которая была ранее рассмотрена в связи с уравнением 8.

В то время как могут быть использованы члены соотношения с весовыми коэффициентами, равными единице, составная индексная функция включает в себя по меньшей мере два члена, преобразованных с помощью весовых коэффициентов.

Весовые коэффициенты представляют собой численные значения, отличные от единицы и нуля. Предпочтительно каждый член соотношения, включающий в себя параметр ошибки, преобразован с помощью весового коэффициента.

Предпочтительнее каждый член составной индексной функции, не являющийся константой, преобразован с помощью весового коэффициента. Весовые коэффициенты могут иметь положительные или отрицательные значения. Весовые коэффициенты могут быть определены с помощью статистической обработки экспериментальных данных, собранных с учетом сочетания множества значений концентрации аналита, различных уровней гематокрита, различных температур и т.п.

В приведенной ниже таблице 1 представлены весовые коэффициенты и r -значения по результатам многопараметрического регрессионного анализа данных, полученных из выходных сигналов (токов), связанных с содержанием глюкозы, на образцах

капиллярной и венозной крови при 21°C и 18°C от группы доноров в количестве 52 человек. Каждый образец крови от каждого донора дважды анализировался на содержание глюкозы, чтобы получить совокупность данных, содержащую

приблизительно 104 результата. Анализ образцов проводили с использованием импульсного амперометрического входного сигнала, при этом регистрировали отобранные промежуточные выходные сигналы, полученные из импульсов.

Использовали пакет программ MINITAB по версии 14 с опцией многопараметрической регрессии для линейных комбинаций множества параметров, выбранной для выполнения многопараметрической регрессии. Для определения весовых коэффициентов членов соотношения также могут использоваться иные инструменты статистического анализа и регрессионные модели.

Таблица 1 Результаты расчетов по модели многопараметрической регрессии				
Член соотношения	Весовой коэффициент	Среднеквадратичная ошибка коэффициента	T	P
Константа	133,52	48,35	2,76	0,006
R3/2	204,96	71,03	2,89	0,004
R4/3	-356,79	96,47	-3,70	0,000
(R3/2)(Graw)	-0,0408	0,1163	-0,35	0,726
(R4/3)(Graw)	-0,0338	0,1812	-0,19	0,852
(Temp)(R3/2)	-12,237	3,704	-3,30	0,001
(Temp)(R4/3)	15,565	5,115	3,04	0,002
Temp	-2,516	2,503	-1,01	0,315
Graw	0,08274	0,09661	0,86	0,392

Полученная в результате составная индексная функция может быть представлена в следующем виде:

$$\Delta S_{\text{RegA}} = 134 + (205)(R3/2) - (357)(R4/3) - (0.041)(R3/2)(G_{\text{raw}}) - (0.034)(R4/3)(G_{\text{raw}}) - (12.2)(\text{Temp})(R3/2) + (15.6)(\text{Temp})(R4/3) - (2.52)(\text{Temp}) + (0.0827)(G_{\text{raw}}) \quad (\text{Уравнение 11}),$$

где ΔS_{RegA} - составная индексная функция, описывающая величину ΔScal , определяемую как $\Delta \text{Scal} = (i / A_{\text{ref}}) - \text{Scal}$, где A_{ref} - опорное значение концентрации аналита, полученное с помощью опорного инструмента YSI, а ΔScal - угол наклона из опорного корреляционного уравнения, как рассматривалось ранее, например, в отношении уравнения 7. Величина R^2 , отражающая, насколько точно выходные данные по ΔS_{RegA} -составной индексной функции соответствуют величине ΔScal , составила 77,2% ($R^2 * 100\%$). Следовательно, R^2 показывает корреляцию между составной индексной функцией и Scal . Более высокие значения R^2 говорят о том, что составная индексная функция лучше описывает ΔScal .

На Фиг.1В представлен способ для отбора членов соотношения для введения в составную индексную функции. В блоке 112 выбирается множество параметров ошибок в качестве членов соотношения для возможного введения в составную индексную функцию. Параметры ошибок могут быть выделены непосредственно или опосредованно из выходного сигнала, реагирующего на частицы вещества, идентифицируемые с помощью света, или из редокс-реакции аналита в образце текучей среды биологического происхождения. Параметры ошибок также могут быть получены независимо из выходного сигнала, например сигнала, выдаваемого термопарой. Члены соотношения могут содержать в себе величины, отличные от параметров ошибок. В блоке 114 используется один или несколько математических

способов для определения первых величин, налагающих запрет, для каждого отобранного члена соотношения. Математические способы могут включать в себя использование регрессии, многопараметрической регрессии и т.п. Величины, налагающие запрет, могут представлять собой р-значения и т.п. Математические

5 способы могут также обеспечить определение весовых коэффициентов, констант и других величин, относящихся к отобранным членам.

В блоке 116 к величинам, налагающим запрет, применяют один или несколько тестов на исключение для идентификации одного или нескольких членов соотношения

10 для исключения из составной индексной функции. По результатам теста по меньшей мере один член соотношения исключается из функции. В блоке 117 один или несколько математических способов используются повторно для идентификации вторых величин, налагающих запрет, для оставшихся членов. В блоке 118, если вторые величины, налагающие запрет, не выявляют оставшихся членов для исключения из

15 составной индексной функции по результатам одного или нескольких тестов на исключение, оставшиеся члены включаются в составную индексную функцию. В блоке 120, если вторые величины, налагающие запрет, выявляют оставшиеся члены для исключения из составной индексной функции по результатам одного или

20 нескольких тестов на исключение, один или несколько математических способов, реализуемых в блоке 117, могут быть повторно использованы для выявления третьих величин, налагающих запрет, для оставшихся членов. Эти оставшиеся члены могут быть включены в составную индексную функцию, как в блоке 118, или данный процесс может быть итеративно повторен, как в блоке 120, пока тесты на исключение

25 не смогут обнаружить один или несколько членов для исключения.

В таблице 1, представленной выше, также приведены р-величины для каждого члена соотношения. Сама р-величина указывает вероятность оказания влияния на корреляцию между составной индексной функцией и ΔS , если этот член соотношения

30 был бы исключен из составной индексной функции. Например, р-величина, равная 0,005 или более, для некоторого члена соотношения означает, что с вероятностью 5% или более исключение этого члена из составной индексной функции не снизит корреляцию между составной индексной функцией и ΔS . Таким образом, р-величины могут быть использованы в качестве величин, налагающих запрет, для теста

35 на исключение с целью подбора членов соотношения для возможного исключения из составной индексной функции. Чем меньше численное значение р-величины, выбранной в качестве величины, налагающей запрет, тем большее число членов будет исключено из составной индексной функции.

Если в тесте на исключение используются р-величины в качестве величин, налагающих запрет, предпочтительно использовать р-величину, значение которой составляет от около 0,01 до около 0,10, более предпочтительно использовать р-величину, значение которой составляет от около 0,03 до около 0,07. Помимо тестов на

40 исключение на основе значений р-величины, для идентификации членов на возможное исключение из составной индексной функции могут быть также использованы другие тесты на исключение. Устранение из составной индексной функции членов, которые не оказывают влияния на корреляцию между составной индексной функцией и ΔS нежелательным образом, позволяет установить требуемую корреляцию между

45 составной индексной функцией и ΔS . Таким образом, с помощью компенсационного уравнения можно достичь требуемого повышения измерительных характеристик, затрачивая при этом меньшее время на проведение анализа. Кроме того, посредством устранения нежелательных членов из составной индексной функции можно повысить

50

точность последующего анализа, выполняемого с использованием различных биосенсорных систем и при различных условиях.

В отношении членов в таблице 1, те члены, р-величина которых превышает 0,05, отбирались как возможные члены для исключения из составной индексной функции. Таким образом, члены (R3/2)(Graw), (R4/3)(Graw), Temp и Graw были определены как члены, которые возможно могут быть удалены из составной индексной функции после первого выполнения многопараметрической регрессии. Поскольку член (R4/3)(Graw) показал наибольшее значение р-величины (0,852), этот член был удален, и многопараметрическую регрессию выполнили снова. Эта, а также третья итерация при выполнении многопараметрической регрессии показали, что члены Temp и Graw имели второе и третье по величине значения р-величины. После удаления членов (R4/3)(Graw), Temp и Graw неожиданно оказалось, что значение р-величины члена (R3/2)(Graw) снизилось до уровня ниже 0,05, соответствующего величине, налагающей запрет, как показано ниже в Таблице 2. Следовательно, в то время как весовой коэффициент для члена (R3/2)(Graw) имеет малое числовое значение (0,00799) по сравнению с другими весовыми коэффициентами, этот член вносит свой вклад в обеспечение возможности составной индексной функции коррелировать с ΔS . Предпочтительно итерационный процесс выбора и исключения членов с наибольшим нежелательным отклонением из теста на исключение повторяется до тех пор, пока оставшиеся члены не удовлетворят требованиям теста.

Таблица 2

Результаты многопараметрической регрессии с уменьшенным набором членов соотношения

Член соотношения	Весовой коэффициент	Среднеквадратичная ошибка коэффициента	T	P
Константа	95,463	3,930	24,29	0,000
R3/2	177,66	68,22	2,60	0,010
R4/3	-289,31	70,91	-4,08	0,000
(R3/2)(Graw)	$7,9899 \times 10^{-3}$	$7,575 \times 10^{-4}$	10,55	0,000
(Temp)(R3/2)	-11,221	3,550	-3,16	0,002
(Temp)(R4/3)	11,928	3,709	3,22	0,001

Составная индексная функция по уравнению 11 после удаления членов (R4/3)(Graw), Temp и Graw может быть представлена следующим образом:

$$\Delta S_{\text{RegB}} = 95.5 + (178)(R3/2) - (289)(R4/3) + (0.00799)(R3/2)(G_{\text{raw}}) - (11.2)(\text{Temp})(R3/2) + (11.9)(\text{Temp})(R4/3) \quad (\text{Уравнение 12}).$$

Величина R^2 , отражающая, насколько точно выходные данные по уравнению для ΔS_{RegB} соответствуют величине ΔS_{cal} , составила 77,1%. Удаление членов, исключенных из уравнения 11 с помощью тестов на исключение, не привело к существенному изменению (0,1) возможности составной индексной функции с уменьшенным количеством членов описывать ΔS . Следовательно, способность составной индексной функции по уравнению 12 описывать ошибки в данных, содержащихся в таблице 1, сохранена, при этом число членов по отношению к уравнению 11 полезным образом снижено.

На Фиг.5А показан график корреляционной зависимости между ΔS и R4/3-индексными значениями для данных, полученных по результатам исследования крови доноров, о котором говорилось ранее в связи с таблицей 1. Набор данных «cap/21''» представляет корреляционные данные, полученные на образцах капиллярной крови примерно при температуре 21°C, набор данных «ven/18''» представляет

корреляционные данные, полученные на образцах венозной крови примерно при температуре 18°C, а набор данных «all» представляет общие корреляционные данные, полученные на этих двух образцах, в том числе на образцах капиллярной крови примерно при температуре 18°C и венозной крови примерно при температуре 21°C. На Фиг.5В представлен схожий график корреляционной зависимости ΔS в виде функции значений комплексного индекса, полученных по уравнению 12, для данных по таблице 1. Различия между общей корреляцией («all») и индивидуальными корреляционными зависимостями при различных температурах значительно меньше для составной индексной функции на Фиг.5В ($R^2=0,77$), чем для индексной функции с параметром R4/3 на Фиг.5А ($R^2=0,64$). Хотя разность между этими значениями R^2 , равная примерно 0,13, в численном выражении невелика, она представляет 13-процентное повышение точности корреляционной зависимости между ΔS и составной индексной функции по сравнению с индексной функцией с параметром R4/3. Следовательно, в биосенсоре может использоваться единственная прогнозирующая функция, представленная ниже уравнением 13, для внесения поправок в отношении всех четырех образцов капиллярной и венозной крови при температурах 21 и 18°C.

$$\Delta S = 1.0043 * \Delta S_{\text{RegB}} + 0.1308 \quad (\text{Уравнение 13}).$$

В уравнении 13 величина ΔS_{RegB} , т.е. составная индексная функция, - та же, что представлена в уравнении 12, а значения 1,0043 и 0,1308 - соответственно b_1 и b_0 (из графика «all»-данных на Фиг.5В), как говорилось ранее, например, в отношении уравнения 8.

Использование одной или нескольких составных индексных функций, реагирующих на ΔS , может снизить разброс отклонений, что измеряется стандартной девиацией комбинированных отклонений. Чем меньше стандартная девиация комбинированных отклонений, тем меньше разброс отклонений, тем выше достоверность и/или точность анализа содержания аналита в образце. Эффективность компенсации в вопросе повышения измерительных характеристик при проведении анализа напрямую связана с корреляцией между ΔS и одной или несколькими индексными функциями, что непосредственно влияет на снижение стандартной девиации (SD) совокупности отклонений. Корреляция между ΔS и одной или несколькими индексными или прогнозирующими функциями может быть измерена с помощью коэффициента R^2 корреляции. Следовательно, чем выше значение R^2 , тем лучше корреляция между ΔS и одной или несколькими индексными или прогнозирующими функциями, тем больше снижение значения SD для комбинированных отклонений и тем меньше разброс отклонений после компенсации. Предпочтительно составные индексные функции коррелируют с величиной ΔS при значении коэффициента корреляции около 0,6 и более. Предпочтительно составные индексные функции коррелируют с величиной ΔS при значении коэффициента корреляции около 0,7 и более. Предпочтительно индексные или прогнозирующие функции обеспечивают значения SD для комбинированных отклонений совокупности данных, составляющие менее 5. Предпочтительно прогнозирующие функции, включающие в себя составные индексные функции, обеспечивают значения SD для комбинированных отклонений совокупности данных, составляющие менее 4, при этом предпочтительнее значения SD для комбинированных отклонений совокупности данных составляют менее 3.

Эмпирическая зависимость между стандартной девиацией и разбросом отклонений представлена ниже в таблице 3. Средние значения комбинированных отклонений,

значения SD комбинированных отклонений, а также процент данных анализа по определению концентрации (совокупности данных), находящихся в границах $\pm 10\%$ предела комбинированных отклонений до и после компенсационных поправок, выполненных с использованием R4/3+Temp-индекса и комплексного индекса, приведены для образцов капиллярной крови, описанных ранее в связи с таблицей 1 и исследованных на содержание глюкозы при 21°C и 18°C. Аббревиатура "R4/3 +Temp" используется для описания компенсации с использованием R4/3-индексной функции и температурной индексной функции, как будет рассмотрено далее в связи с Таблицей 4.

Таблица 3 Результаты компенсации с использованием R4/3+Temp-индекса и комплексного индекса				
Температура	Измерительные характеристики	До компенсации (Graw)	Компенсация с использованием R4/3+Temp -индексной функции	Компенсация с использованием комплексного индекса
21°C	Среднее значение bias/%-bias	-1,03	0,0072	0,329
	SD bias/%-bias	6,315	4,23	3,7
	% $\pm 10\%$	84,9	98,1	99,1
18°C	Среднее значение bias/%-bias	-9,29	-2,44	-1,22
	SD bias/%-bias	6,91	4,71	4,18
	% $\pm 10\%$	55,2	94,7	98,1

Средние значения комбинированных отклонений, вычисленные по найденным концентрациям аналита без компенсации (Graw), показали, что как при 18°C, так и при 21°C совокупности данных имели сдвиг в область отрицательных чисел по отношению к нулевому отклонению. Можно предположить, что при температуре 21°C среднее значение, равное -1,03, находится в пределах погрешности биосенсорной системы. Однако при температуре 18°C среднее значение, равное -9,29, скорее всего, связано с температурной ошибкой. Для данных, полученных при более низкой температуре 18°C, существенно более высокое числовое значение, равное девяти, указывает на то, что нескорректированные данные, полученные системой, сосредоточены на нижней границе $\pm 10\%$ предела комбинированных отклонений, на существенном расстоянии от центральной точки, соответствующей нулевому отклонению. Таким образом, около половины совокупности данных пребывает за пределами границы, составляющей $\pm 10\%$ предела комбинированных отклонений.

Если говорить о наборе данных при 21°C, компенсация с использованием R4/3+Temp-индексной функции обеспечила снижение стандартной девиации более чем на две единицы ($6,315 - 4,23 = 2,085$). Это снижение более чем на две единицы является существенным, поскольку в среднем стандартная девиация, равная 5 единицам или менее, приведет к тому, что около 95% данных окажутся в границах $\pm 10\%$ предела комбинированных отклонений и около 63% данных - в границах $\pm 5\%$ предела комбинированных отклонений. Таким образом, компенсация с использованием R4/3+Temp-индексной функции приводит к тому, что около 98% данных, полученных при температуре 21°C, оказываются в границах $\pm 10\%$ предела комбинированных отклонений и около 77% данных - в границах $\pm 5\%$ предела комбинированных отклонений.

По сравнению с компенсацией с использованием R4/3+Temp-индексной функции компенсация с использованием составной индексной функции дополнительно снижает стандартную девиацию примерно на 0,5 единицы. Таким образом, компенсация с использованием комплексного индекса приводит к тому, что около 99% данных оказываются в границах $\pm 10\%$ предела комбинированных отклонений и около 88%

данных - в границах $\pm 5\%$ предела комбинированных отклонений. Хотя улучшение характеристик, достигнутое с помощью компенсации с использованием комплексного индекса, по сравнению с компенсацией с использованием R4/3+Temp-индексной функции не столь велико для этих данных, как наблюдалось при компенсации с использованием R4/3+Temp-индексной функции по сравнению с результатами без компенсации, устойчивость системы к возмущениям, когда набор данных является менее сосредоточенным (имеет большее среднее значение комбинированных отклонений), существенно увеличилось.

Устойчивость к возмущениям можно представить в виде показателя того, насколько система обеспечивает достоверные и/или точные значения концентрации аналита, когда в анализе присутствуют ошибки. Устойчивость к возмущениям определяется путем вычитания вдвое увеличенной стандартной девиации из 10, чтобы получить показатель устойчивости к возмущениям (PRI). Для совокупности данных при температуре 21°C в таблице 3 PRI равен 1,54 ($10 - 2 \cdot 4,23$) в случае компенсации с использованием R4/3+Temp-индексной функции и 2,6 ($10 - 2 \cdot 3,7$) в случае компенсации с использованием составной индексной функции. В то время как данные без компенсации, полученные при температуре 21°C, по существу сосредоточены вокруг некоторой величины при численном среднем значении, равном единице, примерно 68-процентное увеличение PRI, достигнутое с помощью компенсации с использованием составной индексной функции, по сравнению с компенсацией с использованием R4/3+Temp-индексной функции приводит к тому, что в границах $\pm 10\%$ предела комбинированных отклонений оказывается один дополнительный процент данных.

Однако когда система испытывает возмущение со стороны ошибки, вызывающей разброс нескорректированных данных, как это наблюдалось в виде численного роста среднего значения комбинированных отклонений в данных, полученных при 18°C, положительный эффект, обеспечиваемый компенсацией с использованием составной индексной функции, существенно возрастает. Для претерпевших возмущение данных, полученных при 18°C, посредством компенсации с использованием R4/3+Temp-индексной функции стандартная девиация была снижена на 2,2 единицы и далее была дополнительно снижена примерно на 0,5 единицы посредством компенсации с использованием составной индексной функции. Таким образом, компенсация с использованием составной индексной функции обеспечила снижение SD примерно на 0,5 единицы в отношении стандартной девиации при обеих температурах по сравнению с компенсацией с использованием R4/3+Temp-индексной функции. Это позволяет осуществить компенсацию с использованием составной индексной функции, обладающую повышенными возможностями введения данных с высоким отклонением в приемлемый диапазон по сравнению с компенсацией, выполняемой с использованием R4/3+Temp-индексной функции.

Когда значения PRI определялись для данных, полученных при 18°C, компенсация с использованием R4/3+Temp-индексной функции обеспечила значение, равное 0,58, в то время как компенсация с использованием составной индексной функции обеспечила значение, равное 1,64, т.е. преимущество компенсации с использованием составной индексной функции над компенсацией с использованием R4/3+Temp-индексной функции выражается примерно в 180-процентном увеличении PRI. В то время как 68-процентное увеличение PRI, обеспеченное компенсацией с использованием составной индексной функции, привело к тому, что дополнительный 1% плотно сгруппированных данных, полученных при 21°C, оказался в границах $\pm 10\%$ предела комбинированных отклонений, 180-процентное увеличение PRI, обеспеченное

компенсацией с использованием составной индексной функции, привело к тому, что в границах $\pm 10\%$ предела комбинированных отклонений оказалось более чем втрое (3,4%) больше данных, полученных при 18°C , численное среднее значение которых выше. Таким образом, чем больше ошибка в нескорректированных данных, тем лучше компенсация с использованием составной индексной функции осуществляет снижение отклонений до попадания в границы $\pm 10\%$ предела комбинированных отклонений.

Компенсация с использованием составной индексной функции обеспечила примерно 17-процентное ($99,1-84,9/84,9*100\%$) увеличение доли точек данных в границах $\pm 10\%$ предела комбинированных отклонений по отношению к точкам нескорректированных данных при более высокой температуре 21°C и примерно 78-процентное ($98,1-55,2/55,2*100\%$) увеличение доли точек данных в границах $\pm 10\%$ предела комбинированных отклонений по отношению к точкам нескорректированных данных при более низкой температуре 18°C . Хотя различие между коррекциями, выполненными с использованием R4/3+Temp-индексной функции и составной индексной функции, было не столь большим для этих по существу сосредоточенных нескорректированных данных, положительный эффект, обеспечиваемый компенсацией с использованием составной индексной функции, является существенным, поскольку будет анализироваться меньшее число данных вне границ $\pm 10\%$ предела комбинированных отклонений. Путем снижения числа показаний, выходящих за предел отклонений, большее количество полученных показаний может использоваться пациентом, например, для правильного лечения при мониторинге содержания глюкозы в крови. Кроме того, можно также уменьшить необходимость в том, чтобы пациент отказался от результатов анализа и повторил анализ.

На Фиг.6А показан график корреляционной зависимости между ΔS и R4/3-индексными значениями для образцов капиллярной и венозной крови, рассмотренных ранее в связи с таблицей 1, при 21°C . На Фиг.6В показан график корреляционной зависимости между ΔS и значениями комплексного индекса по уравнению 12 для тех же данных. R^2 -значения для этих графиков составили 0,5998 и 0,7268 соответственно, что указывает на то, что корреляция составной индексной функции с ΔS примерно на 21% ($0,7269-0,5998/0,5998$) точнее по сравнению с корреляцией R4/3-индексной функции с ΔS . Точно так же на Фиг. 6С и 6D показаны графики корреляционных зависимостей между ΔS и R4/3-индексными значениями (Фиг.6С) и значениями комплексного индекса по уравнению 12 (Фиг.6D) для образцов капиллярной и венозной крови при 18°C . Сравнение R^2 -значений для R4/3-индексной функции и составной индексной функции (0,6307 и 0,7154 соответственно) показывает, что корреляция составной индексной функции с ΔS примерно на 13,5% ($0,7154-0,6307/0,6307$) точнее по сравнению с корреляцией R4/3-индексной функции с ΔS .

Девияция угла наклона, ΔS , и/или соответствующие составные индексные функции могут быть нормализованы, чтобы представлять величину %-bias в корреляционной зависимости между значениями концентрации аналита и выходными сигналами. При выполнении нормализации девияция угла наклона, индексная функция или составная индексная функция либо другой параметр регулируются (путем умножения, деления и т.п.) с помощью переменных с целью снижения статистического эффекта изменения параметра, повышения дифференциации в изменениях параметра, стандартизации измерений параметра, сочетания таковых и т.п.

Ниже в Таблице 4 проведено сравнение найденных нескорректированных значений

концентрации глюкозы со скорректированными значениями концентрации глюкозы, полученным по результатам компенсации, выполненной с использованием R4/3+Temp-индексной функции, и по результатам компенсации, выполненной с использованием составной индексной функции, включающей в себя температурные члены соотношения. В дополнение к стандартной девиации (SD) для комбинированных отклонений совокупности данных был определен процент данных по результатам обследования крови доноров, рассмотренных ранее в отношении Таблицы 1, которые находятся в границах $\pm 10\%$, $\pm 8\%$ и $\pm 5\%$ предела комбинированных отклонений.

Анализ образцов проводили с использованием импульсного амперометрического входного сигнала, при этом регистрировали отобранные промежуточные выходные сигналы, полученные из этих импульсов.

Таблица 4

Компенсация с использованием R4/3+Temp-индексной функции и составной индексной функции

	Без компенсации	R4/3 +Temp индексные функции					Составные индексные функции, включающие в себя T				
	Cap/21C	Cap/21C	Ven/22C	Cap/18C	Ven/18C	all	Cap/21C	Ven/22C	Cap/18C	Ven/18C	All
%in $\pm 10\%$	84,9	98,1	96,2	94,3	96,2	96,2	99,1	99,0	97,2	98,1	98,3
%in $\pm 8\%$		93,4	94,3	85,8	91,5	91,3	96,2	98,1	91,5	93,4	94,7
%in $\pm 5\%$		77,4	84,0	66,0	62,3	72,3	87,7	87,6	76,4	78,3	82,5
SD%-bias		4,23	4,01	5,23	4,72		3,62	3,47	4,57	4,13	

Компенсацию с использованием R4/3+Temp-индексной функции выполняли с прогнозирующей функцией $f(\text{predictor}) = a_1 \cdot R4/3 + a_0$, полученной путем сопоставления величины ΔS_{cal} (наблюдаемой по зарегистрированным значениям тока) с величиной R4/3, при этом a_1 и a_0 представляют угол наклона и отсекаемый отрезок соответственно. Чувствительность ΔS_T к температуре для данных также была определена с использованием соотношения:

$$\Delta S_T = f(\text{Index})_{\text{Temp}} = c_1 \cdot T + c_0 \quad (\text{Уравнение 14}),$$

где $f(\text{Index})_{\text{Temp}}$ - та, что описана ранее, T - температура, а c_1 и c_0 представляют угол наклона и отсекаемый отрезок соответственно.

Далее определяли скорректированную концентрацию глюкозы, используя соотношение:

$$G_{\text{corr}} = (i - \text{Int}) / (S_{\text{cal}} + \Delta S_T + f(\text{predictor})) \quad (\text{Уравнение 15}),$$

где i - значение выходного сигнала, выдаваемого биосенсорной системой, Int - отсекаемый отрезок из опорного корреляционного уравнения, а G_{corr} - скорректированная концентрация глюкозы в образце.

Процент точек данных (скорректированных значений концентрации глюкозы в образце), находящихся в границах $\pm 10\%$, $\pm 8\%$ или $\pm 5\%$ предела комбинированных отклонений, определяли посредством соотношения $G_{\text{corr}} - G_{\text{ref}}$, если величина G_{ref} составляла менее 75 мг глюкозы на децилитр (mg/dL) в образце, где G_{ref} - опорное значение концентрации глюкозы в образце, определенное с помощью YSI-опорного инструмента. Соотношение $100\% \cdot (G_{\text{corr}} - G_{\text{ref}}) / G_{\text{ref}}$ использовали для определения процента скорректированных значений концентрации глюкозы в образце, находящихся в пределах граничных значений, когда точка данных соответствовала величине, превышающей или равной 75 mg/dL.

Компенсация с использованием составной индексной функции выполнялась при параметрах ошибок, определенных из промежуточных токов, полученных на образцах, значений температуры и Graw путем подбора членов соотношения, констант и весовых коэффициентов, как описывалось ранее. р-величины использовали для выполнения тестов на исключение в отношении членов для включения в составную индексную функцию $f(CIndex)$. Далее $\Delta Scal$ сопоставляли с $f(CIndex)$ для получения $\Delta Scal = b_1 * f(CIndex) + b_0$, где b_1 и b_0 представляют угол наклона и отсекаемый отрезок соответственно. Если величина b_1 примерно равна единице и/или величина b_0 примерно равна нулю, то $f(CIndex)$ может аппроксимировать ΔS без одной или обеих этих двух дополнительных величин. Процент точек данных (скорректированных значений концентрации глюкозы для каждого образца), находящихся в границах $\pm 10\%$, $\pm 8\%$ или $\pm 5\%$ предела комбинированных отклонений, определяли так же, как ранее для компенсации с использованием R4/3+Temp-индексной функции.

Если говорить о проценте значений концентрации аналита, находящихся в границах самого узкого диапазона $\pm 5\%$ предела комбинированных отклонений, компенсация с использованием R4/3+Temp-индексной функции приводит к тому, что примерно 72% «всех» образцов оказываются в этих границах, в то время как компенсация с использованием составной индексной функции приводит к тому, что в этих границах оказываются примерно 82% образцов. Это говорит о примерно 14-процентном ($82 - 72/72 * 100$) увеличении общего числа скорректированных значений концентрации аналита, находящихся в самом узком диапазоне $\pm 5\%$ предела комбинированных отклонений. Это существенное повышение измерительных характеристик, обеспечиваемое компенсацией с использованием составной индексной функции, по сравнению с компенсацией с использованием R4/3+Temp-индексной функции имело место, несмотря на то, что оба способа включают в себя компенсацию, выполняемую для разницы температур. Таким образом, при граничных параметрах измерительных характеристик, составляющих $\pm 5\%$ предела комбинированных отклонений, число результатов анализа, от которых пациенту придется отказаться и повторить выполнение анализа, уменьшится примерно на 14%, если в биосенсорной системе по определению содержания глюкозы проводилась компенсация с использованием составной индексной функции по сравнению с компенсацией с использованием R4/3+Temp-индексной функции, выполняемой в той же биосенсорной системе по определению содержания глюкозы. В той же самой биосенсорной системе по определению содержания глюкозы, в которой компенсация отсутствует, придется отказаться примерно от 56% результатов анализа на содержание глюкозы в случае $\pm 5\%$ предела комбинированных отклонений, что делает систему без компенсации по существу бесполезной для достижения граничных параметров измерительных характеристик, составляющих $\pm 5\%$ предела комбинированных отклонений. Наблюдалось существенное снижение (в среднем примерно 0,6 единицы) стандартной девиации отклонений для каждой из четырех совокупностей данных между компенсациями с использованием R4/3+Temp-индексной функции и составной индексной функции.

На Фиг.6Е показан график чувствительности к гематокриту для зависимости в осях, комбинированное отклонение - %Hct. По сравнению с концентрациями глюкозы, найденными при отсутствии компенсации, компенсация с использованием составной индексной функции снизила чувствительность к гематокриту от около -1,11 ($bias/\%bias$)/%Hct до около -0,3($bias/\%bias$)/%Hct, что составляет примерно 70-

процентное снижение. Таким образом, компенсация с использованием составной индексной функции существенно уменьшила подверженность системы проведения анализа снижению измерительных характеристик, вызванному отклонением уровня гематокрита.

В дополнение к ΔS , индексная функция может представлять $\Delta S/S$, т.е. нормализованную форму девиации угла наклона. Таким образом, вместо ΔS можно использовать $\Delta S/S$. Нормализацию можно выполнить, например, с помощью соотношений $\Delta S/Scal$ или $S/Scal$. В этом случае девиация угла наклона, ΔS , в уравнении 7 может быть нормализована с помощью угла наклона в опорном корреляционном уравнении, $Scal$, что приводит к компенсационной корреляции между $\Delta S/Scal$ и индексной функцией.

В уравнении 7 ΔS делится на $Scal$ следующим образом:

$$A_{corr} = \frac{i - Int}{S_{cal} + \Delta S} = \frac{i - Int}{S_{cal}(1 + \Delta S/S_{cal})} \quad (\text{Уравнение 16})$$

$\Delta S/Scal$ можно заменить прогнозирующей функцией, $f(\text{predictor})$, которая может включать в себя составную индексную функцию и может быть представлена следующим образом:

$$\Delta S/S_{cal} = f(\text{predictor}) = c_1 * f(CIndex) + c_0 \quad (\text{Уравнение 17})$$

Прогнозирующая функция, $f(\text{predictor})$, в уравнении 17 может быть подставлена в уравнение 16 следующим образом:

$$A_{corr} = \frac{i - Int}{S_{cal}(1 + f(\text{predictor}))} = \frac{i - Int}{S_{cal}(1 + (c_1 * f(CIndex) + c_0))} \quad (\text{Уравнение 18})$$

Решение для девиации угла наклона, ΔS , определяется следующим соотношением:

$$\Delta S = S_{cal} * f(\text{predictor}) = S_{cal} * (c_1 * f(CIndex) + c_0) \quad (\text{Уравнение 19})$$

Нормализация девиации угла наклона, ΔS , с помощью $Scal$ может по существу устранить потенциальное влияние различий в калибровке $Scal$.

Девиация угла наклона, ΔS , в уравнении 7 может быть также нормализована путем умножения с использованием нормализованной функции угла наклона, S_{NML} , что приводит к компенсационной корреляции между S_{NML} и составной индексной функцией. Нормализованная функция угла наклона S_{NML} может быть представлена следующим образом:

$$S_{NML} = S/S_{cal} = \frac{i - Int}{A_{ref}} * \frac{1}{S_{cal}} = f(\text{predictor}) = d_1 * f(CIndex) + d_0 \quad (\text{Уравнение 20})$$

Подставив уравнение 20 в уравнение 7, и заменив S_{NML} на прогнозирующую функцию, $f(\text{predictor})$, получим следующее соотношение:

$$A_{corr} = \frac{i - Int}{S_{cal} * S_{NML}} = \frac{i - Int}{S_{cal} * f(\text{predictor})} = \frac{i - Int}{S_{cal} * (d_1 * f(CIndex) + d_0)} \quad (\text{Уравнение 21})$$

На Фиг.1С представлен способ определения составной индексной функции на образцах донорской крови с откорректированным уровнем гематокрита для использования в измерительном устройстве. В блоке 122 определяют экспериментальное значение концентрации глюкозы во множестве образцов крови с откорректированным уровнем гематокрита, которые имеют известные опорные значения концентрации глюкозы при различных условиях окружающей среды, с помощью множества измерительных датчиков. Для определения известных

концентраций аналита может быть использован опорный инструмент. В блоке 123 определяют угол наклона и отсекаемый отрезок опорной корреляционной зависимости для множества измерительных датчиков из найденных и известных значений концентрации глюкозы при опорной температуре и опорном значении %Hct.

В блоке 124 определяют опорное значение концентрации глюкозы для множества образцов донорской крови. Образцы донорской крови могут иметь различные значения концентрации глюкозы и уровни гематокрита. Опорное значение концентрации глюкозы для множества образцов донорской крови может быть определено при опорной температуре. В блоке 125 при необходимости объединяют множество данных по концентрации глюкозы, полученные в образцах донорской крови с откорректированным уровнем гематокрита, с множеством данных по концентрации глюкозы в образцах донорской крови. В блоке 126 отбирают члены соотношения из данных для одной или нескольких величин выходного сигнала. Члены соотношения могут быть также выбраны для одной или нескольких физических характеристик, условий окружающей среды, значений концентрации и т.п. В блоке 127 определяют весовые коэффициенты для членов соотношения и возможные константы. В блоке 128 отбирают члены соотношения, соответствующие весовые коэффициенты, а также каждую из констант для включения в составную индексную функцию.

Ниже, в Таблице 5, представлены найденные данные по концентрации глюкозы для образцов капиллярной и венозной крови (около 106 образцов), а также образцов с добавкой венозной крови для коррекции содержания гематокрита в образцах примерно до 20-60 %Hct (около 60 образцов). Таким образом, приготавливали образцы донорской крови с откорректированным уровнем гематокрита, как, в общем, описано в блоке 122 на Фиг.1С. В отличие от предшествующих значений концентрации аналита, определенных из обследования образцов донорской крови, о которых ранее говорилось в связи с таблицей 1, значения концентрации глюкозы в Таблице 5 определялись с использованием составных индексных функций, выведенных из других образцов крови, чем те образцы крови, которые анализировались на содержание глюкозы. Таким образом, составная индексная функция, реализованная измерительным устройством для коррекции отклонений в Таблице 5, была ранее определена на другом множестве образцов. Тест на исключение по р-величине использовали при величине, налагающей запрет, равной 0,05, с целью отбора членов для исключения в составной индексной функции. После исключения членов члены, оставшиеся в составной индексной функции, были следующими: $R_{4/3}$, $R_{5/4}$, $R_{5/4} \cdot G_{raw}$, $R_{5/4} \cdot Temp$, $R_{4/3} \cdot Temp$, $R_{4/3} \cdot R_{5/4}$, $R_{4/3} \cdot R_{5/4} \cdot G_{raw}$, $R_{4/3} \cdot R_{5/4} \cdot Temp$, а также $Temp$. Составная индексная функция включала в себя положительные или отрицательные весовые коэффициенты для каждого члена соотношения, а также начальную константу.

Для определения скорректированных значений концентрации глюкозы использовали компенсационное уравнение, имеющее общую форму:

$$G_{corr} = (i - Int) / (S_{cal} * (1 + f(predictor))) \quad (\text{Уравнение 22}),$$

где $f(predictor) = b_1 * f(CIndex) + b_0 = \Delta S/S$, т.е. нормализованная форма девиации угла наклона.

Когда $\Delta S/S$ аппроксимируется прогнозирующей функцией, вместо b_1 можно использовать теоретическое значение, равное единице, если $b_1 = 1 \pm 0,2$, предпочтительно вместо b_1 можно использовать единицу, если $b_1 = 1 \pm 0,15$, более предпочтительно вместо b_1 можно использовать единицу, если $b_1 = 1 \pm 0,1$. Когда $\Delta S/S$

аппроксимируется прогнозирующей функцией, вместо b_0 можно использовать теоретическое значение, равное нулю, если $b_0 = 1 \pm 0,03$, предпочтительно вместо b_0 можно использовать нуль, если $b_0 = 1 \pm 0,02$, более предпочтительно вместо b_0 можно использовать нуль, если $b_0 = 1 \pm 0,01$. Могут также использоваться другие граничные параметры девиации для определения того, когда могут быть использованы теоретические значения для b_1 , b_0 или обеих этих величин. В дополнение к замене b_1 и/или b_0 на теоретические значения, равные 1 и 0, для замены могут быть использованы заданные значения из справочной таблицы или схожего источника на основе тех же или других граничных параметров девиации.

Для этого множества данных значение b_1 составило 1,08, а значение b_0 составило 0,012. Таким образом, значение b_1 оценивалось как единица, а значение b_0 оценивалось как 0. Удалив b_1 и b_0 из уравнения, приходим к следующему соотношению:

$$G_{\text{corr}} = (i - \text{Int}) / (S_{\text{cel}} * (1 + f(\text{CIndex}))) \quad (\text{Уравнение 23}).$$

Таким образом, выходное значение тока, реагирующее на концентрацию глюкозы в образце, преобразовывалось в скорректированное значение концентрации глюкозы в образце с использованием составной индексной функции, представляющей $\Delta S/S$. По альтернативному варианту скорректированное значение концентрации глюкозы может быть определено по нескорректированному значению концентрации глюкозы с использованием составной индексной функции и уравнения, имеющего следующую общую форму:

$$G_{\text{corr}} = G_{\text{raw}} / (1 + f(\text{CIndex})) \quad (\text{Уравнение 24}).$$

Таблица 5 Сравнение результатов анализа с компенсацией по $f(\text{CIndex})$ и без компенсации				
Результат	Cap/20C, в естественном виде	Cap + с добавкой	Ven/23C, в естественном виде	Ven + с добавкой
%-в пределах +/-10% после	99,1	97,1	98,0	96,3
%- в пределах +/-8% после	97,3	95,3	95,1	93,9
Среднее%-bias после	-0,772	-0,294	0,49	0,566
SD для %-bias после	3,61	4,63	4,39	5,0
SD до компенсации	5,35	9,3	5,99	8,9
%- в пределах +/-10% до	84,5	67,8	70,6	58,3

Для образцов, имеющих искусственно расширенный диапазон гематокрита (от 39-50% до около 20-60%), коррекция с использованием составной индексной функции привела к тому, что по меньшей мере 96% найденных значений концентрации анализата оказались в границах $\pm 10\%$ предела комбинированных отклонений и почти 94% найденных значений концентрации анализата - в границах $\pm 8\%$ предела комбинированных отклонений. Это существенное улучшение по сравнению с анализами, выполняемыми без компенсации, в которых только около 58% образцов с добавкой венозной крови показали результаты в границах $\pm 10\%$ предела комбинированных отклонений, т.е. результаты повысились более чем на 60% ($96 - 58/58 * 100$). Стандартная девиация для комбинированных отклонений каждой из четырех совокупности данных также снизилась по меньшей мере на 1,5 единицы для скорректированных значений концентрации по сравнению с нескорректированными значениями концентрации. Более высокая достоверность и точность скорректированных значений концентрации анализата по сравнению с

нескорректированными значениями концентрации аналита показаны посредством более тесной группировки вокруг прямой, соответствующей нулевым комбинированным отклонениям, на Фиг.6F. Данные результаты показывают, что составные индексные функции трансферабельны между различными образцами и могут определяться в лабораторных условиях для дальнейшего использования в измерительном устройстве.

На Фиг.7 схематично представлена биосенсорная система 700, которая определяет концентрацию аналита в образце текучей среды биологического происхождения.

Биосенсорная система 700 включает в себя измерительное устройство 702 и измерительный датчик 704, которые могут быть реализованы в любом аналитическом приборе, в том числе настольном устройстве, портативном или ручном устройстве и т.п. Измерительное устройство 702 и измерительный датчик 704 могут быть выполнены с возможностью реализации электрохимической сенсорной системы, оптической сенсорной системы, их сочетания и т.п. Биосенсорная система 700 устанавливает корреляцию для определения значений концентрации аналита из выходных сигналов по меньшей мере с одной величиной ΔS . ΔS -скорректированные корреляционные зависимости могут повысить измерительные характеристики биосенсорной системы 700 при определении концентрации аналита в образце.

Биосенсорная система 700 может быть выполнена с возможностью определения значений концентрации аналита, в том числе такого как глюкоза, мочевая кислота, лактат, холестерин, билирубин и т.п. В то время как здесь представлена конкретная конфигурация системы, биосенсорная система 700 может иметь иные конфигурации, в том числе конфигурации с дополнительными компонентами.

Измерительный датчик 704 имеет основание 706, образующее резервуар 708, а также канал 710 с отверстием 712. Резервуар 708 и канал 710 могут быть накрыты крышкой с вентиляционным отверстием. Резервуар 708 образует частично замкнутый объем. Резервуар 708 может содержать композицию, которая способствует удерживанию жидкого образца, такую как водонабухающие полимеры или пористые полимерные матрицы. В резервуар 708 или канал 710 могут помещаться реагенты. Реагенты могут включать в себя один или несколько ферментов, связующих, медиаторов и подобных веществ. Реагенты могут включать в себя химический индикатор для оптической системы. Измерительный датчик 704 может также иметь интерфейс 714 образца, расположенный примыкая к резервуару 708. Интерфейс 714 образца может частично или полностью охватывать резервуар 708. Измерительный датчик 704 может также иметь иные конфигурации.

В оптической сенсорной системе интерфейс 714 образца имеет оптический портал или отверстие для наблюдения за образцом. Оптический портал может иметь покрытие по существу из прозрачного материала. Интерфейс образца может иметь оптические порталы на противоположных сторонах резервуара 708.

В электрохимической системе интерфейс 714 образца имеет проводники, соединенные с рабочим электродом и противозлектродом. Электроды могут находиться по существу в одной плоскости или более чем в одной плоскости. Электроды могут располагаться на поверхности основания 706, образующего резервуар 708. Электроды могут продолжаться или выступать в резервуар 708. Проводники и/или электроды могут быть частично покрыты диэлектрическим слоем. Интерфейс 714 образца может также иметь другие электроды и проводники.

Измерительное устройство 702 включает в себя электрическую схему 716, соединенную с интерфейсом 718 датчика и устройством 720 отображения.

Электрическая схема 716 включает в себя процессор 722, соединенный с генератором 724 сигналов, оптическим датчиком 726 температуры и средой 728 хранения информации. Генератор 724 сигналов подает электрический входной сигнал на интерфейс 718 датчика по команде процессора 722. В оптических системах электрический входной сигнал может быть использован для оперирования или управления детектором и источником света в интерфейсе 718 датчика. В электрохимических системах электрический входной сигнал может быть передан интерфейсом 718 датчика на интерфейс 714 образца для подачи электрического входного сигнала на образец текучей среды биологического происхождения. Электрический входной сигнал может представлять собой потенциал или ток и может быть постоянным, переменным или сочетанием таковых, например, когда сигнал переменного тока подается совместно с составляющей сигнала постоянного тока. Электрический входной сигнал может подаваться в виде одиночного импульса или множества импульсов, последовательностей или циклов. Генератор 724 сигналов также может регистрировать выходной сигнал, поступающий от интерфейса датчика, как устройство генерирования-регистрации.

Оптический датчик 726 температуры определяет температуру образца в резервуаре измерительного датчика 704. Температура образца может быть измерена, рассчитана по выходному сигналу или принята одинаковой или схожей с замеренной температурой окружающей среды либо температурой устройства, реализующего биосенсорную систему. Температура может быть измерена с использованием терморезистора, термометра либо иного устройства, чувствительного к температуре. Для определения температуры образца могут также использоваться другие технологии.

Среда 728 хранения информации может представлять собой магнитное, оптическое или полупроводниковое запоминающее устройство, иное устройство хранения данных и т.п. Среда 728 хранения информации может представлять собой постоянное запоминающее устройство, съемное запоминающее устройство, такое как карта памяти, устройство удаленного доступа и т.п.

Процессор 722 реализует анализ аналита и обработку данных с использованием машиночитаемого кода программы, а также данных, сохраненных в среде 728 хранения информации. Процессор 722 может начать выполнение анализа аналита в ответ на присутствие измерительного датчика 704 на интерфейсе 718 датчика, приложение образца к измерительному датчику 704, в ответ на ввод пользователя и т.п. Процессор 722 выдает команду генератору 724 сигналов на подачу электрического входного сигнала на интерфейс 718 датчика. Процессор 722 принимает сигнал температуры образца с датчика 726 температуры. Процессор 722 принимает выходной сигнал с интерфейса 718 датчика. Выходной сигнал генерируется в ответ на реакцию аналита в образце. Выходной сигнал может генерироваться с использованием оптической системы, электрохимической системы и т.п. Процессор 722 определяет ΔS -компенсированные значения концентрации аналита из выходных сигналов с использованием корреляционного уравнения, которое рассматривалось ранее. Результаты анализа аналита могут выводиться на устройство 720 отображения и сохраняться в среде 728 хранения информации.

Корреляционные уравнения, отражающие зависимость между значениями концентрации аналита и выходными сигналами, могут быть представлены графически, математически, в сочетании этих форм или иным подобным способом. Корреляционное уравнение может включать в себя одну или несколько индексных

функций. Корреляционные уравнения могут быть представлены с помощью PNA-таблицы присвоенных чисел, другой справочной таблицы и т.п., сохраненными в среде 728 хранения информации. Константы и весовые коэффициенты также могут храниться в среде 728 хранения информации. Инструкции в отношении реализации анализа анализа могут обеспечиваться машиночитаемым кодом программы, хранящимся в среде 728 хранения информации. Код может представлять собой объектный код или любой другой код, описывающий выполняемые функции, представленные в настоящем описании, или управляющий ими. Данные, полученные по результатам анализа, могут подвергаться одной или нескольким обработкам в процессоре 722, в том числе на определение скорости убывания, К констант, отношений, функций и т.п.

В электрохимических системах интерфейс 718 датчика имеет контакты, соединяющие или устанавливающие электрическую связь с проводниками в интерфейсе 714 образца измерительного датчика 704. Интерфейс 718 датчика передает электрический входной сигнал с генератора 724 сигналов через контакты на соединения в интерфейсе 714 образца. Интерфейс 718 датчика также передает выходной сигнал от образца через контакты на процессор 722 и/или генератор 724 сигналов.

В оптических системах, связанных с поглощением света и генерированием света, интерфейс 718 датчика включает в себя детектор, который осуществляет сбор и измерение светового излучения. На детектор свет поступает от жидкостного датчика через оптический портал в интерфейсе 714 образца. В светопоглощающей оптической системе интерфейс 718 датчика также включает в себя световой источник, такой как лазер, светоизлучающий диод и т.п. Падающий луч может иметь длину волны, выбранную для поглощения продуктом реакции. Интерфейс 718 датчика направляет падающий луч от светового источника через оптический портал в интерфейс 714 образца. Детектор может быть расположен под некоторым углом, например 45°, к оптическому portalу для приема светового излучения, отраженного от образца. Детектор может быть расположен, примыкая к оптическому portalу, на другой стороне образца относительно светового источника для приема светового излучения, прошедшего через образец. Детектор также может быть расположен в другом местоположении для приема отраженного и/или пропущенного света.

Устройство 720 отображения может быть аналоговым или цифровым. Устройство 720 отображения может включать в себя LCD-, LED-, OLED-дисплей, вакуумный люминесцентный дисплей или иной дисплей, выполненный с возможностью показа численных данных. Могут также использоваться другие средства отображения. Устройство 720 отображения электрически связано с процессором 722. Устройство 720 отображения может быть отдельным от измерительного устройства 702, например, в условиях беспроводной связи с процессором 722. По альтернативному варианту устройство 720 отображения может демонтироваться с измерительного устройства 702, например, когда измерительное устройство 702 электрически связано с удаленным вычислительным устройством, помпой для дозированной подачи лекарственного вещества и т.п.

На практике жидкий образец, предназначенный для анализа, поступает в резервуар 708 путем введения жидкости в отверстие 712. Жидкий образец затекает через канал 710, заполняя резервуар 708 и вытесняя при этом воздух, который в нем ранее содержался. Жидкий образец вступает в химическую реакцию с реагентами, помещенными в канал 710 и/или резервуар 708.

Измерительный датчик 702 расположен смежно с измерительным устройством 702. Понятие «смежно» включает в себя положения, в которых интерфейс 714 образца электрически и/или оптически связан с интерфейсом 718 датчика. Электрическая связь включает в себя передачу входных и/или выходных сигналов между контактами в интерфейсе 718 датчика и проводниками в интерфейсе 714 образца. Оптическая связь включает в себя передачу светового излучения между оптическим порталом в интерфейсе 714 образца и детектором в интерфейсе 718 датчика. Оптическая связь также включает в себя передачу светового излучения между оптическим порталом в интерфейсе 714 образца и световым источником в интерфейсе 718 датчика.

Процессор 722 получает данные о температуре образца с датчика 726 температуры. Процессор 722 выдает команду генератору 724 сигналов на подачу входного сигнала на интерфейс 718 датчика. В оптической системе интерфейс 718 датчика управляет детектором и световым источником в ответ на входной сигнал. В электрохимической системе интерфейс 718 датчика выдает входной сигнал на образец через интерфейс 714 образца. Процессор 722 получает выходной сигнал, сгенерированный в ответ на редокс-реакцию аналита в образце, как говорилось ранее.

Процессор 722 определяет концентрацию аналита в образце. Измерительное устройство корректирует корреляцию между значениями концентрации аналита и выходными сигналами по меньшей мере с одним ΔS -значением. Концентрация аналита определяется по корреляционной зависимости с откорректированным углом наклона и выходному сигналу. Как обсуждалось ранее, могут быть также использованы технологии нормализации.

Хотя были описаны различные варианты осуществления изобретения, средним специалистам ясно, что в объеме изобретения возможны иные варианты осуществления и реализации.

Формула изобретения

1. Способ определения концентрации аналита в образце, содержащий:
 - генерирование по меньшей мере одной величины выходного сигнала, реагирующей на концентрацию аналита в образце;
 - определение по меньшей мере одного ΔS -значения с использованием по меньшей мере одной составной индексной функции, при этом составная индексная функция включает в себя по меньшей мере два члена, причем каждый по меньшей мере из двух членов преобразован с помощью весового коэффициента;
 - компенсацию по меньшей мере одной величины выходного сигнала с помощью по меньшей мере одной опорной корреляционной зависимости и по меньшей мере одного ΔS -значения; и
 - определение концентрации аналита в образце по меньшей мере по одной величине выходного сигнала.
2. Способ по п.1, в котором процентное отклонение в найденной концентрации аналита по существу линейно соотносится с ΔS , при этом компенсация выполняется с помощью уравнения, в котором процентное отклонение в найденной концентрации аналита соотносится с током.
3. Способ по п.1, в котором по меньшей мере одна опорная корреляционная зависимость задана с помощью опорного инструмента.
4. Способ по п.1, в котором компенсация представлена следующим образом:

$$A_{corr} = \frac{i - Int}{Scal + f(predictor)}'$$

где A_{corr} - найденная концентрация аналита, i - по меньшей мере, одна величина выходного сигнала, реагирующая на концентрацию аналита в образце, Int - отсекаемый по оси отрезок из опорной корреляционной зависимости, $Scal$ - опорная корреляционная зависимость, $f(predictor)$ - прогнозирующая функция, включающая в себя составную индексную функцию, при этом по меньшей мере одно ΔS -значение представляет различие в углах наклона между углом наклона, полученным из опорной корреляционной зависимости, и гипотетическим углом наклона некоторой прямой, соответствующей величине выходного сигнала, который обеспечил бы определение концентрации аналита в образце без отклонения от истинного значения.

5. Способ по п.1, в котором составная индексная функция дополнительно содержит по меньшей мере одну константу, неравную нулю.

6. Способ по п.1, в котором один по меньшей мере из двух членов соотношения включает в себя нескорректированное значение концентрации аналита в образце.

7. Способ по п.1, в котором один по меньшей мере из двух членов соотношения включает в себя температуру.

8. Способ по п.1, в котором один по меньшей мере из двух членов соотношения включает в себя параметр ошибки, реагирующий на $\%Hct$ в образце.

9. Способ по п.1, в котором каждый по меньшей мере из двух членов соотношения включает в себя параметр ошибки, при этом параметр ошибки независимо выбран из промежуточных величин выходного сигнала и величин вне выходного сигнала.

10. Способ по п.9, в котором параметр ошибки реагирует на источники ошибок, вызывающие изменение по меньшей мере одной величины выходного сигнала.

11. Способ по п.9, в котором параметр ошибки независимо реагирует на различные источники ошибок и имеет R^2 -корреляцию с $\Delta Scal$ по меньшей мере составляющую 0,3.

12. Способ по п.1, в котором по меньшей мере одно ΔS -значение, определенное с использованием составной индексной функции, имеет R^2 -корреляцию с $\Delta Scal$, по меньшей мере составляющую 0,6.

13. Способ по п.1, в котором определение концентрации аналита в образце дополнительно содержит определение значений концентрации аналита на множестве образцов, при этом составная индексная функция обеспечивает стандартную девиацию для значений концентрации аналита, определенных для множества образцов, значение которой составляет менее 5 для комбинированных отклонений во множестве образцов.

14. Способ по п.13, в котором найденные значения концентрации аналита во множестве образцов находятся в границах $\pm 10\%$ предела комбинированных отклонений.

15. Способ по п.13, в котором найденные значения концентрации аналита во множестве образцов находятся в границах $\pm 8\%$ предела комбинированных отклонений.

16. Способ по п.13, в котором найденные значения концентрации аналита во множестве образцов находятся в границах $\pm 5\%$ предела комбинированных отклонений.

17. Способ по п.1, дополнительно содержащий:

вторую составную индексную функцию, при этом различные параметры ошибок трансформируются составной индексной функцией и второй составной индексной функцией, чтобы обеспечить по меньшей мере два ΔS -значения; либо

индексную функцию, при этом различные параметры ошибок трансформируются составной индексной функцией и индексной функцией, чтобы обеспечить по меньшей мере два ΔS -значения.

18. Способ по п.1, дополнительно содержащий нормализацию по меньшей мере одного ΔS -значения, при этом нормализация выполняется в ответ на угол наклона опорного корреляционного уравнения или в ответ на нормализованную функцию угла наклона.

19. Способ по п.1, в котором по меньшей мере два члена соотношения выбираются посредством по меньшей мере одного теста на исключение.

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

измерительный датчик, имеющий интерфейс образца, примыкающий к резервуару, образованный полосовой структурой; а также

измерительное устройство, имеющее процессор, соединенный с интерфейсом датчика, причем интерфейс датчика имеет электрическую связь с интерфейсом образца, а процессор имеет электрическую связь с носителем хранения информации, при этом процессор определяет величину выходного сигнала, реагирующую на концентрацию аналита в образце, с интерфейса датчика,

при этом процессор определяет по меньшей мере одно ΔS -значение с использованием по меньшей мере одной составной индексной функции, причем составная индексная функция включает в себя по меньшей мере два члена, причем каждый по меньшей мере из двух членов преобразован с помощью весового коэффициента,

при этом процессор компенсирует величину выходного сигнала с помощью по меньшей мере одного ΔS -значения и по меньшей мере одной опорной корреляционной зависимости, имеющейся на носителе хранения информации.

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

22. Система по п.20, в которой измерительный датчик выполнен с возможностью иметь по существу линейную зависимость между процентным отклонением в найденной концентрации аналита и величиной ΔS .

23. Система по п.20, в которой на носителе хранения информации сохранена по меньшей мере одна опорная корреляционная зависимость, заданная с помощью опорного инструмента.

24. Система по п.20, в которой процессор дополнительно компенсирует величину выходного сигнала с учетом отсекаемого отрезка с использованием по меньшей мере одной опорной корреляционной зависимости и прогнозирующей функции, содержащей составную индексную функцию, при этом по меньшей мере одно ΔS -значение представляет различие в углах наклона между углом наклона, полученным из опорной корреляционной зависимости, и гипотетическим углом наклона прямой для величины выходного сигнала, который предоставил бы концентрацию аналита в образце без отклонения.

25. Система по п.20, в которой составная индексная функция дополнительно содержит по меньшей мере одну константу, неравную нулю.

26. Система по п.20, в которой один по меньшей мере из двух членов соотношения включает в себя исходное значение концентрации аналита в образце.

27. Система по п.20, в которой один по меньшей мере из двух членов соотношения включает в себя температуру.

28. Система по п.20, в которой один по меньшей мере из двух членов соотношения включает в себя параметр ошибки, реагирующий на %Hct в образце.

29. Система по п.20, в которой каждый по меньшей мере из двух членов соотношения включает в себя параметр ошибки, при этом параметр ошибки

независимо выбран из промежуточных величин выходного сигнала и величин вне выходного сигнала.

30. Система по п.29, в которой параметр ошибки реагирует на источники ошибок, вызывающие изменение по меньшей мере одной величины выходного сигнала.

31. Система по п.29, в которой параметр ошибки независимо реагирует на различные источники ошибок и имеет R^2 -корреляцию с $\Delta Scal$, по меньшей мере составляющую 0,3.

32. Система по п.20, в которой по меньшей мере одно ΔS -значение, определенное процессором с использованием составной индексной функции, имеет R^2 -корреляцию с $\Delta Scal$, по меньшей мере составляющую 0,6.

33. Система по п.20, в которой процессор дополнительно определяет значения концентрации аналита на множестве образцов, при этом составная индексная функция обеспечивает стандартную девиацию для значений концентрации аналита, определенных для множества образцов, значение которой составляет менее 5 для комбинированных отклонений во множестве образцов.

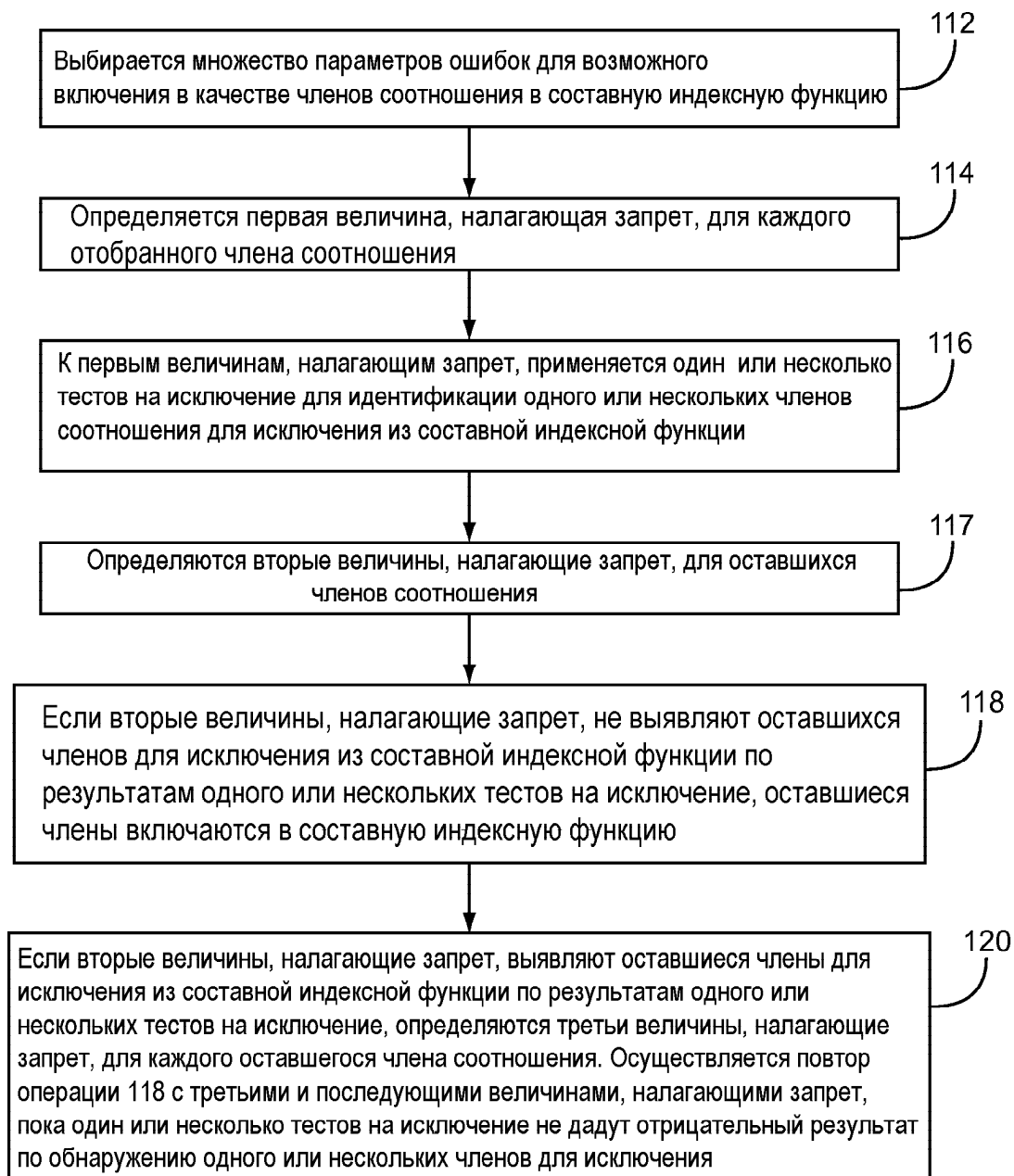
34. Система по п.33, в которой значения концентрации аналита во множестве образцов, которые были определены процессором, находятся в границах $\pm 10\%$ предела комбинированных отклонений.

35. Система по п.33, в которой значения концентрации аналита во множестве образцов, которые были определены процессором, находятся в границах $\pm 8\%$ предела комбинированных отклонений.

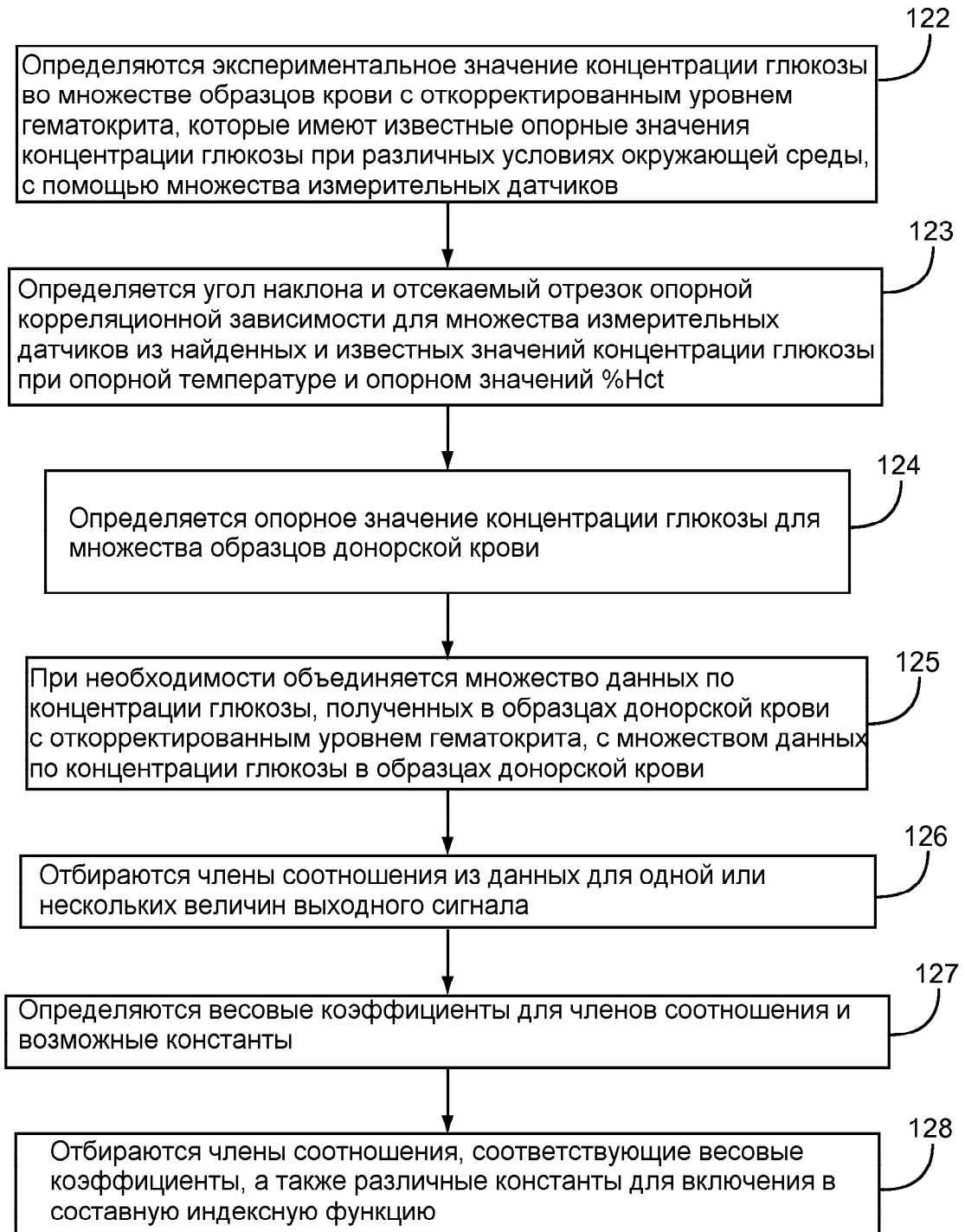
36. Система по п.33, в которой значения концентрации аналита во множестве образцов, которые были определены процессором, находятся в границах $\pm 5\%$ предела комбинированных отклонений.

37. Система по п.20, в которой процессор нормализует по меньшей мере одно ΔS -значение, при этом нормализация выполняется под влиянием угла наклона опорного корреляционного уравнения или под влиянием нормализованной функции угла наклона.

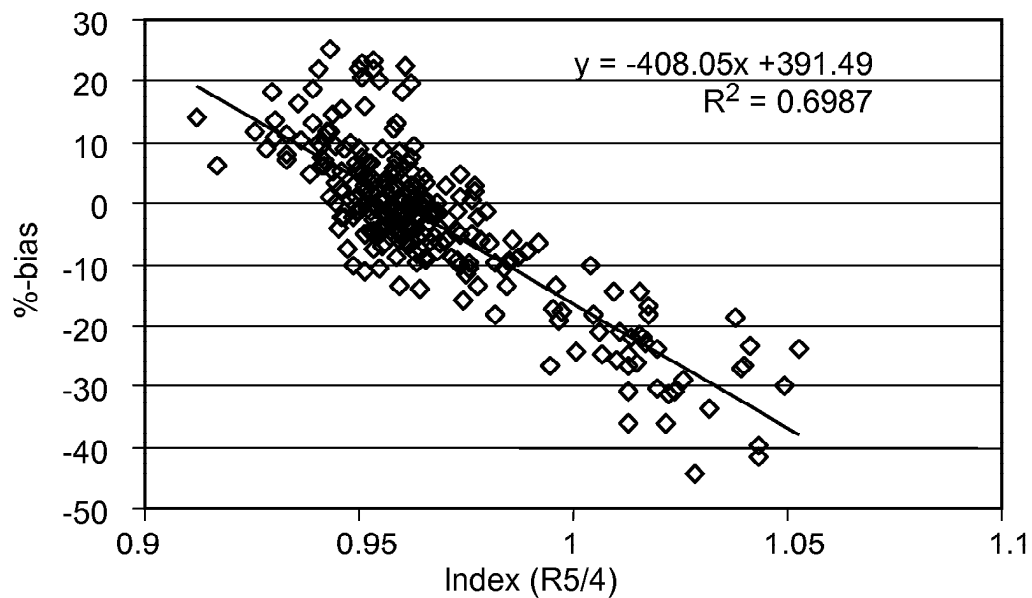
38. Система по п.20, в которой по меньшей мере два члена соотношения выбираются посредством по меньшей мере одного теста на исключение.



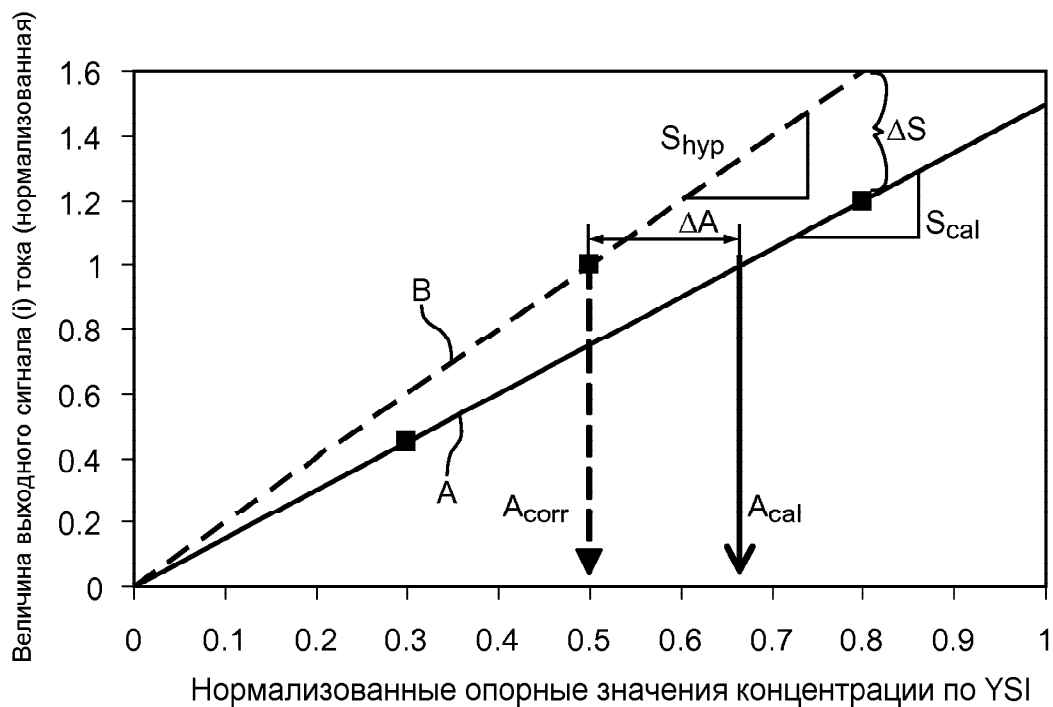
Фиг. 1В



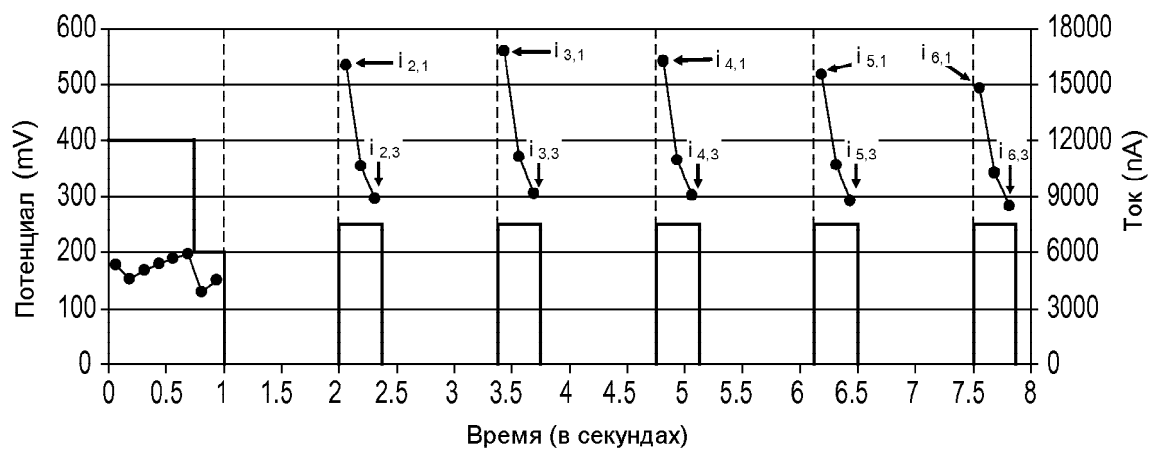
Фиг. 1С



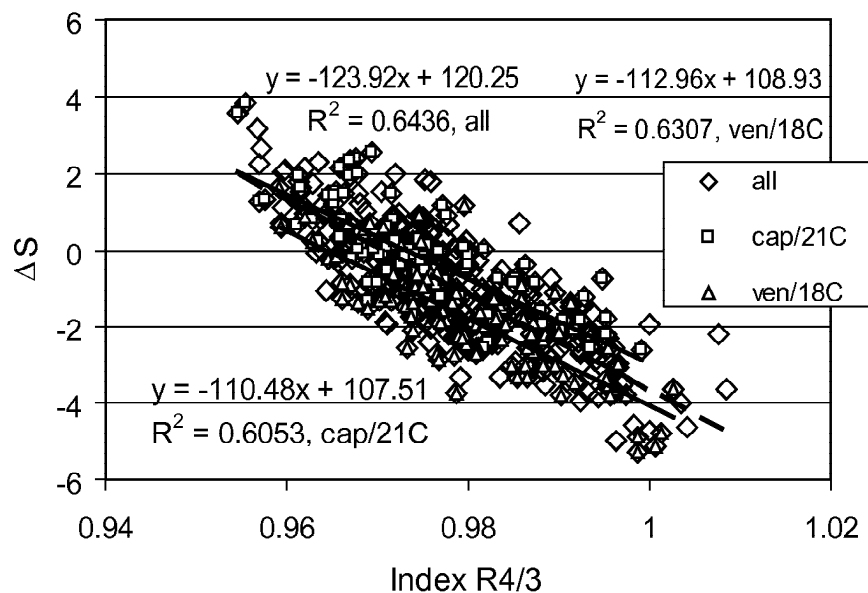
Фиг. 2



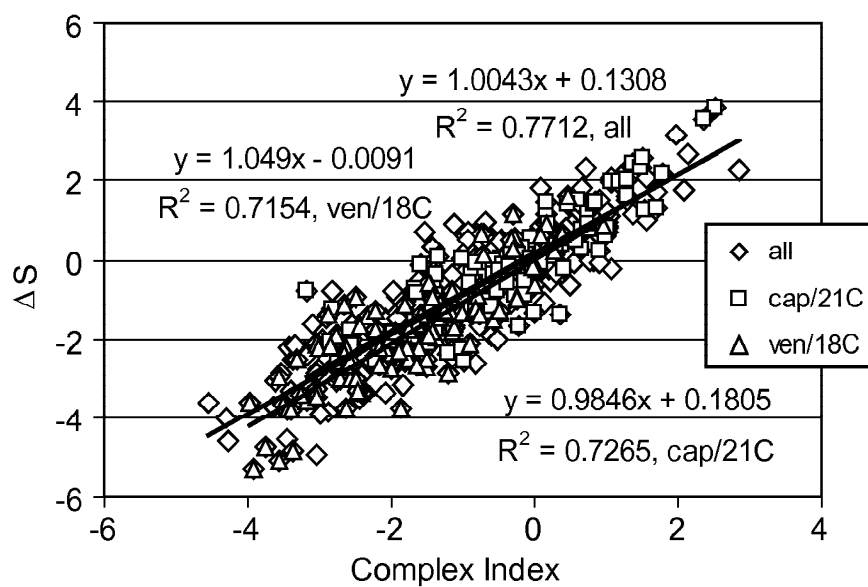
Фиг. 3



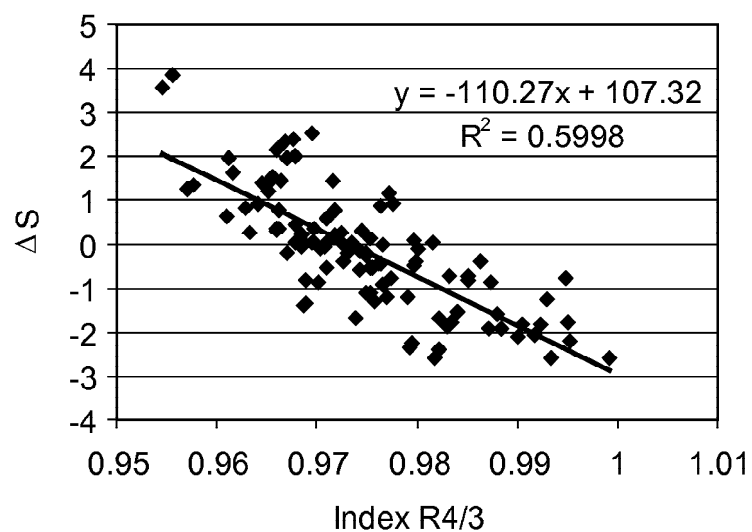
Фиг. 4



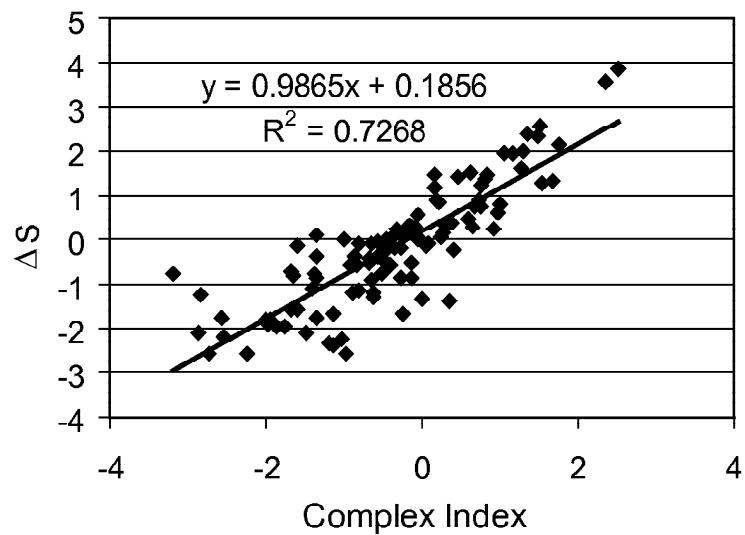
Фиг. 5А



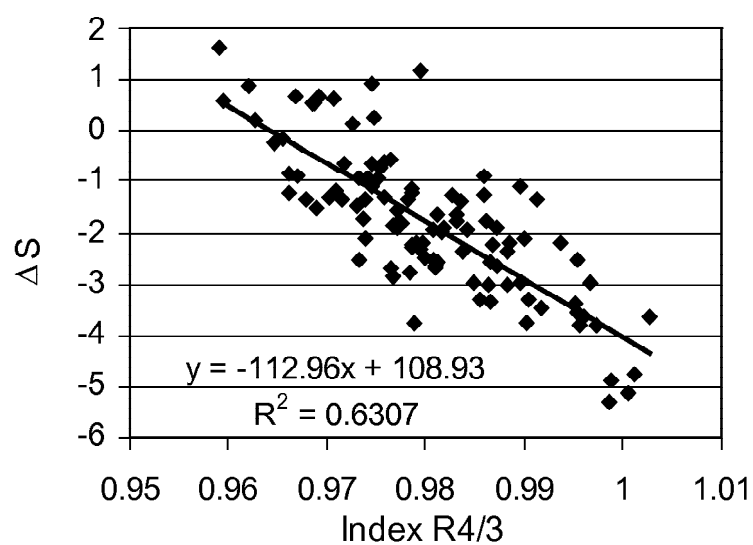
Фиг. 5В



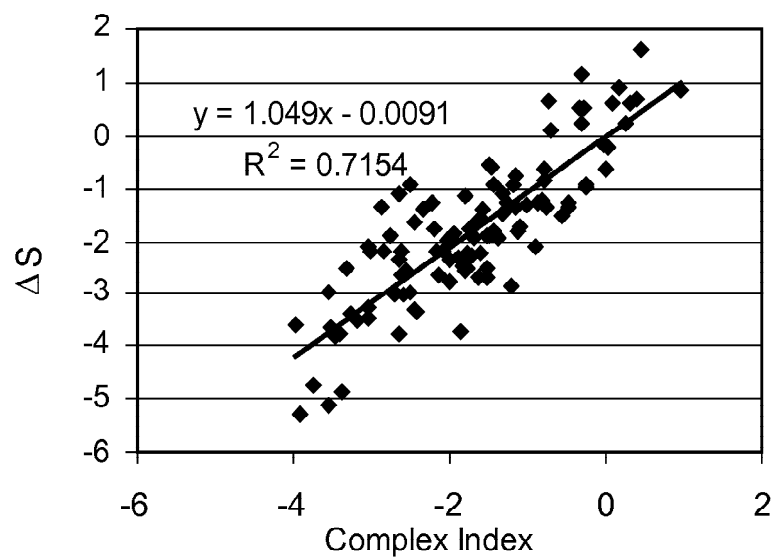
Фиг. 6А



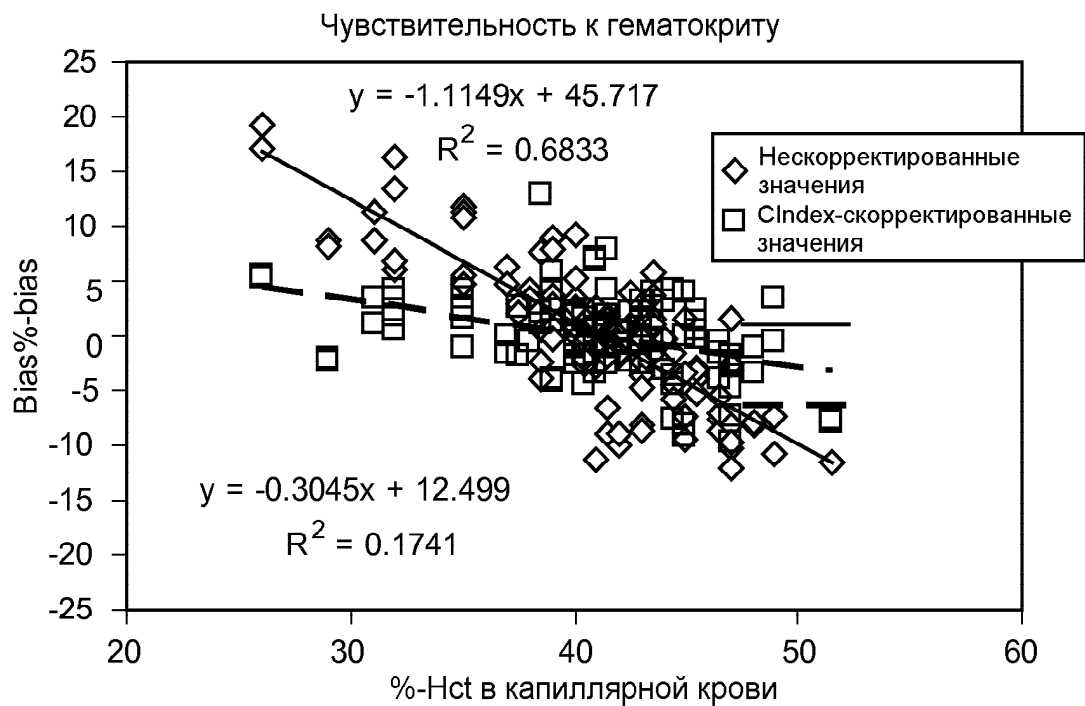
Фиг. 6В



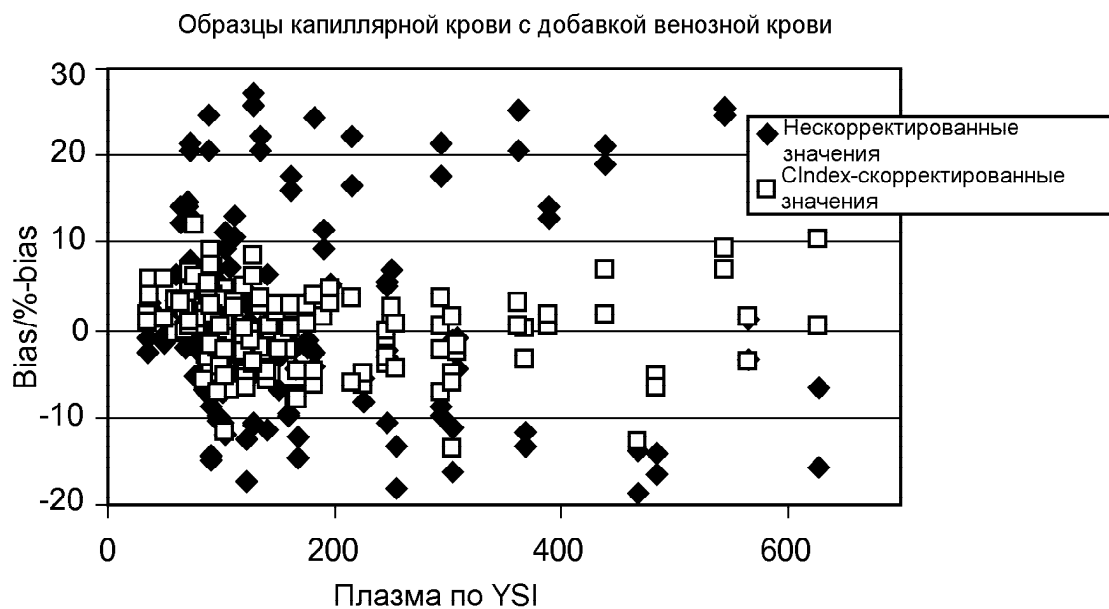
Фиг. 6С



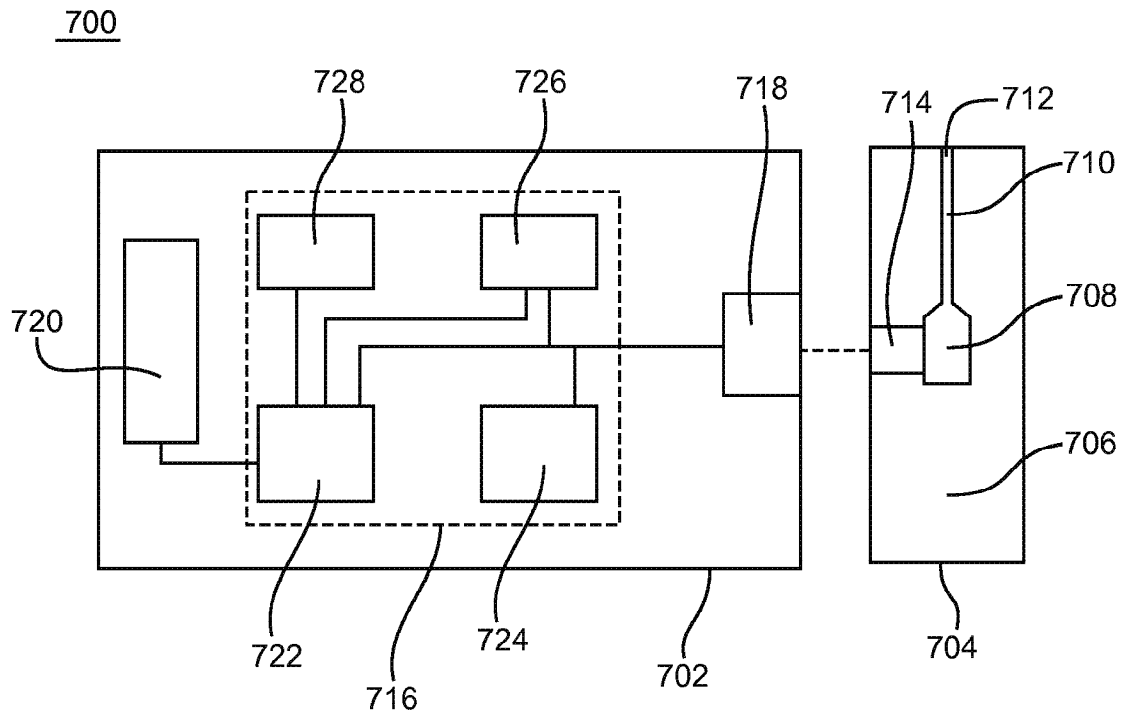
Фиг. 6D



Фиг. 6Е



Фиг. 6F



Фиг. 7