

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2012158102/28, 07.06.2011

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
07.06.2011

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
07.06.2010 US 61/352,234

(43) Дата публикации заявки: 20.07.2014 Бюл. № 14

(45) Опубликовано: 27.10.2015 Бюл. № 30

(56) Список документов, цитированных в отчете о
поиске: RU 2008147646 A, 10.06.2010. US
20090095071 A1, 16.04.2009. WO 2009108239 A2,
03.09.2009. US 20090099787 A1, 16.04.2009. CA
2412204 A1, 20.05.2003. US 7132041 B1,
07.11.2006(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 09.01.2013(86) Заявка РСТ:
US 2011/039382 (07.06.2011)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2011/156325 (15.12.2011)

Адрес для переписки:

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

(72) Автор(ы):

У Пин (US),
МОРЕР Эрик (US)

(73) Патентообладатель(и):

БАЙЕР ХЕЛТКЭА ЭлЭлСи (US)

(54) СИСТЕМА УПРАВЛЕНИЯ НЕДОСТАТОЧНЫМ ЗАПОЛНЕНИЕМ ДЛЯ БИОСЕНСОРА

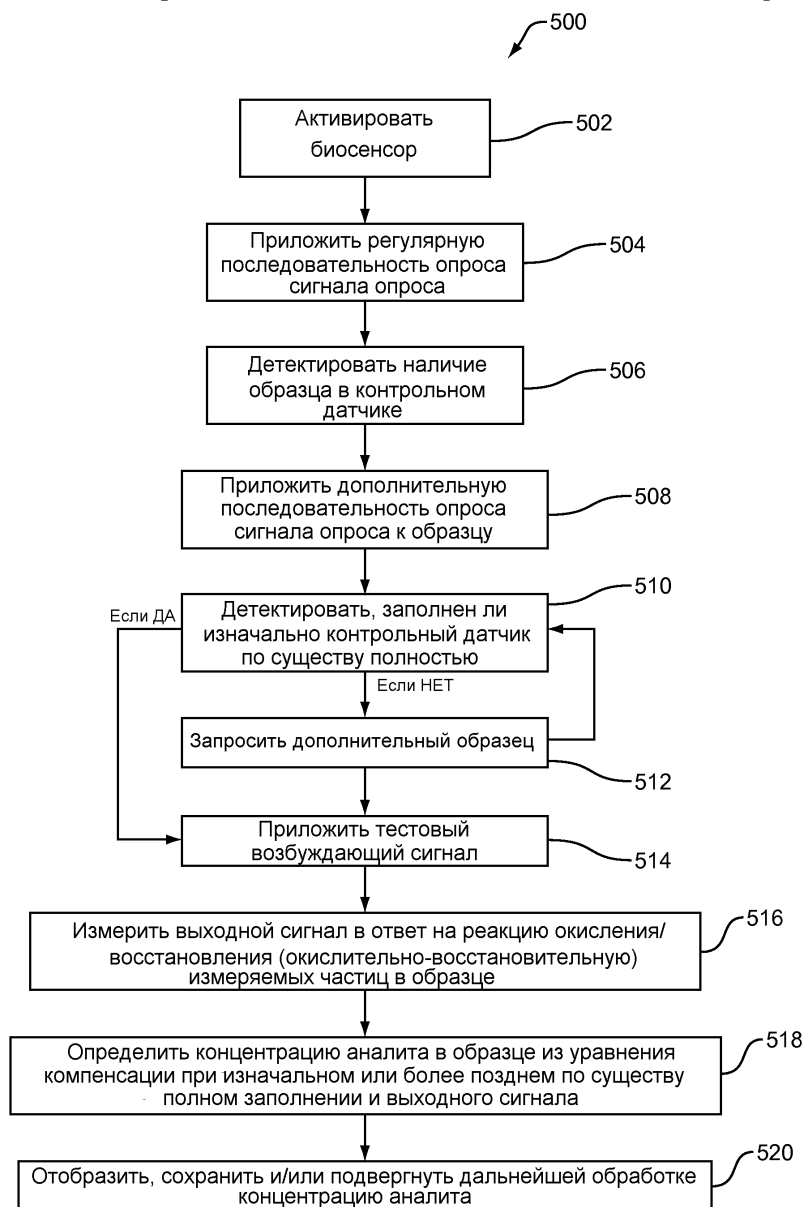
(57) Реферат:

Использование: для анализа биологической жидкости. Сущность изобретения заключается в том, что биосенсорная система, включающая систему управления недостаточным заполнением, определяет концентрацию аналита в образце из, по меньшей мере, одного значения аналитического выходного сигнала. Система управления недостаточным заполнением включает систему распознавания недостаточного заполнения и систему компенсации недостаточного заполнения. Система распознавания недостаточного заполнения

определяет, заполнен ли изначально контрольный датчик по существу полностью или не полностью, указывает, когда емкость для образца заполнена не полностью, чтобы дополнительный образец мог быть добавлен в контрольный датчик, и начинает или прекращает анализ образца в зависимости от объема образца. Система распознавания недостаточного заполнения также может определять изначальную степень недостаточного заполнения. После того как система распознавания недостаточного заполнения определяет изначальное состояние

заполнения контрольного датчика, система компенсации недостаточного заполнения корректирует анализ исходя из изначального состояния заполнения контрольного датчика.

Технический результат: обеспечение уменьшения ошибок, уменьшена необходимость исключения контрольных датчиков и повтора анализа пациентом. 4 н. и 25 з.п. ф-лы, 10 ил.



ФИГ. 5А



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21)(22) Application: **2012158102/28, 07.06.2011**

(24) Effective date for property rights:
07.06.2011

Priority:

(30) Convention priority:
07.06.2010 US 61/352,234

(43) Application published: **20.07.2014** Bull. № 14

(45) Date of publication: **27.10.2015** Bull. № 30

(85) Commencement of national phase: **09.01.2013**

(86) PCT application:
US 2011/039382 (07.06.2011)

(87) PCT publication:
WO 2011/156325 (15.12.2011)

Mail address:

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

(72) Inventor(s):

**U Pin (US),
MORER Ehrik (US)**

(73) Proprietor(s):

BAJER KhELTKEhA EhIEhISi (US)

(54) **CONTROL SYSTEM OF INSUFFICIENT FILLING FOR BIOSENSOR**

(57) Abstract:

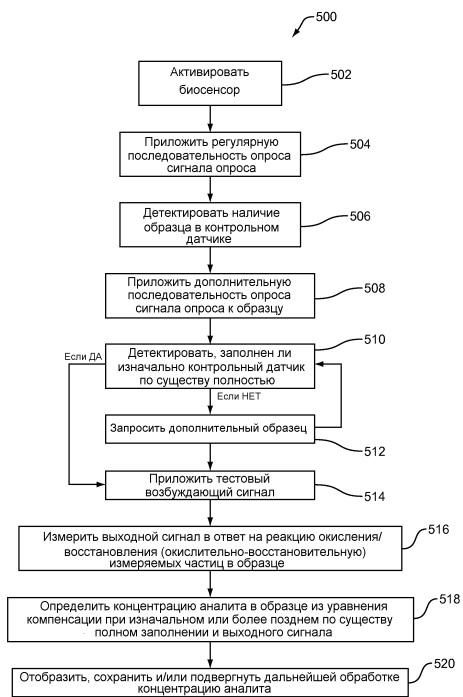
FIELD: measurement equipment.

SUBSTANCE: scope of application: for analysis of biological fluid. Essence of the invention consists in the fact that a biosensor system including a control system of insufficient filling determines concentration of an analyte in a specimen from at least one value of an analytical output signal. The insufficient filling control system includes an insufficient filling detection system and an insufficient filling compensation system. The insufficient filling detection system determines whether a monitor sensor is initially filled completely or incompletely, indicates when a specimen tank is not filled completely so that an additional specimen can be added to the monitor sensor, and starts or stops analysis of the specimen depending on the specimen volume. The insufficient filling detection system can also determine an initial degree of insufficient filling. After the insufficient filling detection system determines initial filling state of the monitor sensor, the insufficient filling compensation system corrects the analysis based

on initial filling state of the monitor sensor.

EFFECT: minimising errors; reducing the need for exclusion of monitor sensors and repetition of analysis by a patient.

29 cl, 10 dwg



ФИГ. 5А

ССЫЛКИ НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[000] По настоящей заявке испрашивается приоритет по предварительной патентной заявке США № 61/352234, озаглавленной "Underfill Management System for a Biosensor", поданной 7 июня 2010 года, которая во всей полноте включена посредством ссылки.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[001] Биосенсорные системы обеспечивают анализ биологической жидкости, такой как цельная кровь, сыворотка, плазма, моча, слюна, интерстициальная или внутриклеточная жидкость. Обычно такие системы включают в себя измерительное устройство, которое анализирует образец в контрольном датчике. Образец обычно находится в жидкой форме и кроме биологической жидкости может представлять собой производное биологической жидкости, такое как экстракт, раствор, фильтрат или растворенный преципитат. Анализ, осуществляемый биосенсорной системой, определяет наличие и/или концентрацию одного или нескольких аналитов, таких как спирт, глюкоза, мочевая кислота, лактат, холестерин, билирубин, свободные жирные кислоты, триглицериды, белки, кетоны, фенилаланин или ферменты, в биологической жидкости. Такой анализ может быть полезен при диагностике и лечении физиологических нарушений. Например, больной диабетом может использовать биосенсорную систему для определения уровня глюкозы в цельной крови, для того чтобы провести коррекцию диеты и/или лечения.

[002] Биосенсорные системы могут быть разработаны для того, чтобы анализировать один или несколько аналитов, и могут использовать различные объемы биологических жидкостей. Некоторые системы могут проводить анализ единственной капли цельной крови, содержащей красные кровяные клетки, объем которой составляет 0,25-15 микролитров (мкл). Биосенсорные системы могут выпускаться в виде стендовых, портативных и подобных измерительных устройств. Портативные измерительные устройства могут быть ручными и позволять идентификацию и/или определение количества одного или нескольких аналитов в образце. Примеры портативных измерительных устройств включают измерители Ascensia® Breeze® и Elite®, выпускаемые Bayer HealthCare, Территаун, Нью-Йорк, тогда как примеры стендовых измерительных устройств включают Electrochemical Workstation, поставляемую CH Instruments, Остин, Техас.

[003] В электрохимических биосенсорных системах концентрация аналита определяется из электрического сигнала, производимого электрохимической реакцией окисления/восстановления или окислительно-восстановительной реакцией измеряемых частиц при приложении возбуждающего сигнала к образцу. Измеряемая частица может представлять собой ионизированный аналит или ионизированную частицу, чувствительную к аналиту, такую как медиатор. Возбуждающий сигнал может представлять собой потенциал или ток и может быть постоянным, переменным или их комбинацией, такой как когда сигнал переменного тока прикладывают со смещением на сигнал постоянного тока. Возбуждающий сигнал может прикладываться в виде одиночного импульса или в виде многочисленных импульсов, последовательностей или повторений.

[004] Электрохимические биосенсорные системы обычно включают в себя измерительное устройство, имеющее электрические контакты, которые соединяются с электрическими проводниками контрольного датчика. Электрические проводники могут быть изготовлены из электропроводящих материалов, таких как твердые металлы, металлические пасты, электропроводящий углерод, проводниковые пасты на основе углерода, электропроводящие полимеры и тому подобное. Электрические проводники

обычно соединяются с рабочими электродами, противоиэлектродами, электродами сравнения и/или другими электродами, которые проходят в резервуар для образца. Один или несколько электрических проводников также могут проходить в резервуар для образца, для того чтобы предоставить функциональность, не предоставляемую электродами.

[005] Контрольный датчик может содержать реагенты, которые вступают в реакцию с аналитом в образце. Эти реагенты могут включать в себя ионизирующий агент для способствования прохождению окислительно-восстановительной реакции аналита, а также медиаторы или другие вещества, которые способствуют переносу электронов между ионизированным аналитом и электродами. Ионизирующий агент может быть специфичным к аналиту ферментом, таким как глюкозооксидаза или глюкозодегидрогеназа, которые катализируют окисление глюкозы. Реагенты могут включать в себя связующее, которое удерживает фермент и медиатор вместе. Связующее представляет собой полимерный материал, который является по меньшей мере частично растворимым в воде, и который обеспечивает реагентам физическую поддержку и удержание, при этом имея химическую совместимость с реагентами.

[006] Медиаторы способствуют переносу электрона от одной частицы к другой частице. Например, медиатор может способствовать переносу электрона от окислительно-восстановительной реакции между аналитом и оксидоредуктазой на поверхность или с поверхности рабочего электрода контрольного датчика. Медиатор также может способствовать переносу электрона на поверхность или с поверхности противоиэлектрода к образцу. Медиаторы могут быть способны к переносу одного или нескольких электронов во время электрохимической реакции. Медиаторы могут представлять собой органопереходные металлические комплексы, такие как ферроцианид/феррицианид; металлические координационные комплексы, такие как гексаамин рутения; электрически активные органические молекулы, такие как 3-фенилимино-3Н-фенотиазины (PIPT) и 3-фенилимино-3Н-феноксазины (PIPO); и тому подобное.

[007] Контрольный датчик может быть помещен в измерительное устройство, а образец внесен в резервуар для образца контрольного датчика для анализа. Начинается химическая окислительно-восстановительная реакция между аналитом, ионизирующим агентом и каким-либо медиатором с образованием электрохимически измеряемых частиц. Для анализа образца измерительное устройство прикладывает возбуждающий сигнал к электрическим контактам, соединенным с электрическими проводниками контрольного датчика. Проводники передают электрический сигнал на электроды, которые передают возбуждение на образец. Возбуждающий сигнал вызывает электрохимическую окислительно-восстановительную реакцию измеряемых частиц, которая производит аналитический выходной сигнал. Электрический аналитический выходной сигнал от контрольного датчика может представлять собой ток (как генерируемый при амперометрии или вольтамперометрии), потенциал (как генерируемый при потенциометрии/гальванометрии) или накопленный заряд (как генерируемый при кулонометрии). Измерительное устройство определяет концентрацию аналита в ответ на аналитический выходной сигнал от электрохимической окислительно-восстановительной реакции измеряемых частиц.

[008] При амперометрии на образец подают потенциал или напряжение. Электрохимическая окислительно-восстановительная реакция измеряемых частиц генерирует ток в ответ на этот потенциал. Этот ток измеряют в фиксированный момент времени при по существу постоянном потенциале для количественного анализа аналита

в образце. Амперометрия измеряет скорость, с которой измеряемые частицы электрохимически окисляются или восстанавливаются, для того чтобы определить концентрацию аналита в образце. Таким образом, амперометрия не измеряет общее количество аналита в образце, но определяет концентрацию аналита в образце исходя из скорости электрохимической окислительно-восстановительной реакции аналита в зависимости от времени. Биосенсорные системы, в которых применяется амперометрия, описаны в патентах США №№ 5620579; 5653863; 6153069 и 6413411.

[009] При кулонометрии на образец подают потенциал для полного окисления или восстановления измеряемых частиц в образце. Приложенный потенциал генерирует ток, который интегрируют по времени электрохимической окислительно-восстановительной реакции для получения электрического заряда, характеризующего концентрацию аналита. Кулонометрия обычно стремится охватить общее количество аналита в образце, с неизбежностью требуя знания объема образца для определения концентрации аналита в образце. Биосенсорная система, использующая кулонометрию для измерения глюкозы в цельной крови, описана в патенте США № 6120676.

[0010] При вольтамперометрии на образец подают переменный потенциал. Электрохимическая окислительно-восстановительная реакция измеряемых частиц генерирует ток в ответ на приложенный потенциал. Ток измеряют как функцию приложенного потенциала для количественного анализа аналита в образце.

Вольтамперометрия обычно измеряет скорость, с которой измеряемые частицы окисляются или восстанавливаются, для того чтобы определить концентрацию аналита в образце. Таким образом, вольтамперометрия не измеряет общее количество аналита в образце, но определяет концентрацию аналита в образце исходя из скорости электрохимической окислительно-восстановительной реакции аналита в зависимости от потенциала.

[0011] При стробированной амперометрии и стробированной вольтамперометрии могут использоваться импульсные возбуждения, как описано в патентных публикациях США 2008/0173552 от 19 декабря 2007 года и 2008/0179197 от 26 февраля 2006 года соответственно.

[0012] Качество измерений биосенсорной системы определяют в терминах точности, что отражает суммарный эффект компонентов случайной и систематической ошибок. Систематическая ошибка, или правильность, представляет собой разность между средним значением, определенным из биосенсорной системы, и одним или несколькими принятыми эталонными значениями для концентрации аналита в образце. Правильность может быть выражена в терминах средней систематической погрешности, причем большие значения средней систематической погрешности соответствуют меньшей правильности и, тем самым, приводят к меньшей точности. Прецизионность представляет собой степень соответствия множества данных аналита по отношению к среднему. Одна или несколько ошибок в анализе ведут к систематической погрешности и/или неprecизионности концентрации аналита, определенной биосенсорной системой. Уменьшение ошибки анализа биосенсорной системы, следовательно, ведет к повышению точности и, таким образом, улучшению качества измерений.

[0013] Систематическая погрешность может быть выражена в терминах "абсолютной систематической погрешности" или "относительной систематической погрешности".

Абсолютная систематическая погрешность может быть выражена в единицах измерения, таких как мг/дл, тогда как относительная систематическая погрешность может быть выражена в виде величины в процентах значения абсолютной систематической погрешности, деленного на 100 мг/дл или эталонную концентрацию аналита в образце.

Для концентрации глюкозы меньшей, чем 100 мг/дл, относительная систематическая погрешность определяется как (абсолютная систематическая погрешность, деленная на 100 мг/дл) * 100. Для концентрации глюкозы, равной 100 мг/дл и более, относительная систематическая погрешность определяется как абсолютная систематическая погрешность, деленная на эталонную концентрацию аналита, * 100. Принятые эталонные значения для аналита глюкозы в образцах цельной крови можно получить с помощью эталонного прибора, такого как YSI 2300 STAT PLUS™, поставляемый YSI Inc., Еллоу Спрингс, Огайо. Для других аналитов можно использовать другие эталонные приборы и способы определения относительной систематической погрешности.

[0014] Доля анализов, которые лежат в пределах "относительной предельной систематической погрешности" выбранной границы относительной систематической погрешности, отражает долю определенных концентраций аналита, которые близки к эталонной концентрации. Таким образом, предельная погрешность определяет, насколько близки определенные концентрации аналита к эталонной концентрации.

Например, 95 из 100 осуществленных анализов (95%), попадающих в интервал относительной предельной систематической погрешности $\pm 10\%$, представляет собой более точный результат, чем 80 из 100, осуществленных анализов (80%), попадающих в интервал относительной предельной систематической погрешности $\pm 10\%$. Аналогично, 95 из 100 осуществленных анализов, попадающих в интервал относительной предельной систематической погрешности $\pm 5\%$, представляет собой более точный результат, чем 95 из 100 осуществленных анализов, попадающих в интервал относительной предельной систематической погрешности $\pm 10\%$. Таким образом, повышение доли анализов, попадающих в выбранный интервал относительной предельной систематической погрешности или в более узкий интервал относительной предельной систематической погрешности, свидетельствует о повышении качества измерений биосенсорной системы.

[0015] Можно определить среднее для относительных систематических погрешностей, определенных во множестве анализов с применением контрольных датчиков, чтобы получить "среднюю относительную систематическую погрешность" для множества анализов. Если можно определить среднюю относительную систематическую погрешность, то можно также определить "стандартное отклонение относительной систематической погрешности", для того чтобы описать, насколько далеки относительные систематические погрешности множества анализов друг от друга. Стандартное отклонение относительной систематической погрешности можно считать индикатором прецизионности множества анализов. Таким образом, уменьшение стандартного отклонения относительной систематической погрешности свидетельствует о повышении качества измерений биосенсорной системы.

[0016] Повышение качества измерений биосенсорной системы посредством уменьшения ошибок из тех или других источников означает, например, что пациент сможет использовать больше концентраций аналита, определенных биосенсорной системой, для правильного лечения при контроле глюкозы в крови. Кроме того, может быть также уменьшена необходимость исключения контрольных датчиков и повтора анализа пациентом.

[0017] Тестовый случай представляет собой набор из множества анализов (популяция данных), проходящих в по существу одинаковых условиях тестирования. Например, определенные значения концентрации аналита обычно демонстрируют худшее качество измерений в случае самотестирования пользователем, чем в случае тестирования медицинским работником ("НСР"), и худшее качество измерений в случае тестирования НСР, чем в случае тестирования в контролируемых внешних условиях. Эта разница в

качестве измерений может отражаться в больших стандартных отклонениях относительной систематической погрешности для концентраций аналита, определенных посредством самотестирования пользователем, чем для концентраций аналита, определенных посредством тестирования НСР или посредством тестирования в контролируемых внешних условиях. Контролируемые внешние условия представляют собой внешние условия, в которых можно контролировать физические характеристики и относящиеся к внешним условиям аспекты образца, предпочтительно условия лаборатории. Так в контролируемых внешних условиях могут быть зафиксированы концентрации гематокрита, и могут быть известны и скомпенсированы фактические температуры образцов. В тестовом случае НСР ошибки условий эксплуатации могут быть уменьшены или исключены. В тестовом случае самотестирования пользователем, таком как клиническое исследование, определенные концентрации аналита, вероятно, будут содержать ошибки из всех типов источников ошибок.

[0018] Для того чтобы определить концентрацию аналита в образце, биосенсорной системой используется аналитический выходной сигнал. Биосенсорные системы могут выдавать аналитический выходной сигнал во время анализа образца, который проходит с одной или многими ошибками. Эти ошибки могут найти отражение в аномальном выходном сигнале, как например когда одна или несколько частей или весь выходной сигнал нечувствителен или не надлежащим образом чувствителен к концентрации аналита в образце. Эти ошибки могут происходить из одного или нескольких источников ошибок, таких как физические характеристики образца, относящиеся к внешним условиям аспекты образца, условия эксплуатации системы и тому подобное. Физические характеристики образца включают концентрацию гематокрита (красных кровяных клеток) цельной крови, мешающие вещества и тому подобное. Мешающие вещества включают аскорбиновую кислоту, мочевую кислоту, ацетаминофен и тому подобные. Относящиеся к внешним условиям аспекты образца включают температуру и тому подобное. Условия эксплуатации системы включают условия недостаточного заполнения, когда объем образца недостаточно велик, медленное заполнение образцом, прерывающийся электрический контакт между образцом и одним или несколькими электродами в контрольном датчике, деградацию реагентов, которые взаимодействуют с аналитом, и тому подобное. Могут иметь место другие источники или комбинация источников, которые вызывают ошибки.

[0019] Если контрольный датчик заполнен образцом не полностью, этот контрольный датчик может осуществлять неточный анализ аналита в образце. Биосенсорные системы могут содержать систему обнаружения недостаточного заполнения, для того чтобы предотвратить проведение или игнорировать результаты анализов, связанных с образцами, которые имеют недостаточный объем. Некоторые системы обнаружения недостаточного заполнения имеют один или несколько индикаторных электродов, которые могут быть отдельными или быть частью рабочего электрода, противозэлектрода или других электродов, применяемых для того, чтобы определить концентрацию аналита в образце. Другие системы обнаружения недостаточного заполнения имеют третий или индикаторный электрод в дополнение к противозлектроду и рабочему электроду. Другие системы обнаружения недостаточного заполнения имеют субэлемент в электрической связи с противозлектродом. В отличие от рабочего электрода и противозэлектрода, электропроводящие субэлементы, пусковые электроды и тому подобные не применяются для того, чтобы определять чувствительные к аналиту сигналы, производимые биосенсорной системой. Так, например, они могут представлять собой открытые электропроводящие пути, проводники с реагентами, не специфическими

к аналиту, такими как медиаторы, и тому подобное.

[0020] Обычно электрический сигнал проходит между индикаторным(ми) электродом (ами), между третьим электродом и противоэлектродом или между субэлементом и рабочим электродом, когда образец присутствует в резервуаре для образца.

5 Электрический сигнал указывает на то, присутствует ли образец, и может указывать на то, заполняет ли образец резервуар для образца частично или полностью. Биосенсор с применением системы обнаружения недостаточного заполнения с третьим электродом описан в патенте США № 5582697. Биосенсор с применением системы обнаружения недостаточного заполнения с субэлементом противоэлектрода описан в патенте США
10 № 6531040.

[0021] Другие способы недостаточного заполнения могут использовать для определения недостаточного заполнения электрические свойства образца, которые изменяются с объемом образца. Например, патент США 6797150 раскрывает применение емкости, для того чтобы определить, что контрольный датчик слишком сильно
15 недозаполнен для анализа, или что контрольный датчик заполнен не полностью, но будет пригоден для анализа, если скорректировать определенную концентрацию. В отличие от систем с индикаторным электродом, которые зависят только от того, является ли образец электропроводящим, системы на основе электрических свойств зависят от электрических свойств образца, которые изменяются с объемом образца. В
20 патенте '150, если контрольный датчик сильно недозаполнен, анализ останавливается. Если контрольный датчик заполнен не полностью, но пригоден для анализа после корректировки, способ применяет тот же способ анализа, что и для полностью заполненного контрольного датчика, но затем корректирует итоговую определенную концентрацию аналита с помощью значения смещения. Таким образом, этот способ
25 анализа недостаточного заполнения может обнаружить и анализировать частично заполненные не полностью контрольные датчики, но не способен корректировать ошибки, возникающие из-за контрольных датчиков, которым необходим дополнительный образец для правильного анализа.

[0022] Хотя общеупотребительные биосенсорные системы с применением системы
30 обнаружения недостаточного заполнения могут анализировать контрольные датчики с некоторой степенью недостаточного заполнения или исправлять ошибочные результаты, вызванные недостаточным количеством образца, посредством остановки анализа или посредством указания пользователю добавить больше образца, эти системы обнаружения/анализа недостаточного заполнения обычно не обращают внимания на
35 ошибки анализа, возникающие из-за того, что образец добавлен в контрольный датчик больше, чем один раз, на разброс в скорости заполнения образцом или на разброс в профиле добавления образца. Ошибки профиля добавления образца возникают, когда образец не протекает через реагенты равномерно.

[0023] Имеет место насущная потребность в улучшенных биосенсорных системах,
40 особенно в таких, которые могут обеспечить точное и/или прецизионное определение концентрации аналита в заполненных не полностью контрольных датчиках, которые впоследствии полностью заполняются для анализа. Такая улучшенная биосенсорная система смогла бы компенсировать ошибку, возникающую из-за повторно заполняемых контрольных датчиков, разброс в скоростях заполнения образцом или разброс в
45 профилях добавления образца. Системы, устройства и способы настоящего изобретения преодолевают по меньшей мере один из недостатков, связанных с общеупотребительными биосенсорными системами.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0024] Способ определения концентрации аналита в образце включает в себя определение состояния заполнения контрольного датчика, подачу сигнала о добавлении дополнительного образца, для того чтобы по существу полностью заполнить контрольный датчик, приложение аналитического тестового возбуждающего сигнала к образцу, генерирование по меньшей мере одного значения аналитического выходного сигнала, чувствительного к концентрации аналита в образце и аналитическому тестовому возбуждающему сигналу, компенсирование ошибки недостаточного заполнения по меньшей мере в одном значении аналитического выходного сигнала в зависимости от состояния заполнения контрольного датчика и определение концентрации аналита в образце из по меньшей мере одного значения выходного сигнала и компенсирования.

[0025] Биосенсорная система для определения концентрации аналита в образце, включающая в себя контрольный датчик, имеющий интерфейс образца в электрической связи с резервуаром, образованным контрольным датчиком, и измерительное устройство, имеющее процессор, соединенный с интерфейсом датчика, причем интерфейс датчика имеет электрическую связь с интерфейсом образца, и процессор имеет электрическую связь со средой для хранения данных. Процессор определяет состояние заполнения контрольного датчика, сигналы о добавлении дополнительного образца, для того чтобы по существу полностью заполнить контрольный датчик, дает указание загрузочному устройству приложить аналитический тестовый возбуждающий сигнал к образцу, измеряет по меньшей мере одно значение аналитического выходного сигнала, чувствительного к концентрации аналита в образце и аналитическому тестовому возбуждающему сигналу, компенсирует ошибку недостаточного заполнения по меньшей мере в одном значении аналитического выходного сигнала в зависимости от состояния заполнения контрольного датчика и определяет концентрацию аналита в образце из по меньшей мере одного значения выходного сигнала и компенсирования.

[0026] Способ определения концентрации аналита в образце включает в себя приложение регулярной последовательности опроса и дополнительной последовательности опроса к образцу, причем дополнительная последовательность опроса включает в себя по меньшей мере один отличающийся дополнительный входной импульс; и генерирование по меньшей мере одного аналитического выходного сигнала, чувствительного к концентрации аналита в образце. Способ дополнительно включает в себя выбор показателя ошибок, чувствительного к по меньшей мере одному отличающемуся дополнительному входному импульсу, определение по меньшей мере одного значения отклонения наклона из показателя ошибок и определение концентрации аналита в образце из по меньшей мере одного аналитического выходного сигнала и уравнения компенсации наклона, чувствительного к по меньшей мере одной индексной функции, где уравнение компенсации наклона включает в себя по меньшей мере одну эталонную корреляцию и по меньшей мере одно отклонение наклона.

[0027] Способ определения концентрации аналита в образце включает в себя последовательное детектирование заполнения образцом контрольного датчика, где последовательное детектирование включает в себя определение момента, когда две различные пары электродов контрольного датчика приводятся в контакт с помощью образца, генерирование по меньшей мере одного аналитического выходного сигнала, чувствительного к концентрации аналита в образце, выбор показателя ошибок, чувствительного к тому, когда две различные пары электродов контрольного датчика приводятся в контакт с помощью образца, определение по меньшей мере одной индексной функции, чувствительной к показателю ошибок, и определение концентрации аналита в образце из по меньшей мере одного аналитического выходного сигнала и

уравнения компенсации наклона, чувствительного к по меньшей мере одной индексной функции, где уравнение компенсации наклона включает в себя по меньшей мере одну эталонную корреляцию и по меньшей мере одно отклонение наклона.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

5 [0028] Настоящее изобретение станет более понятным при обращении к нижеследующим чертежам и описанию. Компоненты на фигурах необязательно даны в масштабе, вместо этого основное внимание уделяется пояснению принципов настоящего изобретения. Кроме того, на фигурах одинаковые номера позиций обозначают соответствующие части на различных рисунках.

10 [0029] ФИГ. 1А изображает схематическое представление контрольного датчика.

[0030] ФИГ. 1В изображает схематическое представление контрольного датчика, имеющего индикаторные электроды.

[0031] ФИГ. 2А представляет последовательность стробированных амперометрических импульсов, когда тестовый возбуждающий сигнал, приложенный к рабочему электроду и противозлектроду, включает в себя множество импульсов.

15 [0032] ФИГ. 2В представляет последовательность стробированных амперометрических импульсов, когда тестовый возбуждающий сигнал, приложенный к рабочему электроду и противозлектроду, включает в себя множество импульсов, и когда второй возбуждающий сигнал приложен к дополнительному электроду для генерирования вторичного выходного сигнала.

[0033] ФИГ. 3А иллюстрирует регулярную и дополнительную последовательности опроса входного сигнала опроса и тестовый возбуждающий сигнал биосенсорной системы, имеющей бинарную систему управления недостаточным заполнением.

25 [0034] ФИГ. 3В иллюстрирует регулярную и дополнительную последовательности опроса входного сигнала опроса и тестовый возбуждающий сигнал биосенсорной системы, имеющей систему управления недостаточным заполнением, которая способна различать степени недостаточного заполнения.

[0035] ФИГ. 3С и ФИГ. 3D иллюстрируют регулярную и дополнительную последовательности опроса других входных сигналов опроса и других тестовых возбуждающих сигналов биосенсорных систем с бинарной системой управления недостаточным заполнением.

[0036] ФИГ. 4А изображает зависимость между S_{cal} , S_{hyp} , ΔS , A_{corr} , A_{cal} и ΔA .

35 [0037] ФИГ. 4В представляет способ компенсации недостаточного заполнения, включающий в себя функцию преобразования, первичную компенсацию и компенсацию невязки.

[0038] ФИГ. 5А представляет способ анализа для определения концентрации аналита в образце с помощью бинарной системы управления недостаточным заполнением.

40 [0039] ФИГ. 6А представляет способ анализа для определения концентрации аналита в образце с помощью системы управления недостаточным заполнением, которая определяет степень изначального недостаточного заполнения.

[0040] ФИГ. 7А изображает корреляции между значениями ΔS до (ΔS_{uncomp}) и после (ΔS_{comp}) компенсации с помощью уравнения компенсации при более позднем SFF, включающего индексную функцию, связывающую показатель ошибок в виде отношения ($R7/6$) с наклоном.

45 [0041] ФИГ. 7В и ФИГ. 7D изображают значения в процентах систематической погрешности для множества некомпенсированных и компенсированных анализов контрольных датчиков в состоянии более позднего SFF и в состоянии изначального

SFF.

[0042] ФИГ. 7С графически изображает долю некомпенсированных и компенсированных определенных концентраций аналита глюкозы, попадающих в интервал относительной предельной систематической погрешности $\pm 15\%$, когда контрольные датчики были изначально заполнены не полностью и впоследствии приведены в состояние SFF для анализа.

[0043] ФИГ. 7Е показывает качество измерений бинарной системы компенсации с составной индексной функцией.

[0044] ФИГ. 8А, ФИГ. 8В, ФИГ. 8С и ФИГ. 8D показывают качество системы компенсации при LUF, использующей первичную функцию и иную первую функцию невязки.

[0045] ФИГ. 9А, ФИГ. 9В, ФИГ. 9С и ФИГ. 9D показывают качество системы компенсации при HUF, использующей иную первичную функцию.

[0046] ФИГ. 10А изображает схематическое представление биосенсорной системы с системой управления недостаточным заполнением.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

[0047] Система управления недостаточным заполнением включает в себя систему распознавания недостаточного заполнения, которая определяет, анализировать ли образец в зависимости от изначального состояния заполнения контрольного датчика или ждать добавления дополнительного образца в контрольный датчик, и систему компенсации недостаточного заполнения, которая компенсирует при анализе аналита одну или несколько ошибок, возникающих из-за изначального и более позднего заполнений контрольного датчика. Система распознавания недостаточного заполнения может обнаруживать присутствие образца, определяет, заполнен ли контрольный датчик изначально по существу полностью или не полностью, указывает, когда емкость для образца заполнена не полностью, чтобы дополнительный образец мог быть добавлен в контрольный датчик, и начинает или прекращает анализ образца в зависимости от объема образца. Система распознавания недостаточного заполнения также может определять изначальную степень недостаточного заполнения. После того как система распознавания недостаточного заполнения определяет изначальное состояние заполнения контрольного датчика, система компенсации недостаточного заполнения корректирует анализ исходя из изначального состояния заполнения контрольного датчика, для того чтобы улучшить качество измерений биосенсорной системы для изначально заполненных не полностью контрольных датчиков. Система распознавания недостаточного заполнения также может определить одно или несколько состояний более позднего заполнения, и система компенсации недостаточного заполнения может корректировать анализ исходя из одного или нескольких состояний более позднего заполнения.

[0048] Система распознавания недостаточного заполнения может быть или бинарной в работе, или способной детектировать степени недостаточного заполнения. В случае бинарной системы, система распознавания недостаточного заполнения определяет, что образец присутствует, и что достаточное количество образца присутствует, для того чтобы приступить к анализу с момента изначального заполнения, или что образец присутствует, но что отсутствует достаточное количество образца, для того чтобы приступить к анализу с момента изначального заполнения. Если образца недостаточно для того, чтобы приступить с момента изначального заполнения, тогда такая бинарная система посылает сигнал пользователю добавить дополнительный образец, предпочтительно в течение предварительно определенного периода времени, и затем

дает указание системе приступить к анализу, после того как датчик по существу полностью заполнен. Система управления недостаточным заполнением затем задействует одну из двух систем компенсации недостаточного заполнения в зависимости от того, (1) привело ли изначальное заполнение к по существу полному заполнению (SFF) контрольного датчика, или же (2) было осуществлено более позднее заполнение, для того чтобы достичь SFF контрольного датчика. Могут применяться одно или несколько более поздних заполнений, для того чтобы привести контрольный датчик в состояние SFF.

[0049] В дополнение к бинарному распознаванию недостаточного заполнения система распознавания недостаточного заполнения, способная детектировать степени недостаточного заполнения, может предоставлять систему управления недостаточным заполнением с возможностью задействования одной из по меньшей мере трех систем компенсации недостаточного заполнения исходя из того, обеспечило ли изначальное заполнение (1) по существу полное заполнение (SFF), (2) недостаточное заполнение малым объемом (LUF) или (3) недостаточное заполнение большим объемом (HUF). Таким образом, могут быть задействованы различные системы компенсации в зависимости от различных начальных состояний заполнения. Кроме того, система обнаружения недостаточного заполнения может быть способна определять и задействовать различные системы компенсации в зависимости от того, привело ли первое более позднее заполнение к SFF, или же к SFF привело второе или третье более позднее заполнение. Например, может быть задействована система компенсации, для того чтобы компенсировать условия, когда изначальное заполнение приводит к состоянию LUF, первое более позднее заполнение приводит к состоянию HUF, и второе более позднее заполнение приводит к состоянию SFF.

[0050] После того как система распознавания недостаточного заполнения определяет, что контрольный датчик находится в состоянии SFF, биосенсорная система прикладывает к образцу аналитические тестовые возбуждения. Система компенсации недостаточного заполнения применяет одно или несколько уравнений компенсации в зависимости от изначального и/или более позднего состояния заполнения контрольного датчика. Уравнения компенсации, предпочтительно, содержат индексные функции, извлеченные из промежуточных сигналов аналитических выходных сигналов и из вторичных выходных сигналов, для корректировки корреляции для определения концентраций аналита в образце из аналитического выходного сигнала. Индексные функции, предпочтительно, представляют собой составные индексные функции, и могут быть соединены с одной или несколькими функциями невязки для получения концентрации аналита с компенсацией недостаточного заполнения.

[0051] В биосенсорной системе с системой управления недостаточным заполнением систему распознавания недостаточного заполнения предпочтительно выбирают так, чтобы уменьшить или по существу исключить все необратимые изменения концентрации аналита(ов) в образце до приложения аналитических тестовых возбуждений, которые электрохимически окисляют или восстанавливают измеряемые частицы для определения концентрации аналита в образце. "Необратимые изменения" представляют собой изменение массы, объема, химических или электрических свойств, их комбинации или тому подобного из исходного состояния в другое состояние, которое не может быть отменено или по существу возвращено к исходному состоянию. При анализах, при которых устанавливают корреляцию между скоростью электрохимической окислительно-восстановительной реакции и концентрацией аналита, исходную скорость реакции невозможно получить, если часть аналита необратимо изменена возбуждением,

имеющим относительно большую амплитуду и/или большую длительность импульса. При таких анализах длительность импульса с большей вероятностью изменит концентрацию аналита.

[0052] Системы распознавания недостаточного заполнения, которые определяют состояние заполнения контрольного датчика без необратимого изменения концентрации аналита до приложения возбуждающего сигнала, обычно делятся на два типа: (1) последовательное детектирование заполнения образцом и (2) входные сигналы опроса. Тем не менее, можно применять другие системы распознавания недостаточного заполнения, которые, предпочтительно, не изменяют необратимо концентрацию аналита в образце до приложения возбуждающего сигнала, и которые могут обеспечить уведомление о добавлении дополнительного образца в контрольный датчик.

[0053] Системы обнаружения недостаточного заполнения с применением последовательного детектирования заполнения образцом не осуществляют необратимого окисления, восстановления или какого-либо другого изменения аналита (ов) в образце, если применяются относительно малые длительности импульсов для детектирования электрической связи между последовательно размещенными электродами, когда образец поступает в контрольный датчик. Системы обнаружения недостаточного заполнения с применением входного сигнала опроса используют меньшие длительности импульсов, которые не осуществляют необратимого окисления, восстановления или какого-либо другого изменения аналита(ов) в образце. Импульсы входного сигнала опроса контрастируют с большими амплитудами или большими длительностями импульсов тестовых возбуждений аналитического сигнала, которые необратимо окисляют, восстанавливают или какого-либо иначе изменяют аналит(ы) в образце.

[0054] Систему распознавания недостаточного заполнения обычно выбирают исходя из конструкции электродов контрольного датчика и требуемого уровня компенсации системы управления недостаточным заполнением. Чем сложнее система управления недостаточным заполнением, тем выше качество измерений системы с различными степенями изначального недостаточного заполнения. Контрольный датчик может иметь различные конфигурации, включая конфигурации с множеством электродов и проводников. Контрольный датчик может иметь 2, 3, 4 или больше электродов. Контрольным датчикам с применением входного сигнала опроса для обнаружения недостаточного заполнения обычно необходимо два электрода, тогда как контрольным датчикам с применением последовательного детектирования заполнения образцом обычно необходимо по меньшей мере три последовательных электрода.

[0055] Бинарную систему распознавания недостаточного заполнения для детектирования недостаточного заполнения можно реализовать на контрольном датчике 100, как представлено на ФИГ. 1А. Контрольный датчик 100 образует резервуар 104, содержащий противоэлектрод 106 и рабочий электрод 108, расположенные в резервуаре 104. "Расположенные в" включает в себя частично или полностью в резервуаре, рядом или около резервуара или аналогичные расположения, в которых электроды электрически соединены с образцом, расположенном в резервуаре. Противоэлектрод 106 включает в себя субэлемент 110, который расположен в резервуаре 104 ближе к входному концу относительно рабочего электрода 108. Медиатор может быть помещен на противоэлектрод 106, на рабочий электрод 108, в резервуар 104, на их комбинацию или тому подобным образом. Другие компоненты не были показаны в контрольном датчике 102 для ясности. Противоэлектрод 106 и субэлемент 110 могут иметь разные окислительно-восстановительные потенциалы, как например когда

медиатор помещают на противоэлектрод 106, но не на субэлемент 110, или когда другую медиаторную систему помещают на субэлемент 110.

[0056] Контрольный датчик 100 находится в состоянии SFF, когда контрольный датчик содержит достаточно образца для точного анализа концентрации одного или нескольких аналитов в образце с помощью системы компенсации при изначальном SFF. Объем образца, требуемый для того, чтобы привести контрольный датчик в состояние SFF для точной компенсации при изначальном SFF, можно определить экспериментально, теоретически, комбинацией этих способов или подобным образом. Контрольный датчик 100 может считаться находящимся в состоянии SFF, когда рабочий электрод закрыт образцом. По существу полное заполнение контрольного датчика получают, когда заполнено по меньшей мере 85%, предпочтительно по меньшей мере 90% и, более предпочтительно, по меньшей мере 95% объема резервуара для образца контрольного датчика. Например, контрольный датчик с объемом резервуара, равным 0,5 мкл, может считаться находящимся в состоянии SFF, когда по меньшей мере 0,42 мкл образца присутствует в резервуаре, предпочтительно, когда по меньшей мере 0,45 мкл образца присутствует в резервуаре, и, более предпочтительно, когда по меньшей мере 0,48 мкл образца присутствует в резервуаре. Таким образом, систему распознавания недостаточного заполнения можно сконфигурировать для определения SFF при одном или нескольких из этих объемов заполнения резервуара в зависимости от конструкции и расположения рабочего электрода в резервуаре 104.

[0057] При приложении к контрольному датчику 100 входной сигнал опроса генерирует один или несколько выходных сигналов опроса от образца, которые можно использовать для детектирования того, когда образец присутствует, когда контрольный датчик заполнен не полностью, и когда контрольный датчик находится в состоянии SFF. Когда контрольный датчик находится в состоянии SFF, аналитический тестовый возбуждающий сигнал прикладывают к образцу, и он генерирует один или несколько выходных сигналов, которые можно использовать для определения одной или нескольких концентраций аналита в образце. При заполнении не полностью система обнаружения недостаточного заполнения требует от пользователя добавить больше биологической жидкости в контрольный датчик. Биосенсор может использовать множество пороговых значений для образца, для того чтобы детектировать дополнительный образец в датчике, таких как начальное пороговое значение для образца, для того чтобы детектировать наличие образца в контрольном датчике, и второе пороговое значение или пороговое значение дополнения образца, для того чтобы детектировать, когда больше образца добавлено в контрольный датчик.

[0058] Сигналы опроса содержат регулярную последовательность опроса из одного или нескольких регулярных входных импульсов, за которой следует дополнительная последовательность опроса из одного или нескольких дополнительных входных импульсов. Регулярные входные импульсы по существу одинаковы, но можно использовать разные регулярные входные импульсы. Сигнал опроса по существу представляет собой последовательность импульсов опроса, разделенных релаксациями опроса. Во время импульса опроса электрический сигнал включен. Включение включает в себя периоды времени, когда электрический сигнал присутствует. Во время релаксации опроса электрический сигнал имеет значительно уменьшенную амплитуду по отношению к тому, когда электрический сигнал включен. Уменьшение включает в себя состояние, когда электрический сигнал уменьшен по меньшей мере на порядок величины по отношению к тому, когда электрический сигнал включен. Уменьшение также включает в себя состояние, когда электрический сигнал уменьшен до выключения. Выключение

включает в себя периоды времени, когда электрический сигнал отсутствует. Выключение не включает в себя периоды времени, когда электрический сигнал присутствует, но по существу не имеет амплитуды. Электрический сигнал можно переключать между состояниями включения и выключения посредством соответственно замыкания и размыкания электрической цепи. Электрическую цепь можно размыкать и замыкать механически, электрически или подобным образом. Можно использовать другие механизмы включения/выключения.

[0059] Дополнительная последовательность опроса является частью сигнала опроса. Дополнительная последовательность опроса содержит один или несколько дополнительных входных импульсов. Один или несколько или ни один из дополнительных входных импульсов могут быть по существу такими же, как регулярные входные импульсы. По меньшей мере один дополнительный входной импульс в дополнительной последовательности опроса отличается от регулярных входных импульсов регулярной последовательности опроса. Отличающийся дополнительный входной импульс может быть последним или другим дополнительным входным импульсом в дополнительной последовательности опроса. Отличающиеся дополнительные входные импульсы могут постепенно уменьшаться, постепенно возрастать по отношению к регулярным входным импульсам, или может иметь место комбинация этих вариантов. Постепенное уменьшение включает в себя дополнительные входные импульсы, у которых дополнительные амплитуды уменьшаются с каждым следующим входным импульсом. Постепенное возрастание включает в себя дополнительные входные импульсы, у которых дополнительные амплитуды возрастают с каждым следующим входным импульсом. Дополнительная последовательность опроса может генерировать один или несколько выходных сигналов объема, чувствительных к объему образца. Выходной сигнал объема можно использовать, для того чтобы определять, находится ли образец изначально в состоянии SFF или заполнен не полностью.

[0060] Когда к образцу в биосенсоре приложен сигнал опроса, каждый импульс сигнала опроса, как правило, генерирует соответствующий выходной импульс от образца. Один или несколько выходных импульсов образуют выходной сигнал опроса. Каждый регулярный входной импульс регулярной последовательности опроса генерирует регулярный выходной импульс в выходном сигнале образца. Биосенсор детектирует наличие образца, когда по меньшей мере один из регулярных выходных импульсов достигает порогового значения для образца, и затем прикладывает дополнительную последовательность опроса. Каждый дополнительный входной импульс дополнительной последовательности опроса генерирует дополнительный выходной импульс в выходном сигнале объема. Различные дополнительные входные импульсы генерируют различные дополнительные выходные импульсы, которые могут быть чувствительны к состоянию заполнения контрольного датчика.

[0061] Регулярная и дополнительная последовательности опроса могут иметь длительности импульсов, меньшие, чем приблизительно 500 миллисекунд (мс), и интервалы между импульсами меньшие, чем приблизительно 2 секунды (сек). Последовательности опроса могут иметь длительности входных импульсов, меньшие, чем приблизительно 100 мс, и интервалы между импульсами, меньшие, чем приблизительно 500 мс. Последовательность опроса может иметь длительности входных импульсов в диапазоне от приблизительно 0,5 миллисекунды до приблизительно 75 мс и интервалы между входными импульсами в диапазоне от приблизительно 5 мс до приблизительно 300 мс. Последовательности опроса могут иметь длительности входных

импульсов в диапазоне от приблизительно 1 миллисекунды до приблизительно 50 мс и интервалы между входными импульсами в диапазоне от приблизительно 10 мс до приблизительно 250 мс. Последовательность опроса может иметь длительности входных импульсов, равные приблизительно 5 мс, и интервалы между входными импульсами, равные приблизительно 125 мс. Таким образом, как регулярная, так и дополнительная последовательности опроса могут иметь длительности импульсов и интервалы между импульсами, выбранные из этих или других значений, при условии, что дополнительная последовательность опроса включает в себя дополнительные входные импульсы, которые отличаются длительностью и интервалами между импульсами от регулярных входных импульсов.

[0062] Можно использовать одно или несколько пороговых значений для объема, для того чтобы детектировать, когда контрольный датчик изначально находится в состоянии SFF или заполнен не полностью. Контрольный датчик находится в состоянии SFF, когда отличающийся дополнительный выходной импульс достигает выбранного порогового значения для объема. Контрольный датчик заполнен не полностью и требует больше образца для анализа, когда отличающийся дополнительный выходной импульс не достигает порогового значения для объема. Когда контрольный датчик заполнен не полностью, образец покрывает меньше электродов в контрольном датчике, чем когда контрольный датчик находится в состоянии SFF. Состояния недостаточного заполнения и SFF можно выбирать в зависимости от экспериментальных данных, теоретического анализа, желаемой прецизионности и/или точности объема или анализа, применяемого(ых) медиатора(ов), конфигурации электрода, комбинации вышеуказанного или тому подобного.

[0063] Для того чтобы определить бинарное недостаточное заполнение посредством последовательного детектирования с применением контрольного датчика 100, можно прикладывать потенциал, имеющий относительно малую длительность импульса, такую как 50 миллисекунд или менее, между рабочим электродом 108 и противоэлектродом 106 с электрически присоединенным субэлементом 110. Посредством наблюдения за выходом тока, в то время как образец внесен в резервуар 104 для образца, можно определить, когда образец приводит в контакт рабочий электрод с субэлементом, а затем рабочий электрод с противоэлектродом. Если образцом в контакт приведены только рабочий электрод с субэлементом, биосенсорная система запрашивает добавление дополнительного образца, для того чтобы привести контрольный датчик 100 в состояние SFF. Хотя оно является менее предпочтительным из-за некоторых необратимых изменений концентрации аналита, бинарное недостаточное заполнение также можно определять во время начальной стадии приложения аналитического входного сигнала. Более подробное описание применения аналитического входного сигнала для определения недостаточного заполнения можно найти в патентной публикации США № 2009/0095071, озаглавленной "Underfill Detection System for a Biosensor".

[0064] С системой распознавания недостаточного заполнения с сигналами опроса или с последовательным обнаружением контрольный датчик 100 может работать бинарным образом, когда анализ начинается с начального SFF, или когда биосенсорная система выдает сигнал о дополнительном образце, для того чтобы привести контрольный датчик в состояние SFF после начального заполнения, но до начала анализа. Когда контрольный датчик находится в состоянии SFF, биосенсорная система может прикладывать тестовый возбуждающий сигнал немедленно после периода дополнительного опроса или в другой выбранный момент времени. Система управления

недостаточным заполнением задействует систему компенсации для контрольного датчика, изначально находящегося в состоянии SFF, или для контрольного датчика, изначально заполненного не полностью и впоследствии приведенного в состояние SFF. Поскольку система управления недостаточным заполнением выбирает соответствующую компенсацию недостаточного заполнения исходя из изначального состояния заполнения контрольного датчика, система компенсации недостаточного заполнения также может скорректировать ситуацию, когда аналитический входной сигнал применяют для детектирования недостаточного заполнения, однако в меньшей степени, чем когда изначальное состояние заполнения контрольного датчика определено до приложения аналитического входного сигнала.

[0065] Система распознавания недостаточного заполнения, которая определяет одну или несколько степеней недостаточного заполнения с применением опроса, также может быть реализована на контрольном датчике 100 с ФИГ. 1А. В системе распознавания недостаточного заполнения, которая определяет одну или несколько степеней недостаточного заполнения, используют множество отличающихся дополнительных входных импульсов, для того чтобы определить степень недостаточного заполнения.

[0066] По сравнению с бинарной системой распознавания недостаточного заполнения с применением опроса могут использоваться дополнительные пороговые значения для объема, для того чтобы детектировать, когда контрольный датчик изначально находится в состоянии SFF или имеет диапазон изначально заполненных не полностью объемов. Контрольный датчик находится в состоянии SFF, когда отличающийся дополнительный выходной импульс достигает выбранного порогового значения для объема. Контрольный датчик заполнен не полностью, требует больше образца для анализа, и степень недостаточного заполнения можно определить, когда более чем один отличающийся дополнительный выходной импульс достигает порогового значения для объема или достигает одного порогового значения для объема, но не другого порогового значения для объема.

[0067] Таким образом, в зависимости от того, используется ли бинарная или градуированная система распознавания недостаточного заполнения, могут быть выбраны пороговые значения для объема, для того чтобы различать между многочисленными состояниями заполнения, включая изначальное SFF, изначальное недостаточное заполнение, различные начальные объемы или диапазоны объемов недостаточного заполнения, минимальные и/или максимальные объемы, их комбинацию или тому подобное. Например, если градуированная система распознавания недостаточного заполнения детектирует изначальное недостаточное заполнение, могут быть выбраны пороговые значения для объема, для того чтобы различить изначальные состояния заполнения недостаточного заполнения малым объемом (LUF) от недостаточного заполнения большим объемом (HUF).

[0068] Пороговые значения для объема могут представлять собой предварительно определенные величины пороговых значений, сохраненные в запоминающем устройстве, полученные из справочной таблицы или тому подобные. Предварительно определенные величины пороговых значений могут быть найдены теоретически или из статистического анализа лабораторной работы. Пороговые значения для объема могут представлять собой измеренные или вычисленные величины пороговых значений в зависимости от одного или нескольких из выходных сигналов опроса. Пороговые значения для объема могут быть выбраны для того, чтобы определять, когда изменение в одном или нескольких выходных сигналах чувствительно к состоянию объема.

[0069] Система управления недостаточным заполнением может использовать множество пороговых значений для объема, для того чтобы определять объем образца или степень недостаточного заполнения биосенсора. Когда выходной сигнал объема превышает одно пороговое значение для объема и не превышает другое пороговое значение для объема, этот выходной сигнал объема указывает на то, что объем образца лежит между объемами, соответствующими этим пороговым значениям для объема. Например, если превышено пороговое значение для объема для изначального LUF, но пороговое значение для объема для изначального SFF не превышено, этот выходной сигнал объема указывает на изначальное HUF. Можно использовать больше пороговых значений для объема, для того чтобы обеспечить более точное определение объема.

[0070] Можно использовать повторения в дополнительной последовательности опроса, для того чтобы создать буфер или задержку для медленного заполнения образцом. Тогда как начальный(ые) дополнительный(ые) выходной(ые) импульс(ы) в выходном сигнале объема может (могут) указывать на недостаточное заполнение, последующий или последний дополнительный выходной импульс может указывать на SFF, когда образец по существу завершил заполнение. Повторения в дополнительной последовательности опроса можно использовать с другими критериями, такими как с множеством пороговых значений или без них, для определения объема или диапазона объемов образца.

[0071] Регулярная и дополнительная последовательности опроса будут генерироваться, когда последний низкий выход дополнительного опроса не достигает величины порогового значения для объема. Этот цикл может продолжаться бесконечно, до тех пор пока объем образца не достигнет порогового значения для объема, или в течение выбранного количества последовательностей опроса. В это время в контрольный датчик может быть добавлен дополнительный образец, для того чтобы добиться достижения порогового значения для объема и достижения SFF контрольного датчика.

[0072] Система распознавания недостаточного заполнения, которая определяет степени недостаточного заполнения с применением последовательного детектирования заполнения образцом через последовательные электроды, может быть реализована на контрольном датчике 120 с ФИГ. 1В. В дополнение к электродам контрольного датчика 100 в контрольный датчик 120 добавлены дополнительные, электрически независимые электроды 122 и 124. Расположенный ближе к входному концу электрод 124 может представлять собой электрод, используемый для получения вторичного выходного сигнала, чувствительного к содержанию гематокрита в образце. Расположенный дальше от входного конца электрод 122 можно использовать для того, чтобы детектировать, что образец достиг конца резервуара 104 для образца, и, таким образом, произошло SFF контрольного датчика 120.

[0073] Для определения степеней недостаточного заполнения для контрольного датчика 120 можно последовательно прикладывать импульсы потенциала относительно малой продолжительности к разным парам электродов, для того чтобы определить, какая пара электродов соединена с помощью образца. Например, электроды 124 и 110 можно считать первой парой электродов, электроды 110 и 108 можно считать второй парой электродов, и электроды 108 и 122 можно считать третьей парой электродов. Контакт между гематокритным электродом 124 и субэлементом 110 можно использовать для того, чтобы проверять наличие образца. Если изначальное заполнение приводит к контакту между гематокритным электродом 124 и субэлементом 110, но не между субэлементом 110 и рабочим электродом 108, имеет место изначальное LUF. Если

изначальное заполнение приводит к контакту между рабочим электродом 108 и противозлектродом 106, но не между противозлектродом 106 и дополнительным электродом 122, имеет место изначальное HUF. Если изначальное заполнение приводит к контакту между рабочим электродом 108 и дополнительным электродом 122, имеет место изначальное SFF, и можно приступить к анализу аналита с помощью тестовых возбуждений.

[0074] В дополнение к самому контакту для определения изначального состояния заполнения контрольного датчика 120 можно также использовать время, которое требуется образцу для прохода через каждую последовательную пару электродов.

Например, система управления недостаточным заполнением может определять время, которое требуется образцу для приведения в контакт субэлемента 110 и рабочего электрода 108 после первого контакта гематокритного электрода 124 и субэлемента 110. Если это время оказывается выше порогового значения, контрольный датчик 120 может считаться находящимся в состоянии изначального LUF. Аналогично, система управления недостаточным заполнением может определять время, которое требуется образцу для приведения в контакт рабочего электрода 108 и дополнительного электрода 122 после первого контакта рабочего электрода 108 и субэлемента 110. Если это время оказывается выше порогового значения, контрольный датчик 120 может считаться находящимся в состоянии изначального HUF.

[0075] Пороговое значение для объема или фактор последовательного детектирования, соответствующие LUF, можно выбрать, например, так, чтобы было заполнено приблизительно от 40% до 50% резервуара контрольного датчика. Аналогично, значения, соответствующие HUF, можно выбрать так, чтобы было заполнено приблизительно от 58% до 70% резервуара контрольного датчика. Можно выбрать другие процентные доли заполнения резервуара контрольного датчика, для того чтобы представить LUF, HUF или другие состояния заполнения. Предпочтительно, пороговое значение или факторы последовательного детектирования, соответствующие состоянию LUF, указывают на изначальное недостаточное заполнение, при котором реагенты рабочего электрода по существу не приведены в контакт с помощью образца. Аналогично, пороговое значение или факторы последовательного детектирования, соответствующие состоянию HUF, предпочтительно указывают на изначальное недостаточное заполнение, при котором реагенты по меньшей мере рабочего электрода по существу приведены в контакт с помощью образца.

[0076] Если системой распознавания недостаточного заполнения определено наличие образца, LUF или HUF, система запрашивает дополнительный образец до тех пор, пока не наступит SFF. Затем прикладывают аналитические тестовые возбуждения, для того чтобы определить концентрацию аналита в образце. Значения из аналитических выходных сигналов могут быть связаны с концентрацией аналита посредством уравнения корреляции. Для того чтобы определить концентрацию аналита с компенсацией недостаточного заполнения, система управления недостаточным заполнением задействует систему компенсации недостаточного заполнения, чувствительную к изначальному состоянию заполнения или к изначальному состоянию заполнения в комбинации с любым последующим состоянием заполнения.

[0077] ФИГ. 2А представляет последовательность стробированных амперометрических импульсов, когда тестовый возбуждающий сигнал, приложенный к рабочему электроду и противозлектроду, включает в себя множество импульсов. Значения тока аналитического выходного сигнала, полученные от импульсов, изображены над каждым импульсом. Промежуточные значения тока сигнала

изображены в виде закрашенных кружков. Каждое из значений i является значением тока аналитического выходного сигнала, чувствительным к возбуждающему сигналу. Первое число в подписи значений i обозначает номер импульса, а второе число в подписи обозначает номер выходного сигнала в очередности измерений значений тока.

5 Например, $i_{2,3}$ обозначает третье значение тока, измеренное для второго импульса.

[0078] Индексные функции, как описано ниже в отношении систем компенсации, включают в себя один или несколько индексов. Индексы представляют показатели ошибок и могут включать в себя отношения промежуточных значений тока сигнала, как изображено на ФИГ. 2А. Например, промежуточные значения тока можно
10 сравнивать в пределах отдельного цикла импульс-спад сигнала, для того чтобы получить внутриимпульсные отношения, такие как отношения $R3=i_{3,3}/i_{3,1}$, $R4=i_{4,3}/i_{4,1}$ и тому подобные. В этих внутриимпульсных примерах отношения составляют посредством деления последнего значения тока, записанного от импульса, на первое значение тока, записанное от того же импульса. В другом примере промежуточные значения тока
15 можно сравнивать между отдельными циклами импульс-спад сигнала, как, например, в отношениях $R3/2=i_{3,3}/i_{2,3}$, $R4/3=i_{4,3}/i_{3,3}$ и тому подобных. Это междуимпульсные отношения, в которых значение тока от более позднего по времени импульса делится на значение тока от более раннего по времени импульса.

[0079] Индексные функции также могут включать в себя комбинации отношений, полученных из аналитического выходного сигнала, изображенного на ФИГ. 2А. В одном примере индексная функция может представлять собой линейную функцию, которая включает в себя отношение отношений, такое как $Ratio3/2=R3/R2$, $Ratio4/3=R4/R3$ и тому подобные. В другом примере индексная функция может включать
25 алгебраическую или другую комбинацию индексов. Например, комбинационный индекс Index-1 может быть представлен в виде $Index-1=R4/3-Ratio3/2$. В другом примере комбинационный индекс Index-2 может быть представлен в виде $Index-2=(R4/3)^p-(Ratio3/2)^q$, где p и q независимо представляют собой положительные числа.

[0080] ФИГ. 2В представляет последовательность стробированных
30 амперометрических импульсов, когда тестовый возбуждающий сигнал, приложенный к рабочему электроду и противозлектроду, включает в себя множество импульсов, и когда второй возбуждающий сигнал приложен к дополнительному электроду для генерирования вторичного выходного сигнала, чувствительного к содержанию гематокрита в образце. Возбуждающий сигнал, прикладываемый к дополнительному
35 электроду, прикладывали после окончания аналитического возбуждающего сигнала, но можно было прикладывать его и в другие моменты времени. Значения тока на дополнительном электроде можно использовать, например, в индексной функции, связывающей значения тока, измеренные на дополнительном электроде, с относительным содержанием Hct в образце.

[0081] Хотя в следующих примерах опроса и последующего распознавания недостаточного заполнения использовали стробированный амперометрический аналитический тестовый возбуждающий сигнал, можно было бы использовать другие тестовые возбуждающие сигналы, которые предназначены для требуемых систем компенсации.

45 [0082] На ФИГ. 3А представлен сигнал опроса для бинарной системы распознавания недостаточного заполнения, включающий в себя регулярную последовательность опроса из шести регулярных входных импульсов и дополнительную последовательность опроса из четырех дополнительных входных импульсов. Дополнительная

последовательность опроса включает в себя три одинаковых дополнительных входных импульса, за которыми следует один отличающийся дополнительный входной импульс. Три одинаковых дополнительных входных импульса имеют дополнительные амплитуды, равные приблизительно 400 мВ, тогда как отличающийся дополнительный входной импульс является последним дополнительным входным импульсом и имеет амплитуду, равную приблизительно 100 мВ. Длительности импульсов регулярной и дополнительной последовательностей опроса малы, как, например, не больше чем 50 мс, или не больше чем 20 мс. Длительности регулярных и дополнительных импульсов лежат в диапазоне от приблизительно 1 мс до приблизительно 15 мс или от приблизительно 5 мс до приблизительно 10 мс. Стрелка в обратном направлении иллюстрирует то, что регулярная последовательность опроса и/или дополнительная последовательность опроса могут повторяться, если необходимо, как, например, когда образец отсутствует, контрольный датчик изначально заполнен не полностью, или если другие критерии выполнены или не выполнены. Такой сигнал опроса можно использовать с бинарной системой обнаружения недостаточного заполнения, для того чтобы определять, присутствует ли образец в контрольном датчике, находится ли контрольный датчик изначально в состоянии SFF, или не заполнен ли контрольный датчик изначально не полностью.

[0083] Аналитическая последовательность потенциалов, представленная на ФИГ.

3А, включает в себя два импульса анализа с длительностью возбуждающего импульса, равной приблизительно 1 секунде, и длительностью релаксации, равной приблизительно 0,5 секунды. Первый возбуждающий импульс начинается по существу в конце последнего дополнительного входного импульса в дополнительной последовательности опроса. Существенно большая длительность импульса тестовых возбуждений по отношению к длительности импульсов опроса вызывает необратимое изменение концентрации аналита в образце.

[0084] На ФИГ. 3В сигнал опроса для системы распознавания недостаточного заполнения, способной различать степени недостаточного заполнения, включает в себя регулярную последовательность опроса из шести регулярных входных импульсов и дополнительную последовательность опроса из четырех дополнительных входных импульсов. Дополнительная последовательность опроса включает в себя один одинаковый дополнительный входной импульс, за которым следуют три отличающихся дополнительных входных импульса. Одинаковый дополнительный входной импульс имеет дополнительную амплитуду, равную приблизительно 400 мВ, которая по существу такая же, как регулярные амплитуды регулярных входных импульсов. Отличающиеся дополнительные входные импульсы постепенно уменьшаются или имеют уменьшающиеся дополнительные амплитуды, равные приблизительно 300 мВ, приблизительно 200 мВ и приблизительно 100 мВ, которые отличаются от регулярных амплитуд регулярных входных импульсов. Такой сигнал опроса можно использовать с системой распознавания недостаточного заполнения, способной различать степени недостаточного заполнения, для того чтобы определять, присутствует ли образец в контрольном датчике, находится ли контрольный датчик изначально в состоянии SFF, находится ли контрольный датчик изначально в состоянии LUF, или находится ли контрольный датчик изначально в состоянии HUF. Этот сигнал опроса можно использовать для того, чтобы различать дополнительные степени недостаточного заполнения.

[0085] Выходные сигналы опроса включают в себя выходные сигналы образца и объема. Выходные сигналы образца генерируются в ответ на регулярные

последовательности опроса. Выходные сигналы объема генерируются в ответ на дополнительные последовательности опроса. Ток выходных сигналов образца может лежать в диапазоне от приблизительно 5 нА до приблизительно 800 нА, от приблизительно 50 нА до приблизительно 500 нА, от приблизительно 100 нА до приблизительно 400 нА или от приблизительно 200 нА до приблизительно 300 нА. Ток выходных сигналов объема может лежать в диапазоне от приблизительно 5 нА до приблизительно 800 нА, от приблизительно 50 нА до приблизительно 500 нА, от приблизительно 100 нА до приблизительно 400 нА или от приблизительно 200 нА до приблизительно 300 нА. Могут быть получены другие значения выходного тока в ответ на входные сигналы опроса в зависимости от природы образца и температуры анализа. Предпочтительно, можно выбирать различные величины пороговых значений для различных температурных диапазонов.

[0086] ФИГ. 3С и ФИГ. 3D иллюстрируют регулярную и дополнительную последовательности опроса других входных сигналов опроса и других тестовых возбуждающих сигналов биосенсорных систем с бинарной системой управления недостаточным заполнением. На ФИГ. 3С представленный сигнал опроса включает в себя регулярную последовательность опроса из семи регулярных входных импульсов и дополнительную последовательность опроса из двадцати одного дополнительного входного импульса, тогда как на ФИГ. 3D представленный сигнал опроса включает в себя регулярную последовательность опроса из пятнадцати регулярных входных импульсов и дополнительную последовательность опроса из семи дополнительных входных импульсов. Дополнительные последовательности опроса включают в себя множество повторений (семь изображены на ФИГ. 3С, и три изображены на ФИГ. 3D) дополнительных входных импульсов с двумя более высокими и одной более низкой дополнительными амплитудами. Каждое повторение включает в себя начальный импульс повторения, средний импульс повторения и последний импульс повторения. Начальный и средний импульсы повторения являются одинаковыми дополнительными входными импульсами с амплитудами, равными приблизительно 450 мВ, которая по существу такая же, как регулярная амплитуда регулярных входных импульсов. Последний импульс повторения является отличающимся дополнительным входным импульсом с амплитудой, равной приблизительно 100 мВ, которая отличается от регулярных амплитуд регулярных входных импульсов. Длительности импульсов и длительности релаксации регулярного и дополнительного сигналов опроса по существу одинаковы. Хотя ФИГ. 3С и ФИГ. 3D иллюстрируют регулярные последовательности опроса, за которыми следуют дополнительные последовательности опроса с семью или тремя повторениями соответственно, регулярная последовательность опроса может использоваться после каждого повторения или после множества повторений дополнительной последовательности опроса. На ФИГ. 3С и ФИГ. 3D регулярные последовательности опроса детектируют наличие образца, тогда как дополнительные последовательности опроса детектируют состояние заполнения. Таким образом, количество дополнительных входных импульсов изменяется в зависимости от того, как быстро изначально заполненный не полностью контрольный датчик будет впоследствии заполнен до состояния SFF.

[0087] Аналитическая последовательность потенциалов, представленная на ФИГ. 3С и на ФИГ. 3D, включает в себя семь или восемь аналитических импульсов соответственно, имеющих различные длительности импульсов от приблизительно 0,25 сек до приблизительно 0,5 сек и различные длительности релаксации от приблизительно 0,25 сек до приблизительно 1 сек. Первый аналитический импульс имеет потенциал

аналитического импульса, равный приблизительно 400 мВ. Второй аналитический импульс имеет потенциал аналитического импульса, равный приблизительно 200 мВ. На ФИГ. 3С все аналитические импульсы с третьего по шестой, а на ФИГ. 3D все аналитические импульсы с третьего по седьмой имеют потенциал аналитического импульса, равный приблизительно 250 мВ. На ФИГ. 3С седьмой аналитический импульс, а на ФИГ. 3D восьмой аналитический импульс имеют потенциал аналитического импульса, который изменяется от приблизительно 250 мВ до приблизительно 600 мВ. Первый аналитический импульс начинается по существу в конце последнего дополнительного входного импульса в дополнительной последовательности опроса для обеих фигур.

[0088] В дополнение к распознаванию SFF, недостаточного заполнения и к запрашиванию дополнительного образца система управления недостаточным заполнением компенсирует ошибки в анализе посредством корректировки корреляции для определения концентраций аналита в образце. Предпочтительно, обеспечивается компенсация ошибок, связанных с отклонениями в изначальном и любом последующем заполнении контрольного датчика образцом. Предпочтительно, применяются разные системы компенсации для контрольных датчиков в состоянии изначального или более позднего SFF. Когда система распознавания недостаточного заполнения различает степени изначального недостаточного заполнения, контрольные датчики в состоянии более позднего SFF могут считаться находящимися в состоянии изначального HUF или изначального LUF. Система компенсации определенного изначального состояния заполнения может использовать одно или несколько различных уравнений компенсации и различные значения для каждого уравнения. Предпочтительные системы компенсации недостаточного заполнения включают в себя компенсацию на основе наклона для первичной компенсации, связанной с необязательной компенсацией невязки. При том что данные системы компенсации описаны ниже, также можно использовать другие системы компенсации, для того чтобы предоставить различные компенсации недостаточного заполнения в зависимости от того, находится ли контрольный датчик в состоянии изначального или более позднего SFF. Таким образом, система управления недостаточным заполнением может выбирать из множества систем компенсации в зависимости от определения системой распознавания недостаточного заполнения изначального и всех последующих состояний заполнения.

[0089] Компенсация на основе наклона использует предикторные функции, которые компенсируют ошибки в анализе аналита. Такие ошибки могут приводить к систематической погрешности, тем самым уменьшая точность и/или прецизионность определенных концентраций аналита. ФИГ. 4А графически представляет способ компенсации на основе наклона, подходящий для биосенсорной системы с линейной или приблизительно линейной зависимостью между аналитическими выходными сигналами и концентрацией аналита. Данная фигура показывает зависимость между S_{cal} , S_{hyp} , ΔS , A_{corr} , A_{cal} и ΔA . Линия А соответствует эталонной корреляции, имеющей наклон S_{cal} и связывающей выходной сигнал в форме значений тока от биосенсорной системы с значениями концентрации аналита, полученными для образцов на YSI или другом эталонном приборе. При использовании во время анализа образца биосенсорной системой эталонная корреляция линии А может включать в себя значения тока аналитического выходного сигнала с одной или несколькими ошибками, что может давать неточное и/или неprecизионное значение концентрации аналита. Линия В соответствует корреляции с компенсацией ошибок, имеющей наклон S_{hyp} и связывающей

значения тока, полученные от биосенсорной системы, с значениями концентрации аналита в образце, полученными на эталонном приборе. Корреляцию с компенсацией ошибок подвергли коррекции или модификации, для того чтобы уменьшить или по существу исключить одну или несколько ошибок. ΔS представляет собой отклонение наклона между линиями корреляции S_{cal} и S_{hyp} и может быть представлено как разность или другая математическая операция. ΔA представляет собой разность между некомпенсированной или нескорректированной (A_{cal}) и с компенсацией ошибок или скорректированной (A_{corr}) определенной концентрацией аналита.

[0090] Таким образом, уравнение компенсации на основе наклона, использующее ΔS , может быть представлено следующим образом:

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

где A_{corr} представляет собой компенсированную концентрацию аналита, i представляет собой значение выходного сигнала от биосенсорной системы, Int представляет собой отрезок, отсекаемый на оси координат, из уравнения эталонной корреляции, S_{cal} представляет собой наклон из уравнения эталонной корреляции и ΔS представляет отклонение наклона между S_{cal} и гипотетическим наклоном линии (S_{hyp}) для значения аналитического выходного сигнала, который дает концентрацию аналита в образце без ошибки. Значения Int и S_{cal} для уравнения эталонной корреляции могут быть реализованы в биосенсорной системе в виде таблицы назначения номера программы (PNA), другой справочной таблицы или тому подобной. Можно нормировать член отклонения наклона, получив $\Delta S/S$, и переписать уравнение компенсации следующим образом:

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

Можно использовать другие уравнения компенсации на основе наклона, включающие в себя по меньшей мере одно значение отклонения наклона и аналитический выходной сигнал. Когда уравнения, представленные в настоящей заявке и формуле изобретения, включают в себя знак "=", данный знак применяется для представления эквивалентности, зависимости, прогноза или тому подобного.

[0091] Без компенсации конкретное значение аналитического выходного сигнала даст иную концентрацию аналита в образце из линии эталонной корреляции S_{cal} , чем из линии с компенсацией ошибок S_{hyp} . Значение A_{corr} , полученное из линии с компенсацией ошибок S_{hyp} , дает более точное значение концентрации аналита в образце. Таким образом, уравнения 1 и 1A переводят значение тока, S_{cal} и Int в компенсированное значение концентрации аналита A_{corr} с применением ΔS .

[0092] Если значение ΔS определено экспериментально из образцов и подставлено в уравнения 1 или 1A, систематическая погрешность в определенных концентрациях аналита в этих образцах будет полностью компенсирована. Альтернативно, если ΔS заменено предикторной функцией, тогда способность уравнения компенсации скорректировать систематическую погрешность в определенной концентрации аналита будет зависеть от того, насколько хорошо значение, полученное из предикторной функции, коррелирует с ΔS . Так, например, в уравнение 1 можно подставить вместо ΔS предикторную функцию $f(\text{predictor})$, и уравнение можно переписать следующим образом:

$$A_{corr} = \frac{i - Int}{S_{cal} + \Delta S} = \frac{i - Int}{S_{cal} + f(predictor)} = \frac{i - Int}{S_{cal} + b_1 * f(Index) + b_0} \quad (\text{Уравнение 2}).$$

[0093] При том что предикторная функция $f(predictor)$ может иметь общую форму $b_1 * f(Index) + b_0$, можно использовать другие значения или индексы в комбинации с индексной функцией $f(Index)$ для получения $f(predictor)$. Например, для получения предикторной функции можно использовать индексную функцию $f(Index)$ как s , так и без одного или обоих значений из b_1 (представляет наклон) и b_0 (представляет отрезок, отсекаемый на оси координат). Таким образом, когда $b_1=1$, и $b_0=0$, $f(predictor)=f(index)$.

Также можно комбинировать множество индексных функций, для того чтобы получить $f(predictor)$ и, таким образом, скорректированную концентрацию аналита в образце. Предикторная или индексная функция будет лучше корректировать ошибку в анализе в том случае, когда эта функция обладает большей корреляцией с отклонением наклона.

[0094] Предикторные функции включают в себя по меньшей мере одну индексную функцию, и одна или несколько из индексных функций могут быть составными. Индексная функция чувствительна по меньшей мере к одному показателю ошибок. Показателями ошибок могут быть любые значения, чувствительные к одной или нескольким ошибкам в выходном сигнале. Значения показателя ошибок могут быть определены до, во время или после анализа. Показателем ошибок могут быть значения из анализа аналита, такие как промежуточные сигналы из аналитического выходного сигнала; или из вторичных выходных сигналов, независимых от аналитического выходного сигнала, как например из токов или напряжений термопары, токов или напряжений дополнительного электрода и тому подобного. Таким образом, показатели ошибок могут быть извлечены прямо или косвенно из выходного сигнала анализа и/или получены независимо от аналитического выходного сигнала. Могут быть определены другие показатели ошибок из тех или других аналитических или вторичных выходных сигналов. Любой показатель ошибок можно использовать для того, чтобы сформировать член или члены, которые составляют индексную функцию, такую как описанные в международной публикации № WO2009/108239 от 6 декабря 2008 года, озаглавленной "Slope-Based Compensation", и тому подобные. Более подробное изложение коррекции ошибок с применением значений индексной функции и отклонения наклона также можно найти в данной публикации.

[0095] Вычисленное значение генерируется из индексной функции, которая коррелирует с показателем ошибок, таким как гематокрит или температура, и представляет влияние этого показателя ошибок на систематическую погрешность. Индексные функции могут быть определены экспериментально в виде уравнения регрессии или другого уравнения зависимости между отклонением от эталонного наклона и показателем ошибок. Таким образом, индексная функция представляет влияние показателя ошибок на отклонение наклона, нормированное отклонение наклона или относительную систематическую погрешность. При нормировании отклонение наклона, индексную функцию или другой показатель корректируют (умножают, делят или тому подобное) с помощью переменной, для того чтобы уменьшить статистический эффект изменений показателя, улучшить дифференциацию отклонений показателя, стандартизировать измерения показателя, для комбинации вышеуказанного или тому подобного. Индексные функции, в дополнение к уравнениям эталонной корреляции, могут быть предварительно определены и сохранены в биосенсорной системе.

[0096] Индексная функция является составной, когда эта индексная функция включает в себя по меньшей мере два члена, причем каждый модифицирован с помощью весовых

коэффициентов. Таким образом, весовые коэффициенты составных индексных функций обеспечивают возможность принимать во внимание относительную значимость множества показателей ошибок в зависимости от количества ошибок, которое каждый показатель ошибок вносит в определенную концентрацию аналита. Комбинация предпочтительно представляет собой линейную комбинацию, но можно использовать другие способы комбинирования, которые предусматривают весовые коэффициенты для членов. Каждый член может включать в себя один или несколько показателей ошибок. Более подробное изложение применения предикторных и составных индексных функций для анализа аналита можно найти в международной заявке № PCT/US2009/067150, поданной 8 декабря 2009 года, озаглавленной "Complex Index Functions".

[0097] Пример составной индексной функции представлен ниже:

$$f(\text{CIndex}) = a_1 + (a_2)(\text{Hct}) + (a_3)(\text{R4/3}) + (a_4)(\text{R5/4}) + (a_5)(\text{R6/5}) + (a_6)(\text{R6/4}) + (a_7)(\text{Hct})(\text{G}_{\text{raw}}) + (a_8)(\text{R4/3})(\text{G}_{\text{raw}}) + (a_9)(\text{R5/3})(\text{G}_{\text{raw}}) + (a_{10})(\text{R6/5})(\text{G}_{\text{raw}}) + (a_{11})(\text{R6/4})(\text{G}_{\text{raw}}) + (a_{12})(\text{Temp})(\text{Hct}) + (a_{13})(\text{Temp})(\text{R5/3}) + (a_{14})(\text{Temp})(\text{R6/5}) + (a_{15})(\text{Hct})(\text{R5/4}) + (a_{16})(\text{Hct})(\text{R6/5}) + (a_{17})(\text{Hct})(\text{R6/4}) + \dots,$$

(уравнение 3),

где a_1 является константой, a_2 - a_{17} независимо представляют собой весовые коэффициенты, G_{raw} представляет собой определенную концентрацию аналита в образце без компенсации, Temp представляет собой температуру и Hct представляет собой ток от дополнительного электрода. За каждым из весовых коэффициентов (a_2 - a_{17}) следует соответствующий член.

[0098] По меньшей мере три основных типа членов присутствуют в данной составной индексной функции: (1) индексы в виде отдельных отношений, полученные из аналитического выходного сигнала, такие как R3/2 и R4/3, (2) члены, соответствующие взаимодействию между индексами в виде отношений, полученными из аналитического выходного сигнала, и температурой, током Hct и/или G_{raw} , такие как (Temp)(R5/3) и (R4/3)(G_{raw}), и (3) температура, Hct или G_{raw} . Данные члены могут включать в себя значения, отличные от показателей ошибок, включая G_{raw} . Составная индексная функция генерирует значение составного индекса, когда члены заменяют на соответствующие значения. Можно провести статистическую обработку множества членов, для того чтобы определить одну или несколько констант и весовых коэффициентов. Для осуществления статистической обработки можно использовать статистический пакет программного обеспечения, в том числе MINITAB (MINTAB, INC., State College, PA).

[0099] Члены для включения в составную индексную функцию можно выбирать с применением одного или нескольких математических методов для определения значений исключения для каждого потенциального члена. Затем применяют один или несколько тестов на исключение к значениям исключения для идентификации членов, которые следует исключить из составной индексной функции. Например, можно использовать р-значения в качестве части теста на исключение. Константу a_1 можно определять с помощью регрессии или другого математического метода. Хотя в составной индексной функции показана одна константа, константа не является обязательной, их можно использовать больше одной, и она может быть равна 0. Таким образом, одна или несколько констант могут быть включены или не включены в составную индексную функцию. Одну или несколько констант также можно объединять с составной индексной функцией при образовании предикторной функции, как, например, константу b_0 , как

описано далее.

[00100] Составная индексная функция включает в себя по меньшей мере два члена, которые модифицированы с помощью весовых коэффициентов. Весовые коэффициенты представляют собой числовые значения, отличные от единицы или нуля.

5 Предпочтительно, каждый член, включающий в себя показатель ошибок, модифицирован с помощью весового коэффициента. Более предпочтительно, каждый непостоянный член составной индексной функции модифицирован с помощью весового коэффициента. Весовые коэффициенты могут иметь положительные или отрицательные значения. Весовые коэффициенты можно определять посредством статистической
10 обработки экспериментальных данных, полученных из комбинации множества концентраций аналита, различных уровней гематокрита, различных температур и тому подобного.

[00101] Данный основанный на наклоне и другие способы компенсации могут быть связаны с компенсацией невязки, для того чтобы еще улучшить качество измерений
15 биосенсорной системы. Посредством фокусирования внимания на невязках и нахождения функций невязки, связанных с невязками, можно уменьшить общую ошибку анализа. Ошибки в биосенсорной системе могут происходить из множества источников или причин ошибок, возникающих из различных процессов/режимов, которые частично или полностью независимы. При компенсировании первичных ошибок, таких как
20 температура и гематокрит, с помощью первичной функции компенсации для удаления по меньшей мере 50% от общей ошибки, можно определять оставшиеся невязки, и можно определять функцию невязки, связанную с данными невязками. Более подробное обсуждение компенсации невязок можно найти в международной заявке № PCT/US2011/029318, поданной 22 марта 2011 года, озаглавленной "Residual Compensation Including
25 Underfill Error".

[00102] Компенсация невязки может по существу компенсировать общую ошибку анализа, если ошибки не станут случайными. Случайными ошибками являются ошибки, которые не связаны с каким-либо источником ошибок и не описываются функцией
30 невязки на уровне, который можно считать статистически значимым. Компенсация с помощью первичной функции и функции невязки в комбинации может улучшить качество измерений биосенсорной системы более чем одним способом. Например, объединенные первичная компенсация и компенсация невязки могут улучшить качество измерений биосенсорной системы в отношении, например, относительной предельной систематической погрешности или стандартного отклонения относительной
35 систематической погрешности.

[00103] Компенсация невязок может принести наибольшую пользу в случае образцов, анализируемых самими пользователями во время "самотестирования". Компенсация невязок может также принести пользу в случае образцов, анализируемых медицинским работником (НСР). Не ограничивая себя никакой конкретной теорией, можно полагать,
40 что ошибки самотестирования могут происходить от различных режимов или процессов, которые по существу независимы от ошибок контролируемых внешних условий или НСР-тестирования.

[00104] ФИГ. 4В представляет способ компенсации ошибок, включающий в себя функцию преобразования 410, первичную компенсацию и компенсацию невязки. Выход
45 функции преобразования 410, включающий в себя общую ошибку 415, компенсируется с помощью первичной компенсации в форме первичной функции 420. Оставшиеся невязки 425 компенсируются с помощью компенсации невязки в форме по меньшей мере первой функции невязки 430. Общая ошибка 415 включает в себя первичную

ошибку и невязку. Общая ошибка 415 также может включать в себя случайную и/или другие типы ошибок. Функция преобразования 410, первичная функция 420 и первая функция невязки 430 могут быть реализованы в виде трех отдельных математических уравнений, одного математического уравнения или иным образом. Например, функция преобразования 410 может быть реализована в виде первого математического уравнения, а первичная функция 420 и первая функция невязки 430 могут быть объединены и реализованы в виде второго математического уравнения.

[00105] На ФИГ. 4В нескорректированные выходные значения 405 могут представлять собой выходные токи, чувствительные к амперометрическим, вольтамперометрическим, кулонометрическим или другим входным сигналам, генерирующим выходной сигнал, имеющий токовый компонент. Выходной сигнал чувствителен к измеряемым частицам в образце. Измеряемыми частицами может являться представляющий интерес аналит или медиатор, концентрация которого в образце чувствительна к концентрации представляющего интерес аналита.

[00106] Функция преобразования 410 предпочтительно представляет собой корреляционную зависимость между нескорректированными выходными значениями 405, генерируемыми от образца в ответ на входной сигнал от измерительного устройства, и одной или несколькими эталонными концентрациями аналита, определенными при известных физических характеристиках и относящихся к внешним условиям аспектах образца. Например, образец может представлять собой образец цельной крови, имеющий известное содержание гематокрита, составляющее 42%, когда анализ осуществляют при известной постоянной температуре, равной 25°C. Корреляционную зависимость между известными концентрациями аналита в образце и нескорректированными значениями выходного сигнала можно представлять графически, математически, комбинацией вышеуказанного или тому подобным образом. Корреляционные зависимости можно представлять с помощью таблицы номеров программ (PNA), другой справочной таблицы или тому подобной, которая предварительно определена и хранится в измерительном устройстве.

[00107] Первичная функция 420, обеспечивающая первичную компенсацию, может включать в себя функцию на основе наклона, составную индексную функцию или другую функцию компенсации, направленную на уменьшение ошибок, таких как от температуры и гематокрита, в анализе. Например, наблюдаемую общую ошибку биосенсорной системы, включающей в себя измерительное устройство и контрольный датчик, можно выразить в терминах $\Delta S/S$ (нормированного отклонения наклона) или $\Delta G/G$ (относительные ошибки глюкозы). Первичная функция 420 может компенсировать по меньшей мере 50% и, предпочтительно, по меньшей мере 60% от общей ошибки 415. Можно считать, что ошибка анализа, остающаяся в концентрации аналита, не компенсированная первичной функцией, возникает из-за условий эксплуатации, производственных отклонений и/или случайных ошибок. Поскольку первичная функция 420 является функцией, она может быть представлена математически, как, например, с помощью уравнения, или справочной таблицей, которая предварительно определена и хранится в измерительном устройстве. Функцию преобразования 410 можно математически объединить с первичной функцией 420, получив систему уравнений или сводную справочную таблицу. Подходящие методы первичной компенсации ранее описаны и могут включать дополнительные подробности, содержащиеся, например, в международной публикации № WO 2009/108239, озаглавленной "Slope-Based Compensation", и международной заявке № PCT/US 2009/067150, озаглавленной "Complex Index Functions". Можно использовать другие первичные функции.

[00108] Когда образец представляет собой цельную кровь, а аналит представляет собой глюкозу, компенсация, обеспечиваемая первичной функцией 420, может быть по существу ограничена компенсацией ошибок анализа, возникающих из-за температуры и гематокрита. Таким образом, посредством описания биосенсорной системы в

5 отношении изменения температуры и гематокрита можно компенсировать эффекты от температуры и гематокрита с помощью первичной функции 420. Другие источники ошибок, независимые от температуры и гематокрита, такие как условия эксплуатации системы, предпочтительно не описаны и, следовательно, не включены в первичную функцию 420.

10 [00109] Первая функция невязки 430, обеспечивающая по меньшей мере часть компенсации невязки, применяется в дополнение к компенсированию первичных ошибок с помощью первичной функции 420. Невязки от источников ошибок, отличных от температуры и гематокрита, можно идентифицировать и найти их корреляции с одной или несколькими индексными функциями. Разница в ошибке между анализами,

15 осуществленными в контролируемых внешних условиях или с помощью НСР, и самотестированием пользователем может быть выражена в общем виде с помощью формулы: невязки = все наблюдаемые неслучайные ошибки - значения первичной функции. Таким образом, невязку можно представить себе как неслучайную ошибку и ошибку производственных отклонений минус ошибка, которую планировали

20 компенсировать посредством первичной компенсации, как, например, с помощью первичной функции.

[00110] В наблюдаемых невязках по существу отсутствуют ошибки, удаленные из общей ошибки значениями первичной функции 420. Общая ошибка включает в себя ошибки из по существу различных источников и/или тестовых случаев, таких как ошибка

25 температуры и гематокрита, определенная в контролируемых внешних условиях (по существу описываемая первичной функцией), в отличие от ошибок условий эксплуатации, возникающих вне контролируемых внешних условий (по существу описываемых функцией невязки), и производственных отклонений. Первая функция невязки 430 может компенсировать по меньшей мере 5%, предпочтительно по меньшей мере 10%, и, более

30 предпочтительно, по меньшей мере 20% от общей ошибки 415. Вместе первичная функция 420 и первая функция невязки 430 могут компенсировать по меньшей мере 60%, и, предпочтительно, по меньшей мере 70% от общей ошибки 415.

[00111] Невязки, остающиеся после применения первой функции невязки 430, можно еще уменьшить, если применить вторую функцию невязки. Хотя ошибки, описываемые

35 второй функцией невязки, могут иметь место как в контролируемых внешних условиях, так и в неконтролируемых внешних условиях, данные ошибки, предпочтительно, являются неслучайными ошибками, остающимися после первичной компенсации, и/или ошибками, остающимися после первичной компенсации и компенсации с помощью первой функции невязки. Например, вторую функцию невязки можно выбрать, для

40 того чтобы компенсировать ошибки, возникающие при чрезвычайных уровнях температуры и/или гематокрита в образце, таких как 5°C и 70% Hct. Таким образом, вторую функцию невязки можно выбрать, для того чтобы компенсировать ошибки вне диапазона нормальных условий для первичной функции или первичной функции и первой функции невязки. Вторую функцию невязки также можно выбрать, для того

45 чтобы компенсировать систематические недостатки компенсации, обеспечиваемой первичной функцией или первичной функцией и первой функцией невязки.

Дополнительную информацию, относящуюся ко вторым функциям невязки, можно найти в международной заявке № PCT/US 2011/029318, озаглавленной "Residual

Compensation Including Underfill Error".

[00112] В дополнение к первичной компенсации и по меньшей мере одной компенсации невязки способ компенсации ошибок, представленный на ФИГ. 4В, может включать в себя возможность коррекции компенсации, обеспечиваемой первичной компенсацией, в зависимости от компенсации, обеспечиваемой компенсацией невязки. Компенсация невязки также может включать в себя возможность коррекции компенсации, обеспечиваемой первой и второй функциями невязки, когда применяется более чем одна функция невязки. Компенсация ошибок, обеспечиваемая первичной компенсацией, может подвергаться коррекции в зависимости от компенсации, обеспечиваемой компенсацией невязки, потому что функция или функции, образующие компенсацию невязки, могут быть взяты от предварительно определенных значений, сохраненных в измерительном устройстве в виде базы данных или как-либо иначе для ограниченного диапазона температуры и/или гематокрита, тогда как первичная функция может быть определена на всем диапазоне температур и значений гематокрита. Таким образом, первичная функция может быть определена от входных значений, полученных во время анализа образца, тогда как конечное количество функций невязки может быть предварительно определено и сохранено в измерительном устройстве. Компенсация ошибок, обеспечиваемая первичной компенсацией, также может подвергаться коррекции в зависимости от компенсации, обеспечиваемой компенсацией невязки, поскольку может иметь место определенное перекрытие между ошибкой, описанной первичной функцией и одной или несколькими функциями невязки. Могут иметь место другие причины для коррекции компенсации ошибок, обеспечиваемой первичной компенсацией, в зависимости от компенсации, обеспечиваемой компенсацией невязки.

[00113] В общем виде компенсацию, при которой компенсация ошибок, обеспечиваемая первичной компенсацией, подвергается коррекции в зависимости от компенсации, обеспечиваемой компенсацией невязки, можно выразить как: первичная функция + WC*функция невязки, где WC представляет собой весовой коэффициент невязки. Весовой коэффициент невязки WC может быть выбран как функция температуры и/или гематокрита для различных вкладов в компенсацию от функции невязки. Аналогично, компенсация, включающая в себя одну или несколько функций невязки, где каждая функция невязки модифицирована с помощью весового коэффициента невязки, может принимать следующий общий вид:

[00114] Компенсированная концентрация аналита = ток $nA / (\text{Slope}_{\text{Cal}} * (1 + \text{первичная функция} + \text{WC1} * \text{residual1} + \text{WC2} * \text{residual2} \dots))$, (уравнение 4),

[00115] или с применением альтернативного общего вида невязки:

[00116] Компенсированная концентрация аналита = ток $nA / (\text{Slope}_{\text{Cal}} * (1 + \text{первичная функция}) * (1 + \text{WC1} * \text{residual1}) * (1 + \text{WC2} * \text{residual2}) \dots)$, (уравнение 5),

где WC1 и WC2 представляют собой весовые коэффициенты невязки, имеющие значения между 0 и 1 и позволяющие уменьшить или исключить влияние функции невязки, когда условия не соответствуют тем, которые использовались, для того чтобы разработать данную функцию невязки. Residual1 представляет собой первый уровень компенсации невязки после первичной функции компенсации, а Residual2 представляет собой следующий уровень компенсации невязки, но может быть недоступен, если не обнаружен источник ошибки/индексная функция. Residual1 и Residual2, предпочтительно, не зависят друг от друга и от первичной функции.

[00117] Весовые коэффициенты для первичной компенсации, зависящей от компенсации невязки, и/или для одной или нескольких функций невязки могут быть предварительно определены и сохранены в измерительном устройстве в форме таблицы

или другими средствами. Например, значения WC1 и WC2 можно привести в двухмерной таблице как функцию температуры и гематокрита. Таким образом можно структурировать таблицу весовых коэффициентов, для того чтобы улучшить качество измерений биосенсорной системы посредством уменьшения влияния функции или функций невязки на определенную концентрацию аналита, когда содержание гематокрита в образце и температура, при которой осуществляют анализ, относительно близки к условиям, при которых были получены данные, которые применяли, для того чтобы определить функцию преобразования 410.

[00118] ФИГ. 5А представляет способ анализа 500 для определения концентрации аналита в образце с применением бинарной системы управления недостаточным заполнением. В блоке 502 активируют биосенсорную систему. В блоке 504 биосенсорная система прикладывает регулярную последовательность опроса сигнала опроса к образцу. В блоке 506 биосенсорная система детектирует наличие образца в контрольном датчике. В блоке 508 биосенсорная система прикладывает дополнительную последовательность опроса сигнала опроса к образцу. В блоке 510 система распознавания недостаточного заполнения детектирует, находится ли контрольный датчик в состоянии изначального SFF. Если да, система управления недостаточным заполнением переходит к блоку 514, если нет, система управления недостаточным заполнением переходит к блоку 512. В блоке 512 биосенсорная система запрашивает дополнительный образец и возвращается к блоку 510, для того чтобы детектировать, находится ли контрольный датчик в состоянии SFF. Хотя это не показано, если контрольный датчик остается заполненным не полностью, блок 512 может быть повторен. В блоке 514 биосенсор прикладывает тестовый возбуждающий сигнал к образцу. В блоке 516 биосенсор измеряет выходной сигнал в ответ на окислительно-восстановительную реакцию измеряемых частиц в образце. В блоке 518 определяется скорректированная на недостаточное заполнение концентрация аналита в образце из уравнения компенсации при изначальном или более позднем SFF и выходного сигнала. В блоке 520 концентрация аналита может быть отображена, сохранена для будущего использования и/или использована для дополнительных вычислений.

[00119] В блоке 502 ФИГ. 5А активируют биосенсорную систему. Систему можно активировать с помощью переключателя или кнопки питания, сенсорного устройства, которое определяет, когда пользователь прикасается к измерительному устройству или держит его, другого устройства, которое определяет, когда контрольный датчик помещен внутрь измерительного устройства, или тому подобного. После активации биосенсор по существу готов к приему образца и определению концентрации одного или нескольких аналитов в образце.

[00120] В блоке 504 ФИГ. 5А биосенсор прикладывает регулярную последовательность опроса сигнала опроса к образцу. В сигнале опроса могут присутствовать одна или несколько регулярных последовательностей опроса. ФИГ. 3А и ФИГ. 3С показывают регулярные последовательности опроса сигнала опроса для бинарной системы управления недостаточным заполнением. Можно использовать другие регулярные последовательности опроса и сигналы опроса.

[00121] В блоке 506 ФИГ. 5А биосенсор детектирует, когда образец биологической жидкости доступен для анализа в контрольном датчике. Когда образец отсутствует, биосенсор продолжает период регулярного опроса, циклически повторяет один или несколько периодов регулярного опроса, начинает или повторно начинает период регулярного опроса, отключает биосенсор, входит в режим ожидания, осуществляет комбинацию вышеуказанного или тому подобное. Биосенсор детектирует наличие

образца, когда по меньшей мере один из регулярных выходных импульсов достигает порогового значения для образца, и тогда прикладывает дополнительную последовательность опроса. Биосенсор может отображать выходные сигналы от образца на дисплее и/или может сохранять выходные сигналы от образца в запоминающем устройстве.

[00122] В блоке 508 ФИГ. 5А биосенсор прикладывает дополнительную последовательность опроса сигнала опроса к образцу. Биосенсор может прикладывать дополнительную последовательность опроса немедленно в конце регулярной последовательности опроса, после переходного периода или в другой выбранный момент времени. Немедленно включает в себя маленькое или отсутствующее время перехода от регулярной последовательности опроса к дополнительной последовательности опроса. В сигнале опроса может быть одна или несколько дополнительных последовательностей опроса. ФИГ. 3А и ФИГ. 3С показывают дополнительные последовательности опроса сигнала опроса, подходящие для использования с бинарной системой управления недостаточным заполнением. Можно использовать другие дополнительные последовательности опроса и сигналы опроса.

[00123] В блоке 510 ФИГ. 5А биосенсорная система детектирует, находится ли контрольный датчик в состоянии SFF. Если контрольный датчик не находится в состоянии SFF, анализ продолжается в блоке 512. Если контрольный датчик находится в состоянии SFF, анализ продолжается в блоке 514. Как обсуждалось ранее, можно использовать одну или несколько величин порогового значения, для того чтобы определить, находится ли контрольный датчик изначально в состоянии SFF. Также можно использовать значения, отличные от пороговых значений выходного сигнала опроса.

[00124] В блоке 512 ФИГ. 5А биосенсорная система запрашивает добавление дополнительного образца. Биосенсор генерирует один или несколько сигналов ошибки или других индикаторов для пользователя. Индикаторы на измерительном устройстве или где-либо в другом месте могут указывать пользователю, что объем образца недостаточно велик, например, с помощью пиктограммы, мигающего света, светоизлучающего диода, звука, текстового сообщения или тому подобного. Индикаторы также могут указывать, что объем образца недостаточно велик, биосенсору, который может осуществлять некоторую функцию или действие, чувствительное к недостаточному объему образца, такое как прекращение анализа, повторный запуск сигнала опроса, отключение биосенсора или тому подобное. Биосенсорная система может генерировать один или несколько индикаторов немедленно после детектирования и/или перед анализом аналита. Один или несколько индикаторов могут быть видимы на устройстве отображения и/или сохранены в запоминающем устройстве.

[00125] В блоке 514 ФИГ. 5А биосенсорная система прикладывает аналитический тестовый возбуждающий сигнал для анализа измеряемых частиц в образце. Биосенсор прикладывает тестовый возбуждающий сигнал к образцу. Тестовый возбуждающий сигнал может быть приложен немедленно после дополнительной последовательности опроса сигнала опроса. Тестовый возбуждающий сигнал может быть приложен в течение выбранного периода времени после дополнительной последовательности опроса сигнала опроса. Тестовый возбуждающий сигнал может представлять собой стробированный амперометрический возбуждающий сигнал или другой возбуждающий сигнал.

[00126] В блоке 516 ФИГ. 5А биосенсорная система измеряет аналитический выходной сигнал в ответ на окислительно-восстановительную реакцию измеряемых частиц,

чувствительную к концентрации аналита в образце. Образец генерирует один или несколько аналитических выходных сигналов в ответ на тестовый возбуждающий сигнал. Биосенсор может измерять выходной сигнал непрерывно или периодически.

Например, биосенсор может измерять выходной сигнал периодически во время импульсов стробированного амперометрического возбуждающего сигнала, что приводит к множеству значений тока, записанных во время каждого импульса. Система может отображать выходной сигнал на дисплее и/или может сохранять выходной сигнал или части выходного сигнала в запоминающем устройстве.

[00127] В блоке 518 ФИГ. 5А биосенсорная система выбирает систему компенсации в зависимости от того, находится ли контрольный датчик в состоянии изначального SFF или более позднего SFF. Система компенсации выбирается в зависимости от по меньшей мере одного параметра, связанного с сигналом опроса. Параметры, связанные с сигналом опроса, могут включать время регулярной последовательности опроса, время дополнительной последовательности опроса, значение тока или напряжения регулярного выходного сигнала опроса, значение тока или напряжения дополнительного выходного сигнала опроса и тому подобное. Биосенсорная система сопоставляет выходные сигналы, чувствительные к концентрации аналита в образце, с концентрацией аналита в образце и осуществляет компенсацию в зависимости от изначального состояния заполнения контрольного датчика.

[00128] Хотя бинарная система управления недостаточным заполнением способа анализа 500 с ФИГ. 5А использует распознавание недостаточного заполнения с помощью опроса, этот способ 500 можно аналогичным образом реализовать с системой распознавания недостаточного заполнения с последовательным детектированием, как описано ранее. Вместо приложения последовательности опроса в блоке 504 между электродами будет приложено напряжение с относительно малой длительностью импульса, и измерены выходные токи. Таким образом, последовательности опроса блоков 504 и 508 будут заменены напряжениями с относительно малой длительностью импульса, приложенными между последовательными электродами, и будут измерены токи, для того чтобы определить, какая из пар электродов контактирует с образцом, и, необязательно, время, требующееся образцу для прохода через последовательные электроды. В блоке 506 наличие образца будет детектироваться, когда выходные токи покажут, что образец привел в контакт субэлемент противоэлектрода и рабочий электрод. Если в блоке 510 было детектировано наличие образца, но не было детектировано достаточного контакта образца с рабочим электродом и противоэлектродом, то способ перейдет к блоку 512 и запросит дополнительный образец. Если в блоке 510 детектирован достаточный контакт образца с рабочим электродом и противоэлектродом, то способ перейдет к блоку 514, поскольку контрольный датчик находится в состоянии изначального SFF. Другие части способа анализа 500 будут осуществляться аналогично способу с опросом.

[00129] ФИГ. 6А представляет способ анализа 600 для определения концентрации аналита в образце с применением системы управления недостаточным заполнением, которая определяет степень изначального недостаточного заполнения. Способ 600 использует опрос, для того чтобы распознать степень изначального недостаточного заполнения. В блоке биосенсор 602 активируют. В блоке 604 биосенсорная система прикладывает регулярную последовательность опроса сигнала опроса к образцу. В блоке 606 биосенсорная система детектирует наличие образца в контрольном датчике. В блоке 608 биосенсорная система прикладывает дополнительную последовательность опроса сигнала опроса, обладающую способностью распознавать объемы

недостаточного заполнения, к образцу. В блоке 610 система распознавания недостаточного заполнения детектирует, находится ли контрольный датчик в состоянии изначального SFF, изначального HUF или изначального LUF. Если в состоянии изначального SFF, система управления недостаточным заполнением переходит к блоку 614, если в состоянии изначального HUF или LUF, система управления недостаточным заполнением переходит к блоку 612. В блоке 612 биосенсорная система запрашивает дополнительный образец и возвращается к блоку 610, для того чтобы детектировать, находится ли контрольный датчик в состоянии SFF. Хотя это не показано, если контрольный датчик остается заполненным не полностью, блок 612 может быть повторен. В блоке 614 биосенсор прикладывает аналитический тестовый возбуждающий сигнал к образцу. В блоке 616 биосенсор измеряет выходной сигнал в ответ на окислительно-восстановительную реакцию измеряемых частиц в образце. В блоке 618 определяется компенсированная концентрация аналита в образце из уравнения компенсации при изначальном SFF, уравнения компенсации при изначальном HUF или уравнения компенсации при изначальном LUF и выходного сигнала. В блоке 620 концентрация аналита может быть отображена, сохранена для будущего использования и/или использована для дополнительных вычислений.

[00130] На ФИГ. 6А активация биосенсора 602, приложение сигнала опроса 604, детектирование образца 606, приложение дополнительной последовательности опроса 608, запрос дополнительного образца 612 и отображение, сохранение и/или дальнейшая обработка концентрации аналита 620 могут быть реализованы аналогично их аналогам на ФИГ. 5А. Как описано ранее, дополнительная последовательность опроса позволяет достигать более чем одного порогового значения для объема.

[00131] В блоке 610 ФИГ. 6А биосенсорная система определяет, находится ли контрольный датчик изначальное в состоянии SFF, HUF или LUF. Можно использовать различные величины пороговых значений, для того чтобы различить между состояниями изначального SFF, HUF и LUF. Например, когда выход дополнительной последовательности опроса достигает первой величины порогового значения, контрольный датчик считают изначальное находящимся в состоянии LUF. Если выход дополнительной последовательности опроса достигает второй величины порогового значения, контрольный датчик считают изначальное находящимся в состоянии HUF. Если выход дополнительной последовательности опроса достигает третьей величины порогового значения, контрольный датчик считают изначальное находящимся в состоянии SFF. Первая, вторая и третья величины пороговых значений чувствительны к состоянию заполнения контрольного датчика. Например, пороговое значение для LUF может достигаться, когда заполнено от 40% до 50% объема контрольного датчика, а пороговое значение для HUF достигается, когда заполнено от 58% до 70% объема контрольного датчика. Также можно использовать значения, отличные от пороговых значений, из выходного сигнала опроса, для того чтобы определять изначальное состояние заполнения контрольного датчика. Можно выбирать другие процентные доли заполнения контрольного датчика, соответствующие состояниям изначального заполнения LUF, HUF и SFF.

[00132] В блоке 618 ФИГ. 6А биосенсорная система выбирает систему компенсации в зависимости от того, находится ли контрольный датчик в состоянии изначального SFF, или впоследствии заполнен до состояния SFF после изначального состояния HUF или LUF. Система компенсации выбирается системой распознавания недостаточного заполнения в зависимости от по меньшей мере двух параметров, связанных с сигналом опроса. Система управления недостаточным заполнением сопоставляет выходные

сигналы, чувствительные к концентрации аналита в образце, с концентрацией аналита в образце и осуществляет компенсацию в зависимости от изначального состояния заполнения контрольного датчика.

[00133] Хотя система управления недостаточным заполнением способа анализа 600 с ФИГ. 6А использует опрос для того, чтобы определять степень недостаточного заполнения, способ 600 можно аналогичным образом реализовать с системой распознавания недостаточного заполнения с последовательным детектированием, как описано ранее. При этом последовательности опроса блоков 604 и 608 будут заменены напряжениями с относительно малой длительностью импульса, приложенными между последовательными электродами, и будут измерены токи, для того чтобы определить, какая из пар электродов контактирует с образцом, и, необязательно, время, требующееся образцу для прохода через последовательные электроды. Другие части способа анализа 600 будут осуществляться аналогично способу с опросом.

[00134] Когда контрольный датчик изначально находится в состоянии SFF, система управления недостаточным заполнением задействует компенсацию при изначальном SFF. Уравнение компенсации на основе наклона является предпочтительным для системы компенсации при изначальном SFF. Пример компенсации на основе наклона при изначальном SFF может быть представлен следующим образом:

$$A_{comp} = \frac{i - Int}{S_{cal} + f(Index)temp + f(Index)hct} \quad (\text{уравнение 6}),$$

[00136] где $f(Index)temp$ представляет собой индексную функцию, представляющую изменение наклона (ΔS) относительно эталонной корреляции, которое можно отнести к показателю ошибок температуре, и $f(Index)hct$ представляет собой индексную функцию, представляющую изменение наклона (ΔS) относительно эталонной корреляции, которое можно отнести к показателю ошибок гематокриту.

[00137] Более предпочтительно используется уравнение компенсации на основе наклона, которое включает в себя составную индексную функцию. Составная индексная функция может объединять индексные функции $f(Index)temp$ и $f(Index)hct$ в общую математическую форму. Уравнение компенсации на основе наклона при изначальном SFF, включающее в себя составную индексную функцию с объединенными функциями температуры и гематокрита, представлено ранее как уравнение 3. Наиболее предпочтительно, для того чтобы также уменьшить ошибку, вносимую самотестированием пользователем, для контрольных датчиков в состоянии изначального SFF система управления недостаточным заполнением задействует компенсацию при изначальном SFF с уравнением компенсации на основе наклона, включающем в себя составную индексную функцию в качестве первичной функции P1 в дополнение к первой и второй функциям невязки, R1 и R2 соответственно. Уравнение компенсации при изначальном SFF, включающее в себя первичную функцию P1 и первую и вторую функции невязки, в общем виде может быть представлено следующим образом:

$$A_{comp} = i / [S_{cal} * (1 + P1 + WC_1 * R1 + WC_2 * R2)] \quad (\text{уравнение 7}),$$

[00139] где A_{comp} представляет собой компенсированную концентрацию аналита (такого как глюкоза) в образце, i представляет собой значение тока, такое как последнее значение тока от пятого возбуждающего импульса, представленного на ФИГ. 2В, S_{cal} представляет собой наклон из уравнения эталонной корреляции, P1 представляет собой первичную функцию, WC_1 представляет собой первый весовой коэффициент невязки, R1 представляет собой первую функцию невязки, WC_2 представляет собой второй

весовой коэффициент невязки, и R2 представляет собой вторую функцию невязки. Хотя вторая функция невязки показана, она не является обязательной.

[00140] Подходящие первичная функция, первая и вторая функции невязки и связанные с ними весовые коэффициенты невязки для использования в уравнении 7 могут быть представлены следующим образом:

[00141] Первичная функция

$$\begin{aligned} P1 = & 17.5252 - 0.012154 * i_{7-Hct}' - 0.0258 * R_{3/2}' - \\ & 15.057 * R_{5/4}' - 20.04 * R_{6/5}' + 16.318 * R_{6/4}' - 5.1e-7 * i_{7-Hct}' * G_{raw}' + 0.0029343 * \\ & R_{4/3}' * G_{raw}' + 0.01512 * R_{5/4}' * G_{raw}' - 0.0191066 * R_{6/5}' * G_{raw}' - 1.55e-6 * Temp * i_{7-} \\ & Hct' + 0.030154 * Temp * R_{5/4}' - 0.006368 * Temp * R_{5/3}' - 9.476e-4 * i_{7-} \\ & Hct' * R_{4/3}' + 0.011803 * i_{7-Hct}' * R_{5/4}' + 8.112e-4 * i_{7-Hct}' * R_{5/3}' + 0.013868 * i_{7-Hct}' * R_{6/5}' - \\ & 0.01303 * i_{7-Hct}' * R_{6/4}' - 9.1e-6 * i_{7-Hct}' * R_{5/4}' * G_{raw}' + 1.02e-5 * i_{7-Hct}' * R_{6/5}' * G_{raw}' \end{aligned}$$

(уравнение 8);

[00142] Первая функция невязки

$$\begin{aligned} R1 = & 4.4084 + 5.683 * R_{4/3}' - 5.1348 * R_{5/4}' - \\ & 4.2282 * R_{5/3}' - 7.971 * R_{6/5}' + 7.40 * R_{6/4}' + 1.08e-5 * i_{7-Hct}' * G_{raw}' - \\ & 0.0015806 * R_{32}' * G_{raw}' - 0.018626 * R_{43}' * G_{raw}' - 0.044513 * R_{54}' * G_{raw}' + \\ & 0.01978 * R_{53}' * G_{raw}' + 0.04634 * R_{65}' * G_{raw}' + 0.001481 * Temp * R_{32}' + \\ & 0.03006 * Temp * R_{54}' - 0.03737 * Temp * R_{64}' - 0.001453 * i_{7-Hct}' * R_{43}' + 7.836e-4 * i_{7-} \\ & Hct' * R_{53}' + 6.61e-4 * i_{7-Hct}' * R_{65}' + 1.75e-5 * i_{7-Hct}' * R_{54}' * G_{raw}' - 2.89e-5 * i_{7-Hct}' * R_{65}' * G_{raw}' \end{aligned}$$

(уравнение 9);

где i_{7-Hct} представляет собой ток от электрода, чувствительного к гематокриту, на 7 секунде, как представлено на ФИГ. 2В; Temp представляет собой температуру измерительного устройства; R3/2, R4/3, R5/4, R6/5, R5/3 и R6/4 представляют собой примеры междупульсовых отношений членов в общем формате последнего тока более позднего по времени импульса, деленного на последний ток более раннего по времени импульса; и G_{raw} представляет собой некомпенсированное значение аналита.

[00143] Когда контрольный датчик изначально заполнен не полностью и впоследствии заполнен до состояния SFF, бинарная система управления недостаточным заполнением задействует компенсацию при более позднем SFF. Бинарные системы управления недостаточным заполнением обычно конфигурируют так, чтобы детектировать состояния изначального HUF, в отличие от изначального LUF, как изначальное недостаточное заполнение, поскольку в бинарных системах рабочий электрод контрольного датчика обычно входит в контакт с образцом для индикации наличия образца. Компенсация на основе наклона является для системы компенсации при более позднем SFF предпочтительной. Пример компенсации на основе наклона при более позднем SFF может быть представлен следующим образом:

$$[00144] A_{comp} = \frac{i - Int}{S_{cal} + f(Index)temp + f(Index)hct + f(Index)SubSFF}$$

(уравнение 10),

[00145] где $f(Index)SubSFF$ представляет собой индексную функцию, представляющую изменение нормированного отклонения наклона ($\Delta S/S$) от эталонной корреляции, которое можно отнести к ошибке, внесенной в анализ изначальным недостаточным

заполнением и более поздним SFF контрольного датчика.

[00146] Более предпочтительно, система компенсации при более позднем SFF включает в себя уравнение компенсации на основе наклона, включающее в себя составную индексную функцию, в котором используется иная первичная функция, P2, чем для компенсации при изначальном SFF. Хотя также можно использовать различные функции невязки, функция невязки может быть менее полезной, чем для состояния изначального SFF, поскольку ошибки, которые можно отнести к самотестированию, вероятно, будут изменены или уменьшены более поздним заполнением. Таким образом, хотя различные функции невязки являются предпочтительными для каждого состояния заполнения, определенного системой распознавания недостаточного заполнения, они не являются обязательными.

[00147] Обоснование выбора иной первичной функции P2 для компенсации при более позднем SFF изложено ниже по отношению к системе компенсации при изначальном HUF. В случае, когда бинарная система распознавания недостаточного заполнения определяет недостаточное заполнение без образца, по существу контактирующего с рабочим электродом, можно использовать систему типа системы компенсации при изначальном LUF для компенсации при более позднем SFF. Уравнение компенсации при более позднем SFF с иной первичной функцией P2 для использования с бинарной системой распознавания недостаточного заполнения, которая детектирует недостаточное заполнение типа изначального HUF, может быть представлено следующим образом:

[00148] Иная первичная функция

$$P2 = 0.602 - 0.28941 * R_{3/2}' -$$

$$22.651 * R_{6/4}' - 9.204 * R_{7/6}' + 22.807 * R_{7/5}' - 26.617 * R_{8/7}' + 15.771 * R_{8/6}' -$$

$$0.019103 * R_{4/3} * G_{raw}' + 0.018181 * R_{5/3} * G_{raw}' - 0.009982 * R_{6/4} * G_{raw}' +$$

$$0.033009 * R_{8/7} * G_{raw}' - 0.022485 * R_{8/6} * G_{raw}' + 0.012486 * R_{3/2} * Temp' +$$

$$0.939 * R_{6/4} * Temp' - 0.9769 * R_{7/5} * Temp' + 0.56133 * R_{4/3} * EPF_{WE}' -$$

$$1.1673 * R_{5/4} * EPF_{WE}' + 0.57756 * R_{7/6} * EPF_{WE}' - 0.002448 * R_{4/3} * G_{raw}' * EPF_{WE}' +$$

$$0.005993 * R_{5/4} * G_{raw}' * EPF_{WE}' + 0.009662 * R_{6/5} * G_{raw}' * EPF_{WE}' -$$

$$0.0013429 * R_{6/4} * G_{raw}' * EPF_{WE}' - 0.011844 * R_{7/6} * G_{raw}' * EPF_{WE}'$$

(уравнение 10A),

где EPF_{WE} представляет собой фактор дополнительного опроса, представляющий состояние недостаточного заполнения, когда рабочий электрод в значительной степени контактирует с образцом. В случае системы распознавания недостаточного заполнения с последовательным детектированием можно использовать фактор последовательного детектирования (SDF_{WE}) вместо EPF_{WE} .

[00149] ФИГ. 7А, ФИГ. 7В, ФИГ. 7С и ФИГ. 7D изображают сравнения между некомпенсированными и компенсированными концентрациями аналита глюкозы, определенными из образцов цельной крови, содержащих красные кровяные клетки, когда контрольные датчики были изначальными заполнены не полностью и впоследствии приведены в состояние SFF с помощью цельной крови. Контрольные датчики были изначальными заполнены объемом образца менее 0,5 микролитра, для того чтобы получить заполненные не полностью контрольные датчики, где 0,5 микролитра представляет собой объем SFF для резервуара для образца контрольных датчиков. Дополнительный

образец добавляли к заполненным не полностью контрольным датчикам, для того чтобы получить контрольные датчики в состоянии более позднего SFF, и затем определяли концентрацию глюкозы в каждом образце. Эти данные также сравнили с данными от датчиков, которые были в состоянии изначального SFF.

[00150] ФИГ. 7А изображает корреляции между значениями ΔS до (ΔS_{uncomp}) и после (ΔS_{comp}) компенсации с помощью компенсации при более позднем SFF, включающей в себя индексную функцию, связывающую показатель ошибок в виде отношения ($R7/6$) с наклоном. Показатель ошибок в виде отношения, $R7/6$, представляет зависимость между токами аналитического выходного сигнала, создаваемыми измеряемыми частицами в ответ на 6-й и 7-й импульсы последовательности стробированных амперометрических тестовых возбуждающих импульсов, включающей в себя по меньшей мере 7 импульсов. Можно использовать другие токи выходного сигнала и номера импульсов. Показатель ошибок в виде отношения $R7/6$ является примером показателя ошибок, определенного из аналитического выходного сигнала. Индексную функцию, связывающую показатель ошибок в виде отношения $R7/6$ с наклоном, можно выбирать из различных индексных функций, которые также связывают другие показатели ошибок с наклоном.

[00151] ФИГ. 7В изображает значения в процентах систематической погрешности для множества некомпенсированных и компенсированных анализов контрольных датчиков в состоянии более позднего SFF и контрольных датчиков в состоянии изначального SFF при использовании корреляция с ФИГ. 7А в качестве индексной функции согласно уравнению 10. ФИГ. 7D изображает аналогичные данные в случае, когда индексная функция, связывающая показатель ошибок в виде отношения ($R7/6$) с наклоном, была заменена составной индексной функцией, где уравнение 10А было использовано в качестве иной первичной функции. Ромбовидные символы соответствуют значениям систематической погрешности для некомпенсированных концентраций аналита, определенных при более позднем SFF, тогда как квадратные символы соответствуют значениям систематической погрешности для концентраций аналита с компенсацией при более позднем SFF. Определенные концентрации аналита от контрольных датчиков, которые были в состоянии изначального SFF, находятся в правой части графика. Остальные данные получены от изначально заполненных не полностью контрольных датчиков, которые были впоследствии приведены в состояние SFF с помощью второго заполнения до анализа.

[00152] ФИГ. 7С графически изображает долю некомпенсированных и компенсированных определенных концентраций аналита глюкозы, попадающих в интервал относительной предельной систематической погрешности $\pm 15\%$, когда контрольные датчики были изначально заполнены не полностью и впоследствии приведены в состояние SFF для анализа. Правая часть графика показывает, что при изначальных заполнениях, равных приблизительно 0,4 микролитра и более, отсутствует польза от системы компенсации при более позднем SFF. Таким образом, для данной системы управления недостаточным заполнением система распознавания недостаточного заполнения может быть настроена так, чтобы приблизительно 0,4 микролитра рассматривались как SFF. Объем приблизительно 0,45 микролитра также может быть выбран в качестве SFF, поскольку отсутствуют недостатки использования систем компенсации при изначальном или более позднем SFF в диапазоне объема от приблизительно 0,4 до приблизительно 0,45 микролитра. Система распознавания недостаточного заполнения была сконфигурирована так, чтобы распознавать объем образца, равный приблизительно 0,25 микролитра, как наличие, но изначально не

полное заполнение.

[00153] Толстая линия на ФИГ. 7С показывает долю определенных концентраций аналита, попадающих в интервал относительной предельной систематической погрешности $\pm 15\%$, когда контрольные датчики были изначально заполнены не полностью, впоследствии приведены в состояние SFF, но компенсация при более позднем SFF не применялась. Тонкая линия показывает долю определенных концентраций аналита, попадающих в интервал относительной предельной систематической погрешности $\pm 15\%$, когда контрольные датчики были изначально заполнены не полностью, впоследствии приведены в состояние SFF, и применялась компенсация при более позднем SFF. Чем меньше объем изначально недостаточного заполнения, тем больше улучшение, обеспечиваемое компенсацией при более позднем SFF. При самых малых объемах изначально недостаточного заполнения, равных приблизительно 0,25 микролитра, только 63% некомпенсированных данных по глюкозе попали в интервал относительной предельной систематической погрешности $\pm 15\%$, тогда как 96% компенсированных данных по глюкозе попали в интервал относительной предельной систематической погрешности $\pm 15\%$.

[00154] ФИГ. 7Е показывает качество измерений, обеспечиваемое бинарной системой компенсации, когда анализировали изначально заполненные не полностью и впоследствии приведенные в состояние SFF контрольные датчики, и более позднее заполнение следовало за изначальноным заполнением в течение до приблизительно 30 секунд. Ось X графика показывает задержку времени между изначальноным заполнением контрольного датчика образцом и более поздним заполнением контрольного датчика образцом. Использовали задержки до более позднего заполнения от приблизительно 3 секунд до приблизительно 30 секунд. В данном случае составная индексная функция уравнения 10А обеспечивала сравнимое качество измерений с уравнением 10, которое использовалось с индексной функцией, связывающей показатель ошибок в виде отношения (R7/6) с наклоном.

[00155] Когда контрольный датчик изначально заполнен не полностью и впоследствии приведен в состояние SFF, система управления недостаточным заполнением, способная определять степени изначально недостаточного заполнения, задействует компенсацию при изначальноном LUF или при изначальноном HUF. Эта способность может улучшить качество измерений биосенсорной системы, особенно в отношении объемов недостаточного заполнения контрольного датчика, при которых наблюдается незначительное улучшение при компенсации с помощью системы компенсации при более позднем SFF бинарной системы управления недостаточным заполнением. Например, для диапазона объема контрольного датчика, описанного в связи с ФИГ. 7С, от приблизительно 0,35 до приблизительно 0,42 микролитра можно получить пользу от иной системы компенсации недостаточного заполнения, чем использованная для объемов недостаточного заполнения от приблизительно 0,25 до приблизительно 0,35. Хотя ниже описаны две степени изначально недостаточного заполнения, LUF и HUF, можно определять другие степени изначально недостаточного заполнения и управлять ими с помощью системы управления недостаточным заполнением.

[00156] Система компенсации при изначальноном LUF предпочтительно включает в себя ту же первичную функцию P1, которая используется, когда контрольный датчик изначально находится в состоянии SFF. При этом первичная функция P1 предпочтительно связана по меньшей мере с иной первой функцией невязки, чем используемая для контрольного датчика в состоянии изначальноного SFF. Таким образом, P1 предпочтительно используется с иной первой функцией невязки R3. Можно

использовать вторую функцию невязки для изначального SFF, можно использовать иную вторую функцию невязки, чем вторая функция невязки для изначального SFF, или можно не использовать вторую функцию невязки с системой компенсации при изначальном LUF.

[00157] Хотя можно использовать иную первичную функцию, первичная функция P1 для состояния изначального SFF является предпочтительной для системы компенсации при изначальном LUF, поскольку в состоянии изначального LUF образец при начальном заполнении по существу не реагирует с реагентами рабочего электрода.

Предпочтительно, в системе компенсации при изначальном LUF используется иная первая функция невязки, для того чтобы учесть существенное влияние ошибок самотестирования на анализ из-за изначального LUF. Не ограничивая себя никакой конкретной теорией, можно полагать, что состоянию изначального LUF свойственны серьезные ошибки самотестирования. Предпочтительное уравнение компенсации при изначальном LUF может быть представлено следующим образом:

$$[00158] A_{comp} = i / [S_{Cal} * (1 + P1 + WC_1 * R3)] \quad (\text{уравнение 11}),$$

[00159] где A_{comp} представляет собой компенсированную концентрацию аналита (такого как глюкоза) в образце, i представляет собой значение тока, такое как последнее значение тока от пятого возбуждающего импульса, представленного на ФИГ. 2B, S_{Cal} представляет собой наклон из уравнения эталонной корреляции, P1 представляет собой первичную функцию, ранее определенную в уравнении 8, WC_1 представляет собой первый весовой коэффициент невязки, и R3 представляет собой иную первую функцию невязки. Хотя иная вторая функция невязки не использована, ее можно включить. Предпочтительно, первичная функция P1 компенсирует приблизительно 90% от общей неслучайной ошибки в анализе, тогда как первая иная функция невязки компенсирует остальные 10% неслучайной ошибки.

[00160] Подходящая иная первая функция невязки R3 для использования в уравнении 11 может быть представлена следующим образом:

[00161] Иная первая функция невязки

$$\begin{aligned} R3 = & -11.8098 + 0.0039471 * i_{7-Hct}' \\ & - 0.46222 * R2/1' + 9.2972 * R4/3' + 6.4753 * R5/4' - 9.0922 * R5/3' + \\ & 5.6898 * R6/5' - 0.00000113 * i_{7-Hct}' * G_{raw}' - 0.00034435 * R2/1' * G_{raw}' + \\ & 0.0024328 * R4/3' * G_{raw}' - 0.0034962 * R5/3' * G_{raw}' + 0.0022624 * R6/5' * G_{raw}' \\ & - 0.052217 * Temp * R4/3' + 0.046291 * Temp * R5/3' + 0.00024631 * i_{7-Hct}' * R2/1' \\ & - 0.0057016 * i_{7-Hct}' * R4/3' + 0.0056713 * i_{7-Hct}' * R5/3' - 0.0041934 * i_{7-Hct}' * R6/4' + \\ & 0.00000085 * i_{7-Hct}' * R6/5' * G_{raw}' + 0.0040847 * SDF * R2/1' + 0.025846 * SDF * R4/3' \\ & - 0.032782 * SDF * R5/4' \end{aligned}$$

(уравнение 12),

где SDF представляет собой фактор последовательного детектирования, представляющий состояние недостаточного заполнения, когда рабочий электрод не контактирует с образцом в значительной степени. В случае системы распознавания недостаточного заполнения с применением опроса можно использовать фактор дополнительного опроса (EPF) вместо SDF.

[00162] ФИГ. 8A, ФИГ. 8B, ФИГ. 8C и ФИГ. 8D показывают качество измерений системы компенсации при LUF с применением первичной функции из уравнения 8 и

иной первой функции невязки из уравнения 12. Приблизительно 100 контрольных датчиков были приведены в состояние изначального SFF, и были определены концентрации глюкозы с применением системы компенсации при изначальном SFF и без нее, как описано ранее. Приблизительно 600 контрольных датчиков были изначаль-
 5 заполнены до объема LUF, приблизительно 0,25 микролитра для данных контрольных датчиков, и впоследствии заполнены до состояния SFF, до того как были определены концентрации глюкозы с применением системы компенсации при LUF и без нее. Образцы цельной крови, проанализированные на глюкозу, включали образцы, представляющие весь диапазон концентраций глюкозы, содержания гематокрита и температур анализа.

[00163] ФИГ. 8А показывает качество измерений, обеспечиваемое системой компенсации при LUF, когда анализировались контрольные датчики в состоянии изначального LUF и более позднего SFF, и более позднее заполнение следовало за изначальным заполнением в течение до приблизительно 40 секунд. Ось X графика показывает задержку времени между изначальным заполнением контрольного датчика
 15 образцом и более поздним заполнением контрольного датчика образцом. Использовали задержки до более позднего заполнения от приблизительно 3 секунд до приблизительно 35 секунд. Например, анализ 801 представляет собой определенную без компенсации концентрацию глюкозы из анализа, в котором контрольный датчик был изначальным приведен в состояние LUF и впоследствии приведен в состояние SFF, после того как
 20 прошло приблизительно 30 секунд с момента изначального заполнения. ФИГ. 8В показывает качество измерений с применением системы компенсации при LUF на наборе данных с ФИГ. 8А для образцов цельной крови с содержанием гематокрита, равным приблизительно 20, 40 и 55% (объем/объем). ФИГ. 8С показывает качество измерений с применением системы компенсации при LUF снова на том же наборе данных для
 25 образцов, проанализированных при приблизительно 15°, 22° и 35°C. ФИГ. 8D показывает качество измерений с применением системы компенсации при LUF для образцов с концентрациями глюкозы, равными приблизительно 50, 75, 330 и 550 мг/дл.

[00164] В таблице I ниже сведены результаты по качеству измерений для контрольных датчиков в состоянии изначального LUF и более позднего SFF без компенсации и с
 30 применением системы компенсации при LUF. В таблице I также сведены общие результаты по качеству для контрольных датчиков в состоянии изначального SFF без компенсации и с применением системы компенсации при изначальном SFF для сравнения. Таблица I показывает среднюю относительную систематическую погрешность и, соответственно, стандартное отклонение относительной систематической погрешности,
 35 определенные как от 596 контрольных датчиков в состоянии изначального LUF и более позднего SFF, так и от 112 контрольных датчиков в состоянии изначального SFF. Также показана доля анализов, попадающих в интервал относительной предельной систематической погрешности $\pm 5\%$, $\pm 8\%$, $\pm 10\%$, $\pm 12,5\%$ и $\pm 15\%$ относительно эталонной концентрации глюкозы образцов крови, определенной с помощью эталонного прибора
 40 YSI.

[00165] Таблица I

	Средняя систематическая погрешность, %	СО систематической погрешности, %	Доля в интервале $\pm 5\%$	Доля в интервале $\pm 8\%$	Доля в интервале $\pm 10\%$	Доля в интервале $\pm 12,5\%$	Доля в интервале $\pm 15\%$	Кол-во анализов
Изначальное LUF с компенсацией	-0,56	4,02	77,5	96,0	98,7	99,5	99,8	596
Изначальное SFF с компенсацией	-0,20	4,97	77,7	89,3	94,6	99,1	99,1	112
Изначальное LUF без компенсации	-10,26	23,05	13,6	23,3	28,7	35,7	40,4	596
Изначальное SFF без компенсации	0,30	27,47	15,2	19,6	21,4	26,8	41,1	112

[00166] Для приблизительно 600 или менее контрольных датчиков применение системы компенсации при LUF для контрольных датчиков, которые изначаль-
 45

в состоянии LUF и впоследствии приведены в состояние SFF, помещает более чем 95% анализа в интервал относительной предельной систематической погрешности $\pm 10\%$, более чем 85% анализа в интервал относительной предельной систематической погрешности $\pm 8\%$ и более чем 75% анализа в интервал относительной предельной систематической погрешности $\pm 5\%$. Это представляет собой улучшение более чем на 240% ($98,7-28,7/28,7*100$) при относительной предельной систематической погрешности $\pm 10\%$ и улучшение более чем на 400% ($77,5-13,6/13,6*100$) при относительной предельной систематической погрешности $\pm 5\%$ относительно некомпенсированных анализов контрольных датчиков в состоянии изначального LUF и более позднего SFF. Фактически, аналогичное или лучшее качество компенсированных измерений наблюдали для контрольных датчиков в состоянии изначального LUF и более позднего SFF относительно контрольных датчиков в состоянии изначального SFF.

[00167] Применение системы компенсации при LUF с контрольными датчиками, которые были изначальны в состоянии LUF и впоследствии приведены в состояние SFF, также дает стандартное отклонение относительной систематической погрешности, составляющее менее чем 5, для 600 или менее анализов, осуществленных с 600 или менее контрольными датчиками. Это представляет собой улучшение стандартного отклонения относительной систематической погрешности более чем на 80% ($23,05-4,02/23,05*100$) по отношению к анализам без компенсации.

[00168] Данные результаты по качеству измерений были получены с помощью системы компенсации при LUF для образцов цельной крови с содержанием гематокрита от приблизительно 20% (объем/объем) до приблизительно 55%, в диапазоне температуры образцов от приблизительно 15°C до приблизительно 35°C и для концентрации глюкозы в диапазоне от приблизительно 50 мг/дл до 500 мг/дл. Система управления недостаточным заполнением обеспечивала данные результаты для контрольных датчиков, изначальны находившихся в состоянии LUF, и впоследствии приведенных в состояние SFF в течение 6 секунд или менее с момента изначального заполнения, в течение 15 секунд или менее с момента изначального заполнения, в течение 30 секунд или менее с момента изначального заполнения и в течение 35 секунд или менее с момента изначального заполнения. Таким образом, система компенсации при LUF обеспечивала значительное улучшение качества измерений биосенсорной системы для контрольных датчиков в состоянии изначального LUF, которые впоследствии были заполнены до состояния SFF в течение приблизительно 40 секунд.

[00169] Система компенсации при изначальном HUF предпочтительно включает в себя иную первичную функцию P2, чем та, которая используется, когда контрольный датчик изначальны находится в состоянии SFF. Иная первичная функция P2 может необязательно быть связана с иной первой функцией невязки, чем та, которая используется для контрольного датчика в состоянии изначального SFF. Таким образом, P2 используется с иной первой функцией невязки, чем та, которая используется для контрольного датчика в состоянии изначального SFF, если система компенсации при изначальном HUF включает в себя первую функцию невязки, но первая функция невязки может не использоваться с системой компенсации при изначальном HUF. Можно использовать вторую функцию невязки для изначального SFF, можно использовать иную вторую функцию невязки, чем вторая функция невязки для изначального SFF, или можно не использовать вторую функцию невязки с системой компенсации при изначальном HUF. Если с системой компенсации при изначальном HUF используют первую невязку, первая функция невязки отлична от используемой для состояния изначального SFF, поскольку первичная функция изменена с P1 на P2, и функция невязки

компенсирует ошибку, по существу не компенсированную первичной функцией.

[00170] Иная первичная функция, чем для состояния изначального SFF, является предпочтительной для состояния изначального HUF, поскольку в состоянии HUF образец при начальном заполнении начинает химически реагировать с реагентами рабочего электрода, генерируя измеряемые частицы. Таким образом, измеряемые частицы генерируются до и после того, как обеспечивается более позднее заполнение образцом контрольного датчика. Данная ситуация может приводить к большему количеству измеряемых частиц, присутствующих в образце при приложении аналитических тестовых возбуждений к образцу, когда происходит изначальное HUF, чем когда происходит изначальное SFF. Таким образом, состояние изначального HUF может предусматривать иную зависимость между скоростью электрохимического окисления-восстановления измеряемых частиц и соответствующей концентрацией аналита в образце во время аналитической части анализа, чем та, которая имела бы место, если бы контрольный датчик был в состоянии изначального SFF. Таким образом, состояние изначального HUF, которое впоследствии изменено на SFF, можно рассматривать как по существу иной анализ, чем когда анализу подвергается контрольный датчик в состоянии изначального SFF.

[00171] Хотя это не является предпочтительным, система компенсации при изначальном HUF может использовать ту же самую первичную функцию P1, которая используется, когда контрольный датчик изначально находится в состоянии SFF. В данном случае, однако, как и для системы компенсации при изначальном LUF, будет использоваться иная первая функция невязки. На практике это, вероятно, приведет к тому, что иная первая функция невязки примет на себя больше компенсации от первичной функции P1, чем требуется, поскольку можно полагать, что анализ после HUF является по существу иным анализом, чем анализ после SFF или после LUF. Таким образом, использование первичной функции для изначального SFF или LUF с иной первой функцией невязки приведет, вероятно, к тому, что иная первая функция невязки компенсирует более чем 10% неслучайной ошибки в некомпенсированной концентрации аналита, к ситуации, которая, вероятно, будет рабочей, но не предпочтительной. Кроме того, данная ситуация приведет к тому, что иная первая функция невязки больше будет компенсировать "недостатки" в первичной функции P1, чем компенсировать ошибки в анализе. Это, вероятно, приведет к тому, что первая функция невязки будет менее эффективной при компенсировании ошибок в анализе. Таким образом, хотя в системе компенсации при изначальном HUF можно использовать первичную функцию P1 для изначального SFF отдельно или с иной первой невязкой, предпочтительной для системы компенсации при изначальном HUF является иная первичная функция P2 с иной первой функцией невязки или без нее. Предпочтительное уравнение компенсации при изначальном HUF может быть представлено следующим образом:

$$[00172] A_{\text{comp}} = (i - \text{Int}) / [S_{\text{Cal}} * (1 + P2)] \quad (\text{уравнение 13}),$$

[00173] где A_{comp} представляет собой компенсированную концентрацию аналита (такого как глюкоза) в образце, i представляет собой значение тока, такое как последнее значение тока от пятого возбуждающего импульса, представленного на ФИГ. 2B, Int представляет собой отрезок, отсекаемый на оси координат, из уравнения эталонной корреляции, S_{Cal} представляет собой наклон из уравнения эталонной корреляции, и $P2$ представляет собой иную первичную функцию, чем ранее определенная в уравнении 8. Хотя иная первая функция невязки не использована, поскольку ошибка самотестирования существенно уменьшена посредством увеличенного времени реакции

образца с реагентами рабочего электрода, ее можно включить.

[00174] Подходящая иная первичная функция P2 для использования в уравнении 13 может быть представлена следующим образом:

[00175] Иная первичная функция

$$\begin{aligned}
 P2 = & 8.9398 - 0.0034873 * i_{7-Hct}' + \\
 & 0.09534 * Temp' + 0.56865 * R1' - 0.67442 * R2/1' + 1.7684 * R5/3' - \\
 & 11.9758 * R6/5' - 0.00029591 * i_{7-Hct}' * R1' + 0.00044337 * i_{7-Hct}' * R2/1' + \\
 & 0.0024269 * i_{7-Hct}' * R5/4' + 0.0051844 * i_{7-Hct}' * R6/5' - 0.0038634 * i_{7-Hct}' * R6/4' - \\
 & 0.00073925 * R2/1' * G_{raw}' - 0.00188086 * R3/2' * G_{raw}' - 0.033466 * R4/3' * G_{raw}' + \\
 & 0.041547 * R5/3' * G_{raw}' + 0.040176 * R6/5' * G_{raw}' - 0.045438 * R6/4' * G_{raw}' - \\
 & 0.061549 * Temp' * R4/3' - 0.31944 * Temp' * R5/4' + 0.30496 * Temp' * R6/4' - \\
 & 0.0077184 * SDF_{WE}' * R1' + 0.0036398 * SDF_{WE}' * R2/1' - 0.0018913 * SDF_{WE}' * R4/3'
 \end{aligned}$$

(уравнение 14),

где R1 представляет собой пример члена, соответствующего внутриимпульсному отношению токов ($i_{1,5}/i_{1,1}$), и SDF_{WE} представляет собой фактор последовательного детектирования, представляющий состояние недостаточного заполнения, когда рабочий электрод в значительной степени контактирует с образцом.

[00176] ФИГ. 9А, ФИГ. 9В, ФИГ. 9С и ФИГ. 9D показывают качество системы компенсации при HUF с применением иной первичной функции из уравнения 14. Приблизительно 100 контрольных датчиков были приведены в состояние изначального SFF, и были определены концентрации глюкозы с применением системы компенсации при изначальном SFF и без нее, как описано ранее. Приблизительно 650 контрольных датчиков были изначальным образом заполнены до объема HUF, приблизительно 0,43 микролитра для данных контрольных датчиков, и впоследствии заполнены до состояния SFF, до того как были определены концентрации глюкозы с применением системы компенсации при HUF и без нее. Образцы цельной крови, проанализированные на глюкозу, включали образцы, представляющие весь диапазон концентраций глюкозы, содержания гематокрита и температур анализа.

[00177] ФИГ. 9А показывает качество измерений, обеспечиваемое системой компенсации при HUF, когда анализировались контрольные датчики в состоянии изначального HUF и более позднего SFF, и более позднее заполнение следовало за изначальным заполнением в течение до приблизительно 40 секунд. Ось X графика показывает задержку времени между изначальным заполнением контрольного датчика образцом и более поздним заполнением контрольного датчика образцом. Использовали задержки до более позднего заполнения от приблизительно 3 секунд до приблизительно 35 секунд. ФИГ. 9В показывает качество измерений с применением системы компенсации при HUF на наборе данных с ФИГ. 9А для образцов цельной крови с содержанием гематокрита, равным приблизительно 20, 40 и 55% (объем/объем). ФИГ. 9С показывает качество измерений с применением системы компенсации при HUF снова на том же наборе данных для образцов, проанализированных при приблизительно 15°, 22° и 35°C. ФИГ. 9D показывает качество измерений с применением системы компенсации при HUF для образцов с концентрациями глюкозы, равными приблизительно 50, 75, 330 и 550 мг/дл.

[00178] В таблице II ниже сведены результаты по качеству измерений для контрольных датчиков в состоянии изначального HUF и более позднего SFF без компенсации и с

применением системы компенсации при HUF. В таблице II также сведены общие результаты по качеству для контрольных датчиков в состоянии изначального SFF без компенсации и с применением системы компенсации при изначальном SFF для сравнения. Таблица II показывает среднюю относительную систематическую погрешность и, соответственно, стандартное отклонение относительной систематической погрешности, определенные как от 648 контрольных датчиков в состоянии изначального HUF и более позднего SFF, так и от 108 контрольных датчиков в состоянии изначального SFF. Также показана доля анализов, попадающих в интервал относительной предельной систематической погрешности $\pm 5\%$, $\pm 8\%$, $\pm 10\%$, $\pm 12,5\%$ и $\pm 15\%$ относительно эталонной концентрации глюкозы образцов крови, определенной с помощью эталонного прибора YSI.

[00179] Таблица II

	Средняя систематическая погрешность, %	СО систематической погрешности, %	Доля в интервале $\pm 5\%$	Доля в интервале $\pm 8\%$	Доля в интервале $\pm 10\%$	Доля в интервале $\pm 12,5\%$	Доля в интервале $\pm 15\%$	Кол-во анализов
Изначальное HUF с компенсацией	1,88	3,46	79,0	94,8	98,6	100,0	100,0	648
Изначальное SFF с компенсацией	0,45	3,00	91,7	97,2	100,0	100,0	100,0	108
Изначальное HUF без компенсации	0,02	24,18	16,4	26,9	34,0	40,7	40,7	648
Изначальное SFF без компенсации	-1,76	28,63	12,0	20,4	22,2	28,7	28,7	108

[00180] Для приблизительно 650 или менее контрольных датчиков применение системы компенсации при HUF для контрольных датчиков, которые изначально были в состоянии HUF и впоследствии приведены в состояние SFF, помещает более чем 95% анализа в интервал относительной предельной систематической погрешности $\pm 10\%$, более чем 90% анализа в интервал относительной предельной систематической погрешности $\pm 8\%$ и более чем 75% анализа в интервал относительной предельной систематической погрешности $\pm 5\%$. Это представляет собой улучшение приблизительно на 200% ($98,6 - 34/34 \cdot 100$) при относительной предельной систематической погрешности $\pm 10\%$ и улучшение приблизительно на 400% ($79 - 16,4/16,4 \cdot 100$) при относительной предельной систематической погрешности $\pm 5\%$ относительно некомпенсированных анализов контрольных датчиков в состоянии изначального HUF и более позднего SFF. Фактически, аналогичное качество компенсированных измерений наблюдали для контрольных датчиков в состоянии изначального HUF и более позднего SFF относительно контрольных датчиков в состоянии изначального SFF.

[00181] Применение системы компенсации при HUF с контрольными датчиками, которые были изначально в состоянии HUF и впоследствии приведены в состояние SFF, также дает стандартное отклонение относительной систематической погрешности, составляющее менее чем 4, для 650 или менее анализов, осуществленных с 650 или менее контрольными датчиками. Это представляет собой улучшение стандартного отклонения относительной систематической погрешности более чем на 80% ($24,18 - 3,46/24,18 \cdot 100$) по отношению к анализам без компенсации.

[00182] Данные результаты по качеству измерений были получены с помощью системы компенсации при HUF для образцов цельной крови с содержанием гематокрита от приблизительно 20% (объем/объем) до приблизительно 55%, в диапазоне температуры образцов от приблизительно 15°C до приблизительно 35°C и для концентрации глюкозы в диапазоне от приблизительно 50 мг/дл до 500 мг/дл. Система управления недостаточным заполнением обеспечивала данные результаты для контрольных датчиков, изначально находившихся в состоянии HUF, и впоследствии приведенных в состояние SFF в течение 6 секунд или менее с момента изначального заполнения, в течение 15 секунд или менее с момента изначального заполнения, в течение 30 секунд или менее с момента изначального заполнения и в течение 35 секунд или менее с момента

изначального заполнения. Таким образом, система компенсации при HUF обеспечивала значительное улучшение качества измерений биосенсорной системы для контрольных датчиков в состоянии изначального HUF, которые впоследствии были заполнены до состояния SFF в течение приблизительно 40 секунд.

5 [00183] ФИГ. 10А изображает схематическое представление биосенсорной системы 1000 с системой управления недостаточным заполнением. Биосенсорная система 1000 определяет концентрацию аналита в образце. Биосенсорную систему 1000 можно применять для определения одной или нескольких концентраций аналита, такого как спирт, глюкоза, мочева кислота, лактат, холестерин, билирубин, свободные жирные
10 кислоты, триглицериды, белки, кетоны, фенилаланин, ферменты или тому подобное, в биологической жидкости, такой как цельная кровь, моча, слюна или тому подобное. Хотя изображена конкретная конфигурация, система 1000 может иметь другие конфигурации, включая конфигурации с дополнительными компонентами.

[00184] Система управления недостаточным заполнением улучшает точность и/или
15 прецизионность системы 1000 в определении концентрации аналита в образце, после того как происходит изначальное недостаточное заполнение. Система управления недостаточным заполнением включает в себя систему распознавания недостаточного заполнения и систему компенсации недостаточного заполнения. Система распознавания недостаточного заполнения указывает, когда образец биологической жидкости привел
20 в состояние изначального SFF или изначально заполнил не полностью резервуар 1008 контрольного датчика. Если резервуар 1008 контрольного датчика изначально заполнен не полностью, система распознавания недостаточного заполнения дает указание системе 1000 запросить дополнительный образец. Система компенсации недостаточного заполнения компенсирует одну или несколько ошибок в концентрации аналита в анализе
25 в зависимости от изначального состояния заполнения резервуара 1008, определенного системой распознавания недостаточного заполнения.

[00185] Биосенсорная система 1000 включает в себя измерительное устройство 1002 и контрольный датчик 1004. измерительное устройство 1002 может быть реализовано в виде стендового устройства, портативного или ручного устройства или тому
30 подобного. Ручное устройство представляет собой устройство, которое может удерживаться в руке человека, и которое является портативным. Примером ручного устройства является измерительное устройство, входящее в систему Ascensia® Elite Blood Glucose Monitoring System, которую выпускает компания Bayer HealthCare, LLC, Элхарт, Индиана.

35 [00186] Контрольный датчик 1004 имеет основание 1006, образующее резервуар 1008 с отверстием 1012. Необязательный канал 1010 может обеспечивать жидкостную связь между резервуаром 1008 и отверстием 1012. Резервуар 1008 и канал 1010 могут быть закрыты крышкой с вентиляционным отверстием (не показана). Резервуар 1008 ограничивает собой полужакрытый объем. Резервуар 1008 может содержать композицию,
40 которая способствует удержанию жидкого образца, такую как набухаемые в воде полимеры или пористые полимерные матрицы. Реагенты могут быть расположены в резервуаре 1008 и/или канале 1010. Реагенты включают в себя один или несколько ферментов, медиаторы, связующие и другие активные или неактивные частицы. Контрольный датчик 1004 может иметь интерфейс 1014 образца в электрической связи
45 с полужакрытым объемом резервуара 1008. Контрольный датчик 1004 может иметь другие конфигурации.

[00187] В электрохимической системе интерфейс 1014 образца имеет проводники, соединенные с рабочим электродом 1032 и противозлектродом 1034. Интерфейс 1014

образца также может включать в себя проводники, соединенные с одним или несколькими дополнительными электродами 1036, от которых можно измерять вторичные выходные сигналы. Электроды могут быть расположены по существу в одной плоскости. Электроды могут быть расположены на поверхности основания 1006, которая формирует резервуар 1008. Электроды могут проходить или выступать в объем, образуемый резервуаром 1008. Проводники и/или электроды может частично покрывать диэлектрический слой. Медиатор может быть расположен на рабочем электроде и противозлектроде или рядом с ними. Интерфейс 1014 образца может иметь другие компоненты и конфигурации.

[00188] Измерительное устройство 1002 включает в себя электрическую схему 1016, соединенную с интерфейсом 1018 датчика и необязательным дисплеем 1020.

Электрическая схема 1016 включает в себя процессор 1022, соединенный с генератором 1024 сигнала, необязательный датчик температуры 1026 и среду для хранения данных 1028. Измерительное устройство 1002 может иметь другие компоненты и конфигурации.

[00189] Генератор 1024 сигнала передает электрические возбуждающие сигналы на интерфейс 1018 датчика под действием процессора 1022. Электрические возбуждающие сигналы могут включать в себя сигналы опроса и аналитические тестовые возбуждающие сигналы, применяемые в системе управления недостаточным заполнением.

Электрические возбуждающие сигналы могут передаваться интерфейсом 1018 датчика на интерфейс 1014 образца. Электрические возбуждающие сигналы могут представлять собой потенциал или ток и могут быть постоянными, переменными или их комбинацией, такой как когда сигнал переменного тока прикладывают со смещением на сигнал постоянного тока. Электрические возбуждающие сигналы могут прикладываться в виде одиночного импульса или в виде многочисленных импульсов, последовательностей или повторений. Генератор 1024 сигнала также может записывать сигналы, принимаемые от интерфейса 1018 датчика, как генератор-регистратор.

[00190] Необязательный датчик температуры 1026 определяет температуру для использования во время анализа образца. Температуру образца можно измерять непосредственно, вычислять на основании выходного сигнала или принять равной или близкой к результату измерения температуры окружающей среды или температуры измерительного устройства 1002, обеспечивающего работу биосенсорной системы 1000. Температуру можно измерять с применением термистора, термометра или другого воспринимающего температуру устройства. Можно использовать другие методы определения температуры образца.

[00191] Среда для хранения данных 1028 может представлять собой магнитную, оптическую или полупроводниковую память, другое считываемое процессором устройство хранения данных или тому подобное. Среда для хранения данных 1028 может представлять собой постоянное запоминающее устройство или съемное запоминающее устройство, такое как карта памяти.

[00192] Процессор 1022 реализует систему управления недостаточным заполнением и другую обработку данных, используя считываемый процессором программный код и данные, хранящиеся в среде для хранения данных 1028. Процессор 1022 запускает систему управления недостаточным заполнением в ответ на наличие контрольного датчика 1004 у интерфейса 1018 датчика, помещение образца в контрольный датчик 1004, пользовательский ввод или тому подобное. Процессор 1022 управляет генератором 1024 сигнала для подачи электрических возбуждающих сигналов на интерфейс 1018 датчика.

[00193] Процессор 1022 принимает и измеряет выходные сигналы от интерфейса 1018

датчика. Выходные сигналы могут представлять собой электрические сигналы, такие как ток или потенциал. Выходные сигналы включают в себя выходные сигналы опроса, применяемые в системе управления недостаточным заполнением. Выходные сигналы включают в себя аналитический выходной сигнал, генерируемый в ответ на

5 окислительно-восстановительную реакцию измеряемых частиц в образце, используемый для определения концентрации аналита в образце. Процессор 1022 может сравнивать выходные сигналы опроса с одним или несколькими пороговыми значениями опроса, как обсуждалось ранее.

[00194] Процессор 1022 выдает сигнал ошибки или другое указание на состояние

10 недостаточного заполнения, когда образец не заполняет резервуар 1008 до состояния SFF, как обсуждалось ранее. Процессор 1022 может отображать сигнал ошибки на дисплее 1020 и может сохранять сигнал ошибки и связанные данные в среде для хранения данных 1028. Процессор 1022 может выдавать сигнал ошибки в любой момент времени во время или после анализа аналита. Процессор 1022 может выдавать сигнал ошибки,

15 когда детектировано состояние недостаточного заполнения, и указывать пользователю добавить больше образца в контрольный датчик 1004. Процессор 1022 может остановить анализ аналита, когда детектировано состояние недостаточного заполнения.

[00195] Процессор 1022 определяет концентрации аналита с компенсацией недостаточного заполнения из выходных сигналов с применением уравнения корреляции, как обсуждалось ранее. Результаты анализа аналита могут быть выведены на дисплей

20 1020 и могут быть сохранены в среде для хранения данных 1028. Уравнения корреляции между концентрациями аналита и выходными сигналами и уравнения компенсации системы компенсации недостаточного заполнения могут быть представлены графически, математически, комбинацией вышеуказанного или тому подобным образом. Уравнения

25 могут быть представлены с помощью таблицы номеров программ (PNA), другой справочной таблицы или тому подобной, которая хранится в среде для хранения данных 1028. Константы и весовые коэффициенты также могут храниться в среде для хранения данных 1028. Инструкции, касающиеся выполнения анализа аналита, могут быть

30 обеспечены с помощью считываемого компьютером программного кода, хранящегося в среде для хранения данных 1028. Данный код может представлять собой объектный код или любой другой код, описывающий или контролирующий функциональность, описанную в настоящем документе. Данные по анализу аналита могут подвергаться одной или нескольким обработкам, включая определение скоростей разложения, констант K, отношений, функций и тому подобного в процессоре 1022.

[00196] Интерфейс 1018 датчика имеет контакты, которые соединяются или электрически связываются с проводниками в интерфейсе 1014 образца контрольного датчика 1004. Электрическое связывание включает связывание посредством проводов, беспроводное и тому подобное. Интерфейс 1018 датчика передает электрические

35 возбуждающие сигналы от генератора 1024 сигнала по контактам на разъемы в интерфейсе 1014 образца. Интерфейс 1018 датчика передает выходные сигналы от

40 интерфейса 1014 образца на процессор 1022 и/или генератор 1024 сигнала.

[00197] Дисплей 1020 может быть аналоговым или цифровым. Дисплей 1020 может представлять собой LCD, LED, OLED, вакуумный флюоресцентный или другой дисплей, приспособленный для демонстрации числовых данных. Можно использовать другие

45 дисплеи. Дисплей 1020 электрически связывается с процессором 1022. Дисплей 1020 может быть отделен от измерительного устройства 1002, как например когда находится в беспроводной связи с процессором 1022. Альтернативно, дисплей 1020 может быть удален из измерительного устройства 1002, как, например, когда измерительное

устройство 1002 электрически связывается с удаленным вычислительным устройством, дозирующим насосом для лекарственных препаратов и тому подобным.

[00198] При использовании биосенсорная система 1000 активирует и выполняет одну или несколько диагностических операций или других подготовительных функций до анализа образца. Интерфейс 1014 образца контрольного датчика 1004 находится в электрической и/или оптической связи с интерфейсом 1018 датчика измерительного устройства 1002. Электрическая связь включает в себя перенос входных и/или выходных сигналов между контактами в интерфейсе 1018 датчика и проводниками в интерфейсе 1014 образца. Контрольный датчик 1004 принимает образец, предпочтительно жидкую форму биологической жидкости. Образец перемещается в объем, образованный резервуаром 1008, посредством внесения образца в отверстие 1012. Образец течет через необязательный канал 1010 в резервуар 1008, заполняя объем и вытесняя при этом находившийся там перед этим воздух. Жидкий образец химически реагирует с реагентами, находящимися в канале 1010 и/или резервуаре 1008.

[00199] Процессор 1022 распознает, когда образец биологической жидкости для анализа присутствует или отсутствует. Интерфейс 1014 образца выдает выходной сигнал образца на интерфейс 1018 датчика. Процессор 1022 принимает выходной сигнал образца от интерфейса 1018 датчика. Процессор 1022 может демонстрировать выходной сигнал образца на дисплее 1020 и/или может сохранять выходной сигнал образца в среде для хранения данных 1028. Процессор 1022 детектирует, что образец присутствует, когда выходной сигнал опроса образца достигает одного или нескольких пороговых значений для образца или когда возникает электрическая проводимость между двумя или более электродами. Процессор 1022 может детектировать, что образец отсутствует, когда выходной сигнал опроса образца не достигает одного или нескольких пороговых значений для образца или когда не возникает электрическая проводимость между двумя или более электродами.

[00200] Процессор 1022 детектирует, когда образец приводит в состояние SFF или заполняет не полностью резервуар 1008. Интерфейс 1014 образца выдает выходной сигнал объема на интерфейс 1018 датчика. Процессор 1022 принимает выходной сигнал объема от интерфейса 1018 датчика. Процессор 1022 может демонстрировать выходной сигнал объема на дисплее 1020 и/или может сохранять выходной сигнал образца в среде для хранения данных 1028. Процессор 1022 сравнивает выходной сигнал объема с одним или несколькими пороговыми значениями для объема. Процессор 1022 распознает, что образец привел резервуар 1008 в состояние SFF, когда времена последовательного контакта или выходной сигнал опроса объема достигают одного или нескольких пороговых значений для объема. Процессор 1022 распознает, что образец заполнил резервуар 1008 не полностью, когда времена последовательного контакта или выходной сигнал опроса объема не достигают одного или нескольких пороговых значений для объема.

[00201] Процессор 1022 указывает пользователю добавить дополнительный образец в контрольный датчик 1004, до того как продолжить анализ аналита, когда процессор распознает, что образец заполнил резервуар 1008 не полностью. Процессор 1022 может выдавать сигнал ошибки или другой индикатор состояния недостаточного заполнения, когда выходной сигнал объема указывает, что резервуар 1008 не находится в состоянии SFF. Сигнал ошибки может включать в себя запрос или символ, запрашивающий дополнительный образец от пользователя. Когда при более позднем заполнении больше образца попадает в резервуар 1008 после недостаточного заполнения, больший объем образца генерирует другой выходной сигнал образца. Процессор 1022 определяет, что

дополнительный образец присутствует, когда другой выходной сигнал образца достигает того же самого или другого порогового значения для образца.

[00202] Когда процессор 1022 распознает, что резервуар 1008 находится в состоянии SFF, процессор 1022 дает указание генератору 1024 сигнала приложить аналитический

тестовый возбуждающий сигнал к образцу. Образец генерирует один или несколько выходных сигналов в ответ на тестовый возбуждающий сигнал. Процессор 1022 измеряет

выходной сигнал, генерируемый образцом из измеренного выходного сигнала.

Процессор 1022 определяет концентрацию аналита в образце. В зависимости от

распознавания недостаточного заполнения процессором 1022, процессор применяет

соответствующую компенсацию недостаточного заполнения. Например, если система

распознавания недостаточного заполнения определяет изначальное SFF, процессор

1022 применяет компенсацию при изначальном SFF. Процессор 1022 корректирует

выходные сигналы, корреляцию между концентрациями аналита и выходными сигналами

и/или концентрацию аналита с компенсацией недостаточного заполнения с помощью

по меньшей мере одного значения отклонения наклона. Концентрацию аналита можно

определять из корреляции, скорректированной с помощью наклона, и выходного

сигнала. Как описано ранее, также можно применять методы нормирования.

[00203] Хотя были описаны различные варианты осуществления настоящего

изобретения, средним специалистам в данной области будет понятно, что в рамках

объема настоящего изобретения возможны другие варианты воплощения и варианты

реализации.

Формула изобретения

1. Способ определения концентрации аналита в образце, содержащий этапы:

определения состояния заполнения контрольного датчика;

подачи сигнала о добавлении дополнительного образца, для того чтобы по существу

полностью заполнить контрольный датчик;

приложения аналитического тестового возбуждающего сигнала к образцу;

генерирования по меньшей мере одного значения аналитического выходного сигнала,

чувствительного к концентрации аналита в образце и аналитическому тестовому

возбуждающему сигналу;

компенсирования ошибки недостаточного заполнения по меньшей мере в одном

значении аналитического выходного сигнала в ответ на состояние заполнения

контрольного датчика; и

определения концентрации аналита в образце из по меньшей мере одного значения

выходного сигнала и компенсирования.

2. Способ по п.1, дополнительно содержащий этап детектирования наличия образца

в контрольном датчике до определения состояния заполнения контрольного датчика.

3. Способ по п.1, в котором

определение состояния заполнения контрольного датчика включает в себя

определение изначального состояния заполнения контрольного датчика, и в котором

компенсирование ошибки недостаточного заполнения по меньшей мере в одном

значении аналитического выходного сигнала в зависимости от состояния заполнения

контрольного датчика чувствительно к изначальному состоянию заполнения

контрольного датчика.

4. Способ по п.1, в котором определение состояния заполнения контрольного датчика

включает в себя этап

приложения последовательности опроса к образцу, где, предпочтительно, последовательность опроса включает в себя регулярную и дополнительную последовательности опроса, и дополнительная последовательность опроса включает в себя по меньшей мере один отличающийся дополнительный входной импульс, или

последовательное детектирование заполнения образцом.

5. Способ по п.4, в котором по меньшей мере один отличающийся дополнительный входной импульс включает в себя два или более отличающихся дополнительных входных импульса уменьшающейся амплитуды.

6. Способ по п.4, в котором последовательное детектирование включает в себя определение момента, когда две различные пары электродов приводятся в контакт с помощью образца.

7. Способ по п.4, дополнительно содержащий этап корректировки по меньшей мере одной эталонной корреляции с помощью по меньшей мере одной индексной функции, в котором компенсирование ошибки недостаточного заполнения включает в себя

определение по меньшей мере одной индексной функции из показателя ошибок.

8. Способ по п.7, в котором по меньшей мере одна индексная функция чувствительна к отклонению наклона между эталонной корреляцией и гипотетической концентрацией аналита в образце.

9. Способ по п.7, дополнительно содержащий этап

выбор показателя ошибок в зависимости от последовательности опроса или последовательного детектирования, причем,

предпочтительно, показатель ошибок представляет собой величину, чувствительную к пороговому значению для объема.

10. Способ по п.9, в котором показатель ошибок представляет собой величину, соответствующую продолжительности.

11. Способ по п.1, в котором компенсирование ошибки недостаточного заполнения включает в себя систему компенсации недостаточного заполнения при более позднем по существу полном заполнении, включающую в себя иную первичную функцию, чем используемая для компенсации изначального по существу полного заполнения.

12. Способ по п.1, в котором компенсирование ошибки недостаточного заполнения включает в себя систему компенсации при изначальном недостаточном заполнении малым объемом, включающую в себя иную первую функцию невязки, чем используемая для компенсации изначального по существу полного заполнения.

13. Способ по п.12, в котором система компенсации при изначальном недостаточном заполнении малым объемом дополнительно включает в себя первичную функцию, используемую для компенсации изначального по существу полного заполнения.

14. Способ по п.1, в котором компенсирование ошибки недостаточного заполнения включает в себя систему компенсации при изначальном недостаточном заполнении большим объемом, включающую в себя иную первичную функцию, чем используемая для компенсации изначального по существу полного заполнения.

15. Способ по п.1, в котором образец представляет собой цельную кровь, включающую в себя красные кровяные клетки, и аналит представляет собой глюкозу, и более чем 95% концентраций глюкозы, определенных для 600 или менее анализов, попадают в интервал относительной предельной систематической погрешности $\pm 10\%$.

16. Способ по п.15, в котором более чем 95% концентраций глюкозы, определенных для 600 или менее анализов, попадают в интервал относительной предельной систематической погрешности $\pm 10\%$, когда контрольный датчик изначальное заполнен не полностью и впоследствии по существу полностью заполнен в течение 35 секунд

или менее с момента изначального заполнения.

17. Способ по п.1, в котором образец представляет собой цельную кровь, включающую в себя красные кровяные клетки, и аналит представляет собой глюкозу, и более чем 75% концентраций глюкозы, определенных для 600 или менее анализов, попадают в интервал относительной предельной систематической погрешности $\pm 5\%$.

18. Способ по п.1, в котором образец представляет собой цельную кровь, включающую в себя красные кровяные клетки, и аналит представляет собой глюкозу, и концентрации глюкозы, определенные для 600 или менее анализов, дают стандартное отклонение относительной систематической погрешности, составляющее менее чем 5.

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

контрольный датчик, имеющий интерфейс образца в электрической связи с резервуаром, образованным контрольным датчиком; и

измерительное устройство, имеющее процессор, соединенный с интерфейсом датчика, причем интерфейс датчика имеет электрическую связь с интерфейсом образца, и процессор имеет электрическую связь со средой для хранения данных,

причем процессор осуществляет способ по п.1,

причем, предпочтительно, среда для хранения данных хранит по меньшей мере одну эталонную корреляцию, предварительно определенную с помощью эталонного прибора,

и

причем, предпочтительно, измерительное устройство является портативным.

20. Способ определения концентрации аналита в образце, содержащий этапы:

приложения регулярной последовательности опроса и дополнительной последовательности опроса к образцу, причем дополнительная последовательность опроса включает в себя по меньшей мере один отличающийся дополнительный входной импульс;

генерирования по меньшей мере одного аналитического выходного сигнала, чувствительного к концентрации аналита в образце;

выбора показателя ошибок, чувствительного к по меньшей мере одному

отличающемуся дополнительному входному импульсу;

определения по меньшей мере одной индексной функции, чувствительной к показателю ошибок; и

определения концентрации аналита в образце из по меньшей мере одного аналитического выходного сигнала и уравнения компенсации наклона, чувствительного к по меньшей мере одной индексной функции, где уравнение компенсации наклона включает в себя по меньшей мере одну эталонную корреляцию и по меньшей мере одно отклонение наклона.

21. Способ по п.20, в котором определение концентрации аналита в образце включает в себя корректировку корреляции, связывающей выходной сигнал с концентрацией аналита в образце, с помощью уравнения компенсации наклона.

22. Способ по п.20, в котором определение концентрации аналита в образце включает в себя корректировку концентрации аналита, определенной без помощи уравнения компенсации наклона, с помощью уравнения компенсации наклона.

23. Способ по п.20, в котором индексная функция представляет собой составную индексную функцию, включающую в себя по меньшей мере два члена, где каждый член модифицирован с помощью весового коэффициента.

24. Способ по п.20, в котором показатель ошибок, чувствительный к по меньшей мере одному отличающемуся дополнительному входному импульсу, представляет

собой один из изначального бинарного недостаточного заполнения, изначального недостаточного заполнения большим объемом и изначального недостаточного заполнения малым объемом.

25. Способ определения концентрации аналита в образце, содержащий этапы:

5 последовательного детектирования заполнения образцом контрольного датчика, где последовательное детектирование включает в себя определение момента, когда две различные пары электродов контрольного датчика приводятся в контакт с помощью образца;

10 генерирования по меньшей мере одного аналитического выходного сигнала, чувствительного к концентрации аналита в образце;

 выбора показателя ошибок, чувствительного к тому, когда две различные пары электродов контрольного датчика приводятся в контакт с помощью образца;

 определения по меньшей мере одной индексной функции, чувствительной к показателю ошибок; и

15 определения концентрации аналита в образце из по меньшей мере одного аналитического выходного сигнала и уравнения компенсации наклона, чувствительного к по меньшей мере одной индексной функции, где уравнение компенсации наклона включает в себя по меньшей мере одну эталонную корреляцию и по меньшей мере одно отклонение наклона.

20 26. Способ по п.25, в котором определение концентрации аналита в образце включает в себя корректировку корреляции, связывающей выходной сигнал с концентрацией аналита в образце, с помощью уравнения компенсации наклона.

25 27. Способ по п.25, в котором определение концентрации аналита в образце включает в себя корректировку концентрации аналита, определенной без помощи уравнения компенсации наклона, с помощью уравнения компенсации наклона.

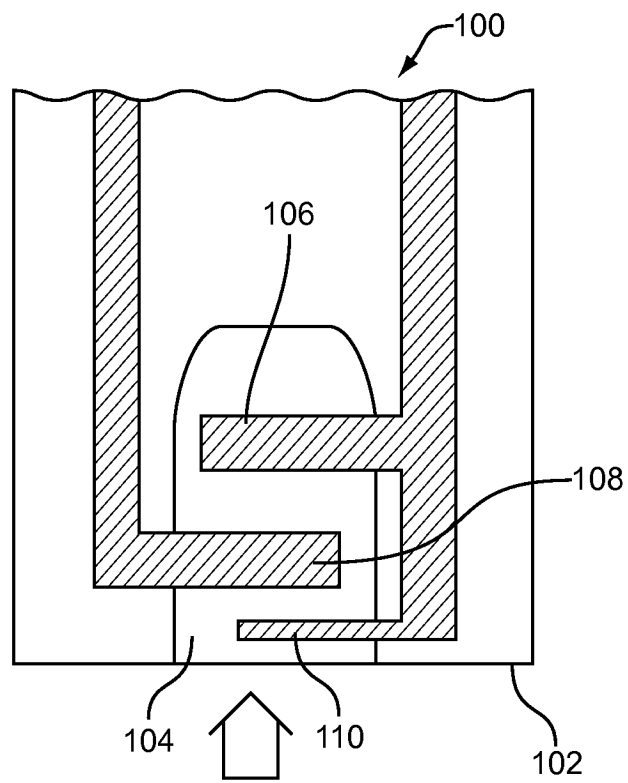
 28. Способ по п.25, в котором индексная функция представляет собой составную индексную функцию, включающую в себя по меньшей мере два члена, причем каждый член модифицирован с помощью весового коэффициента.

30 29. Способ по п.25, в котором показатель ошибок представляет собой один из изначального бинарного недостаточного заполнения, изначального недостаточного заполнения большим объемом и изначального недостаточного заполнения малым объемом.

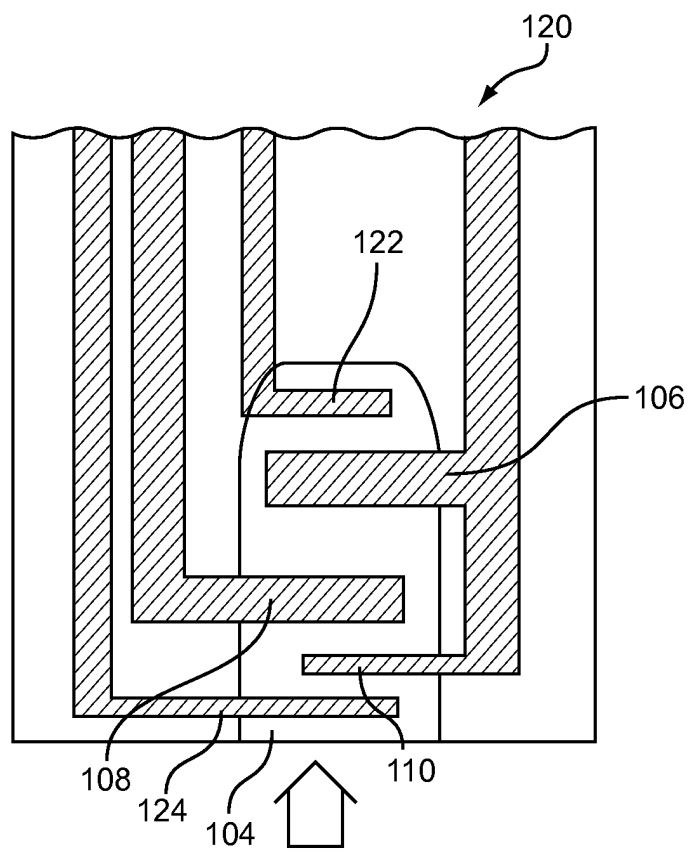
35

40

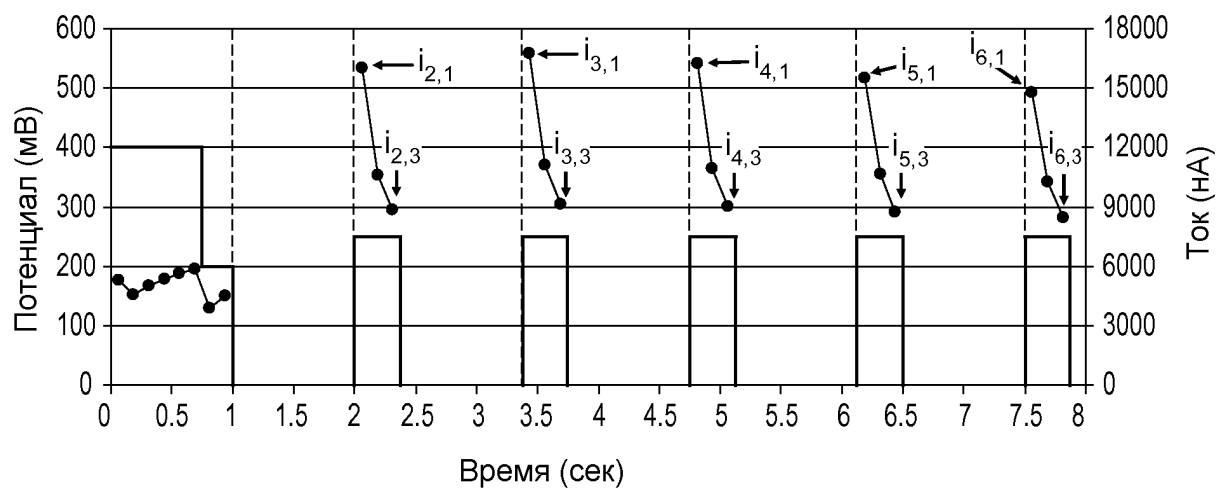
45



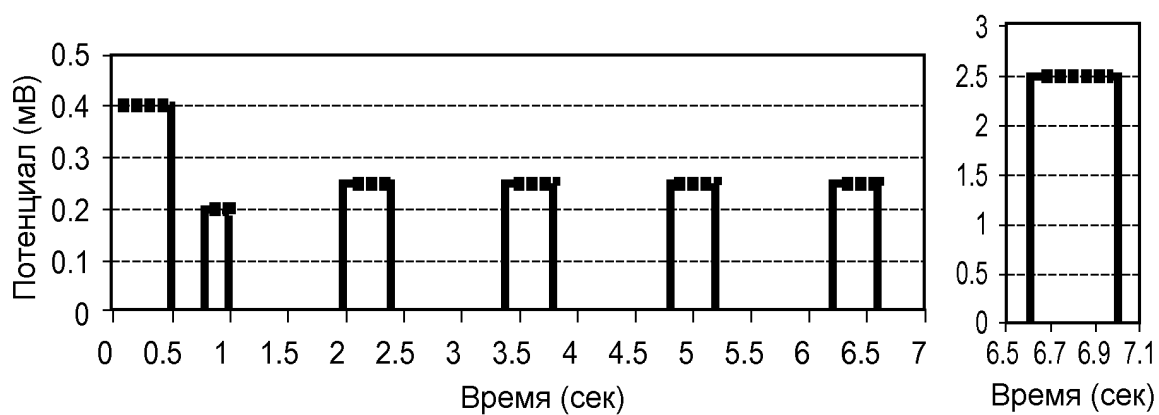
ФИГ. 1А



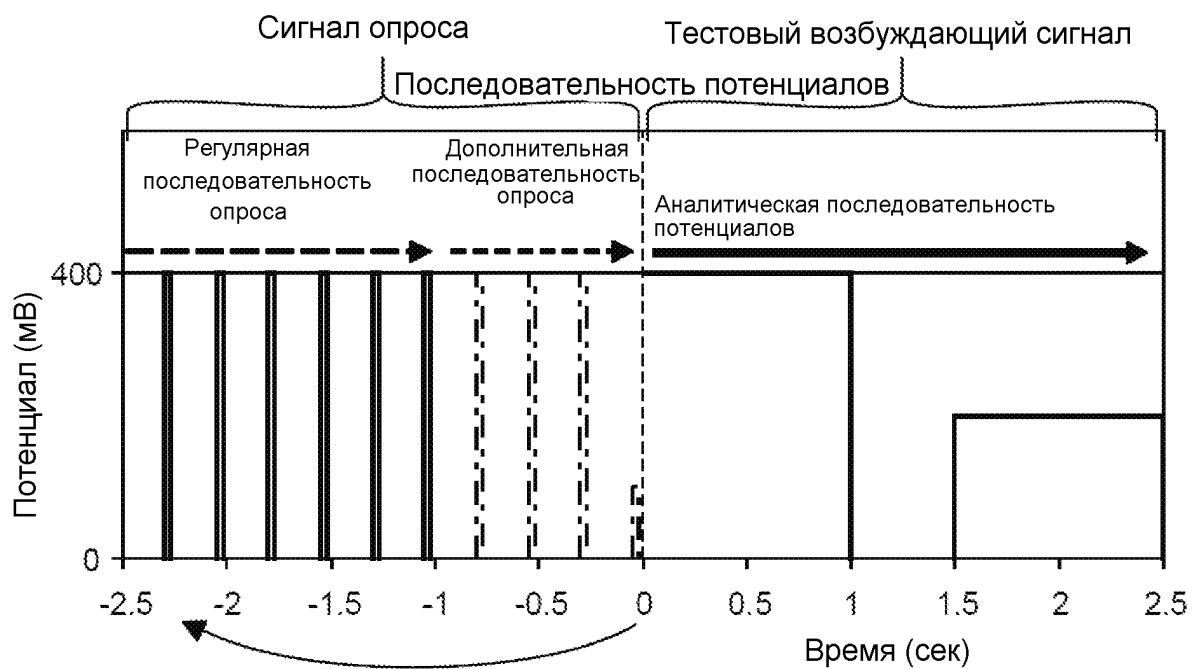
ФИГ. 1В



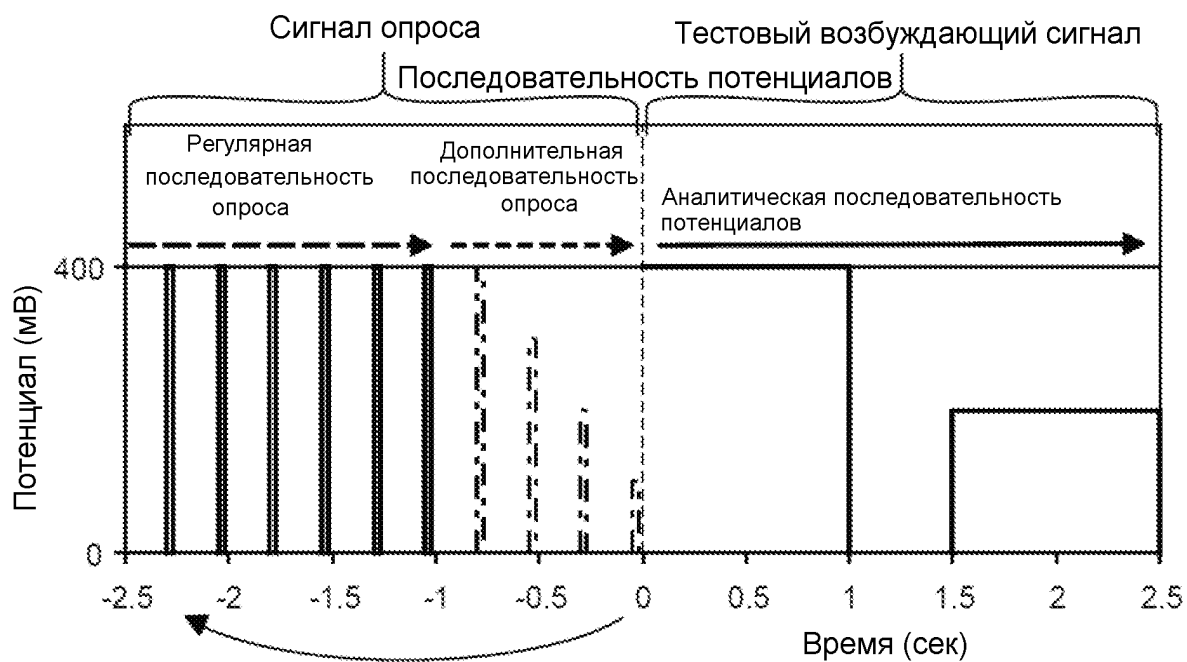
ФИГ. 2А



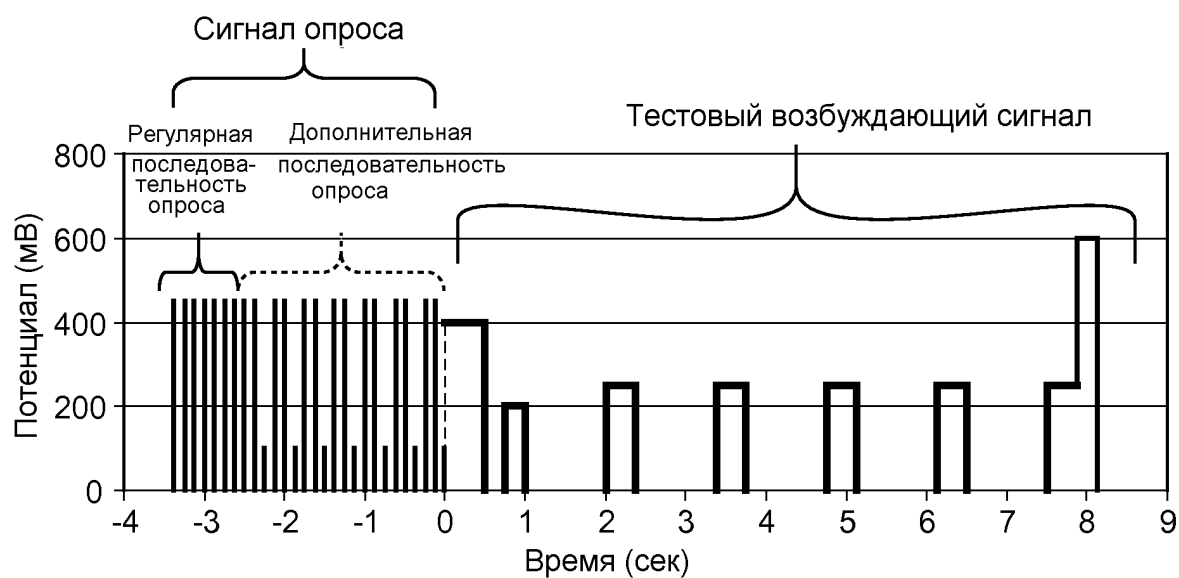
ФИГ. 2В



ФИГ. 3А



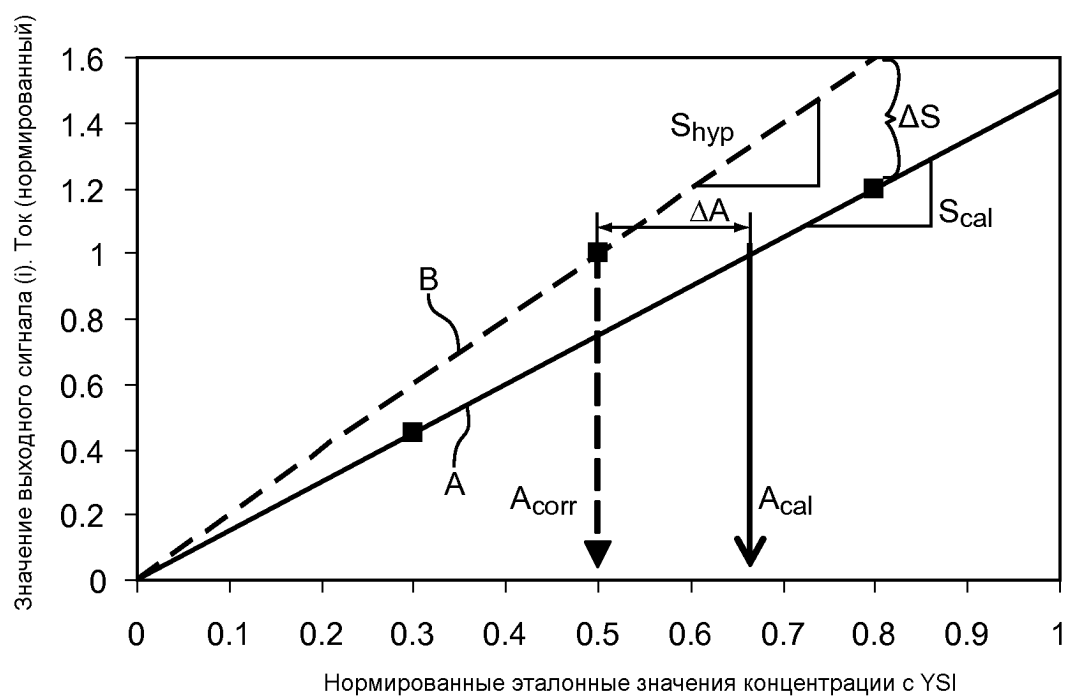
ФИГ. 3В



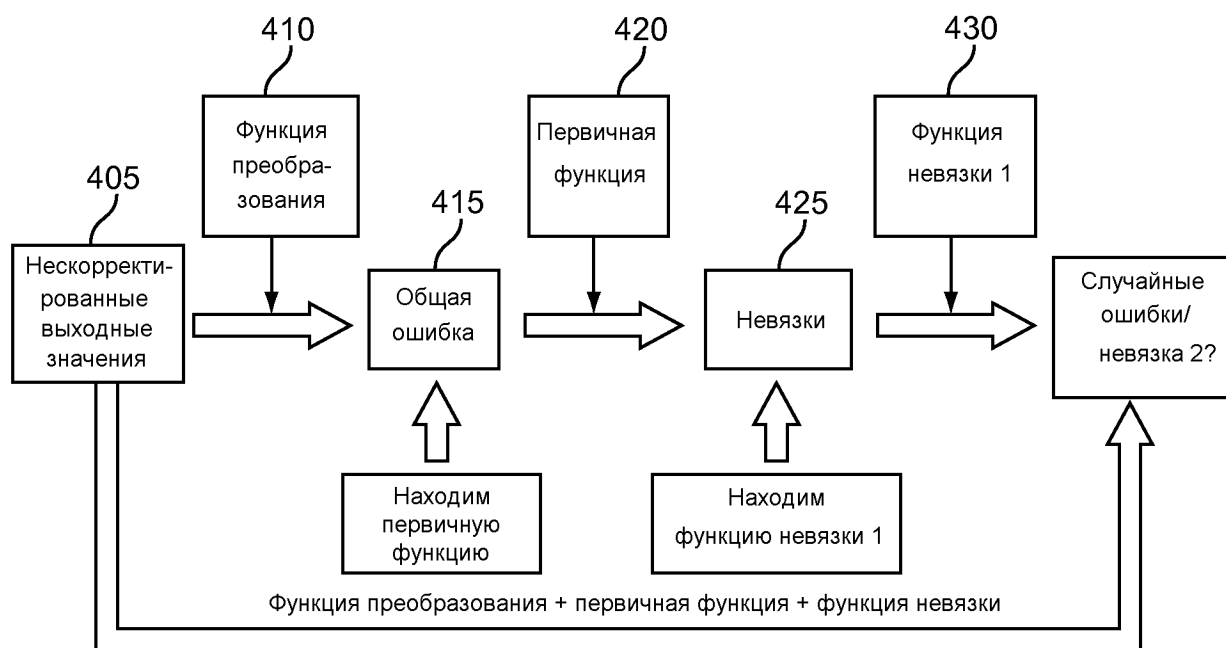
ФИГ. 3С



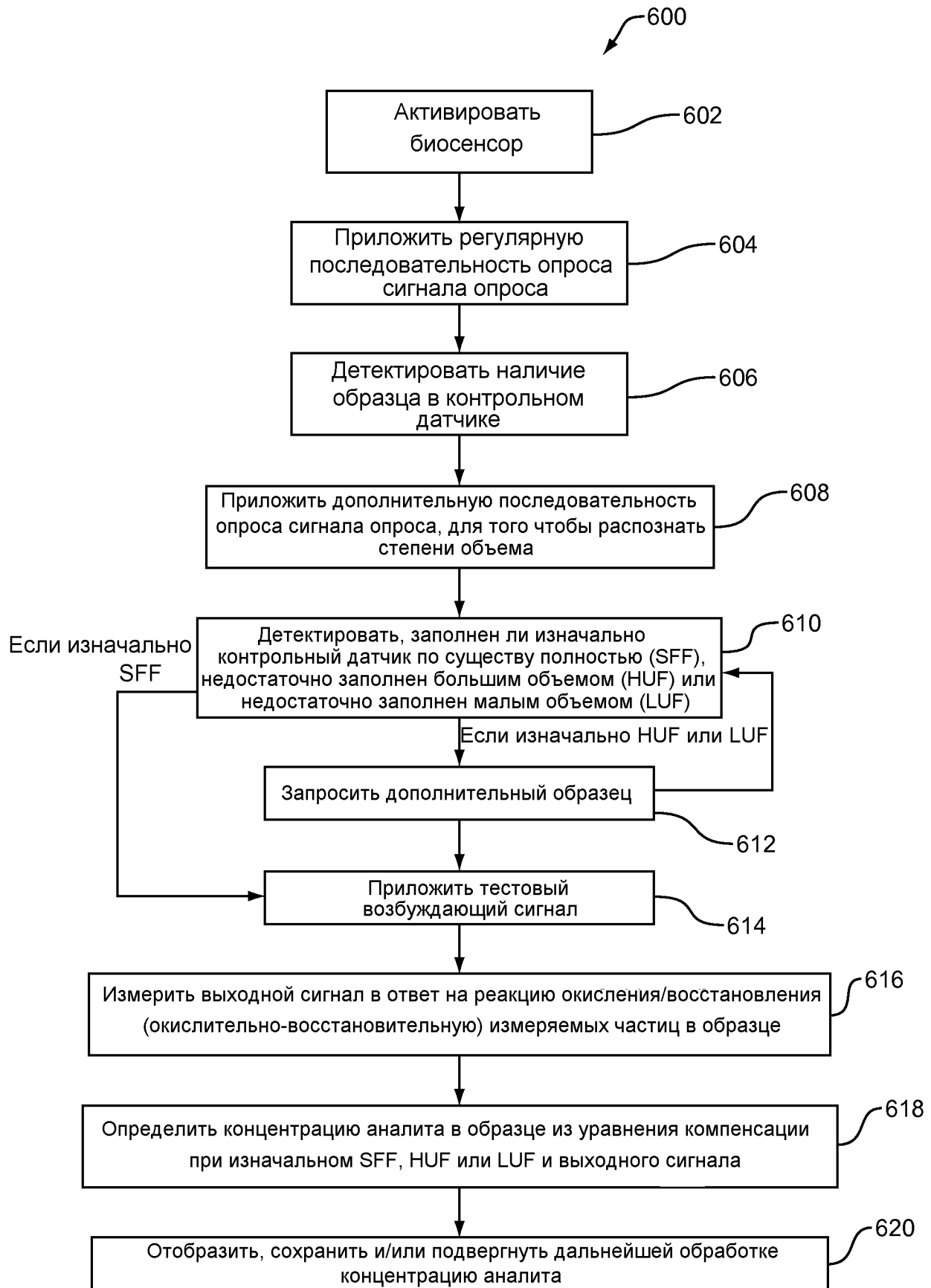
ФИГ. 3D



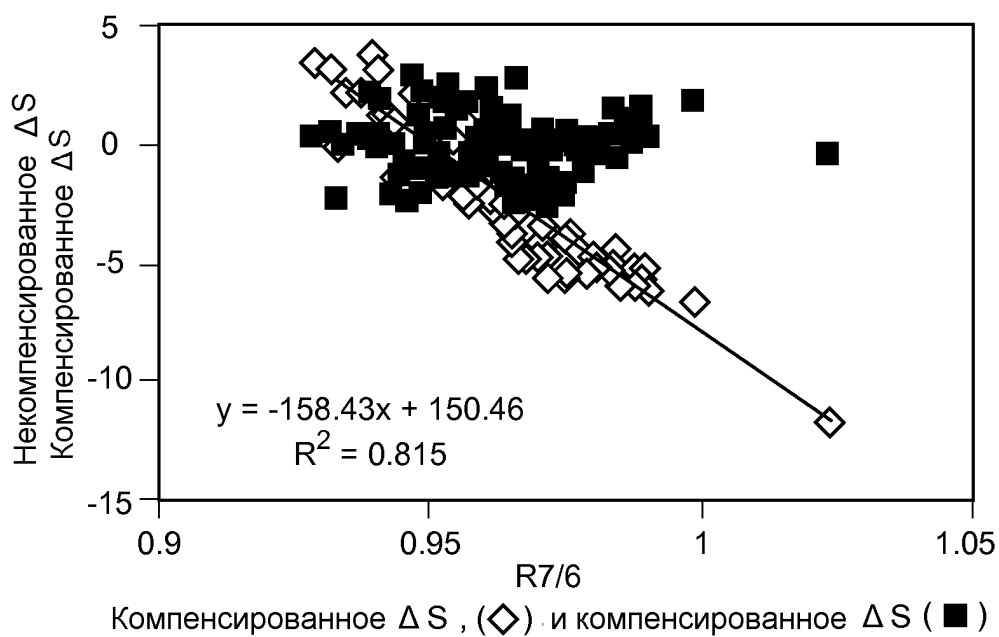
ФИГ. 4A



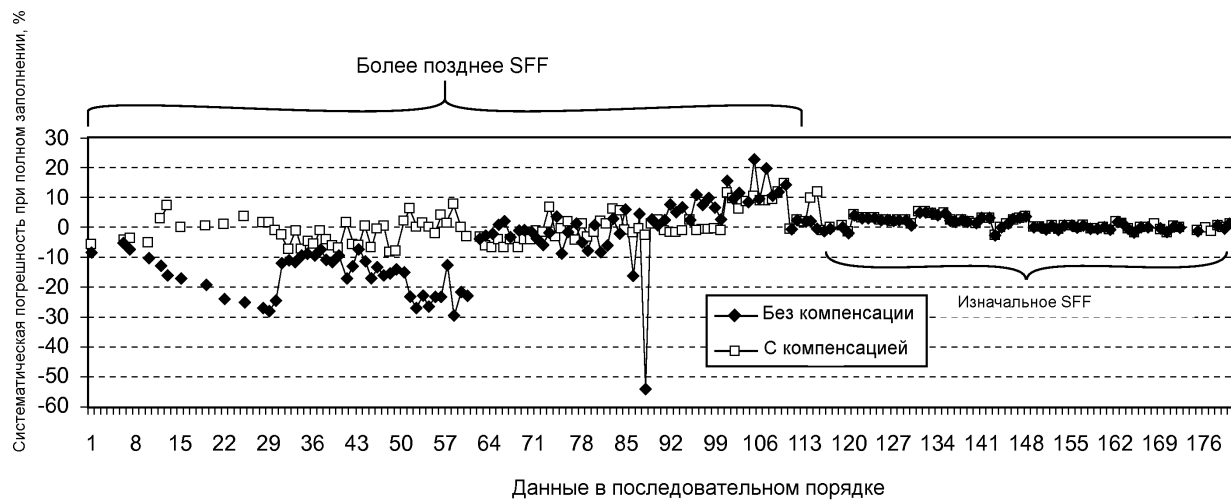
ФИГ. 4В



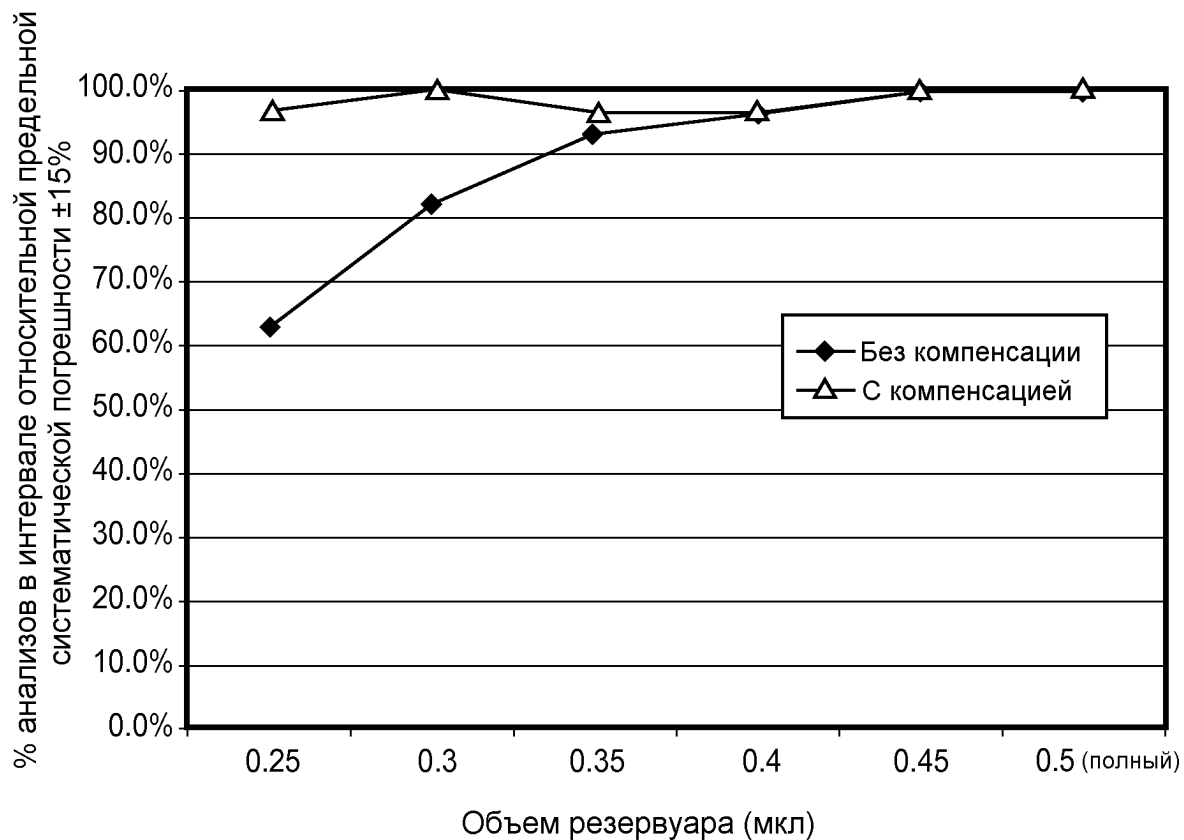
ФИГ. 6А



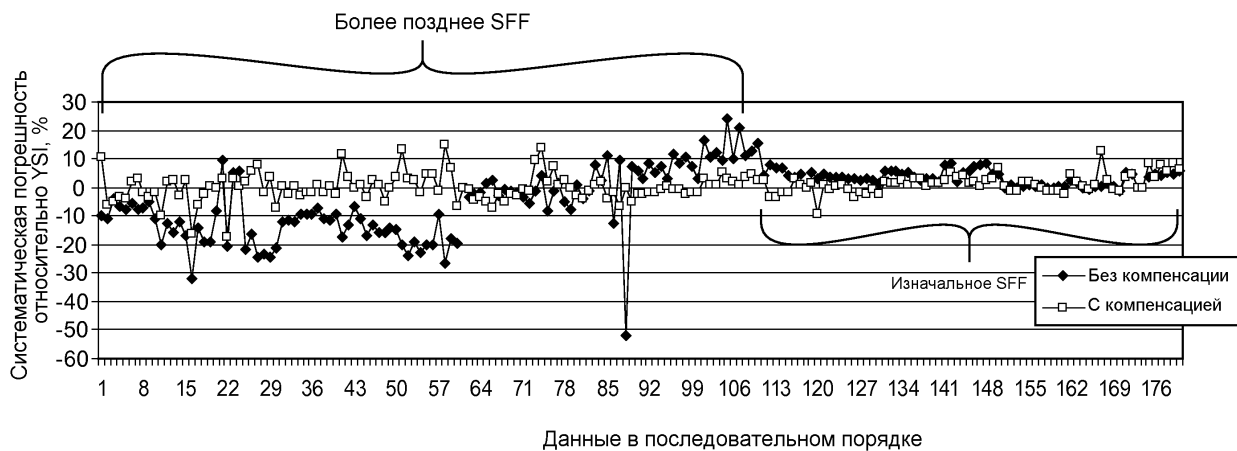
ФИГ. 7А



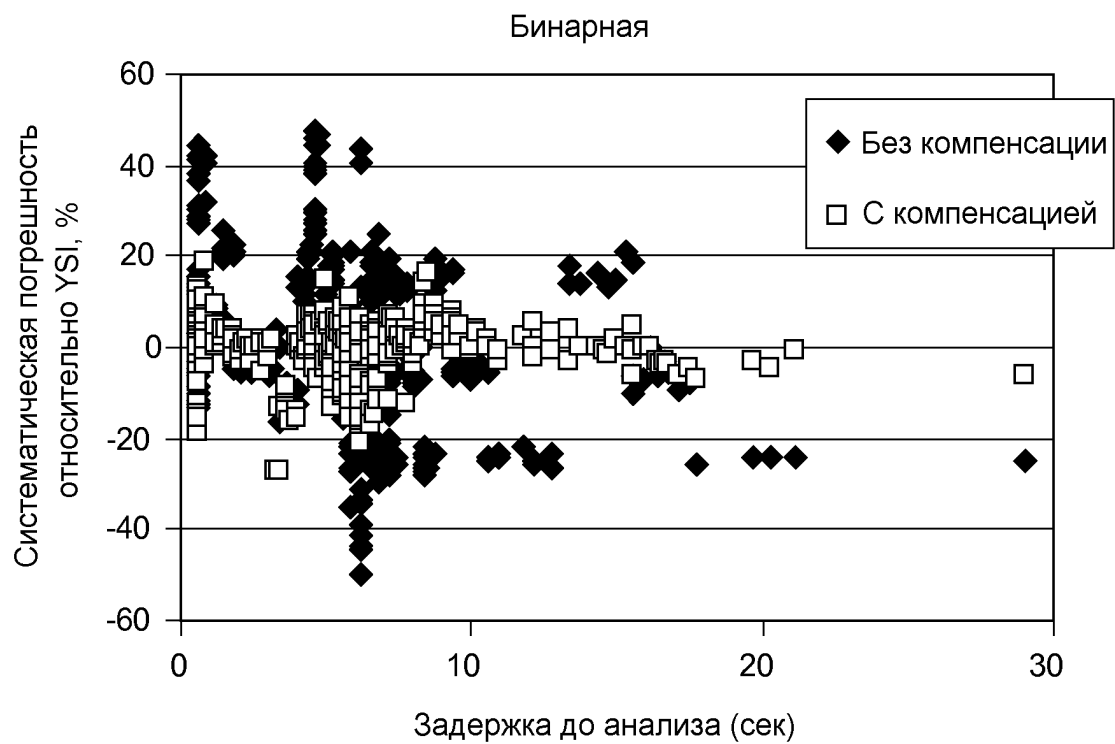
ФИГ. 7В



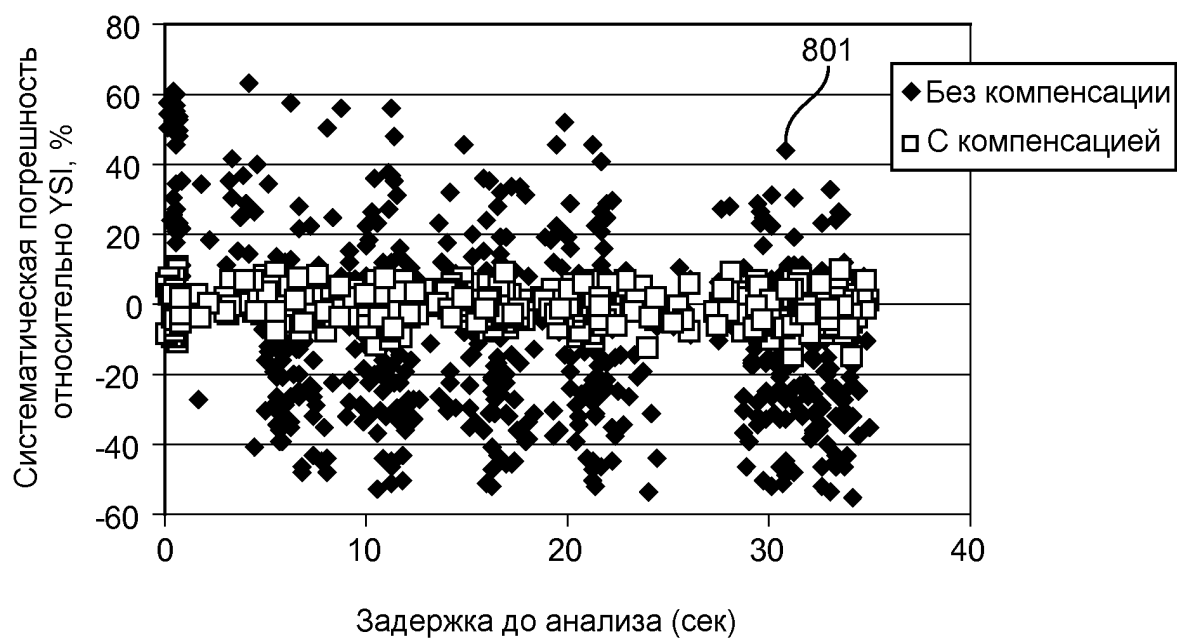
ФИГ. 7С



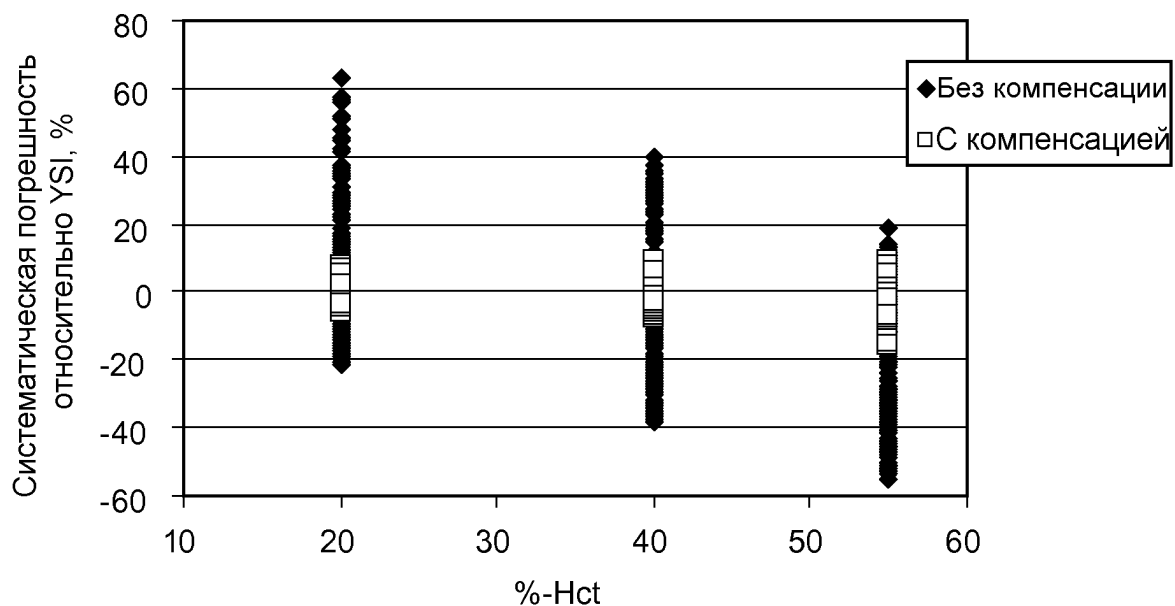
ФИГ. 7D



ФИГ. 7Е

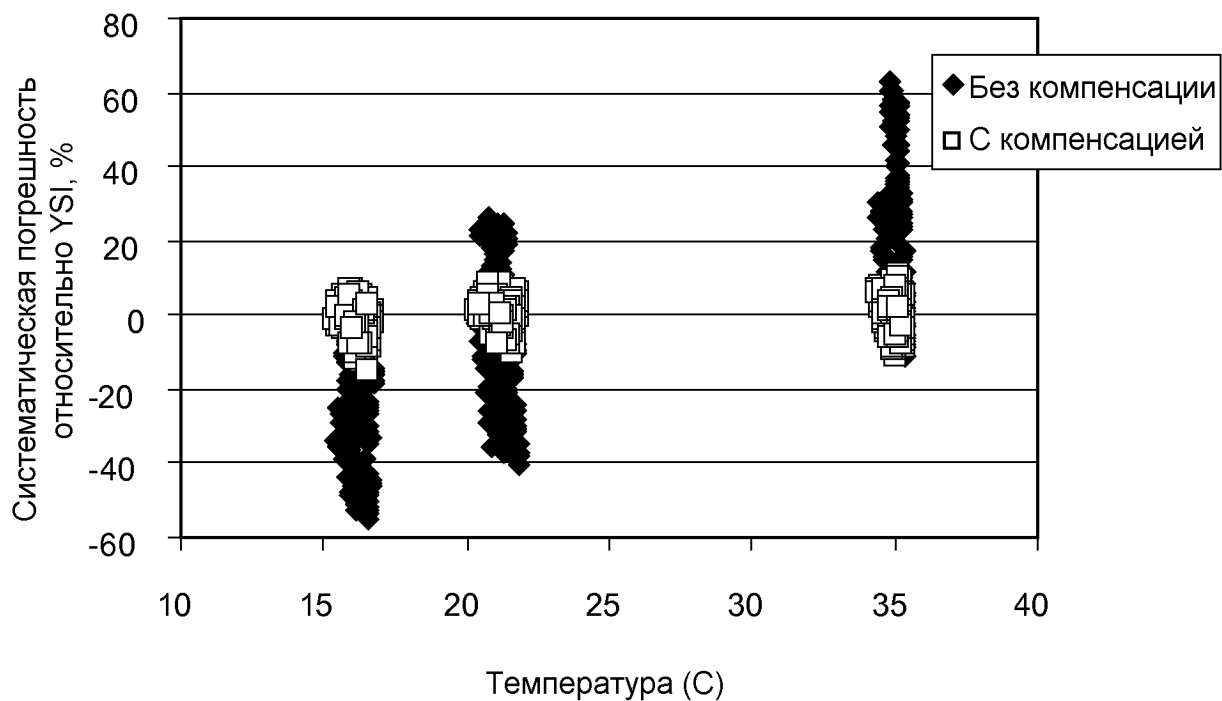


ФИГ. 8А

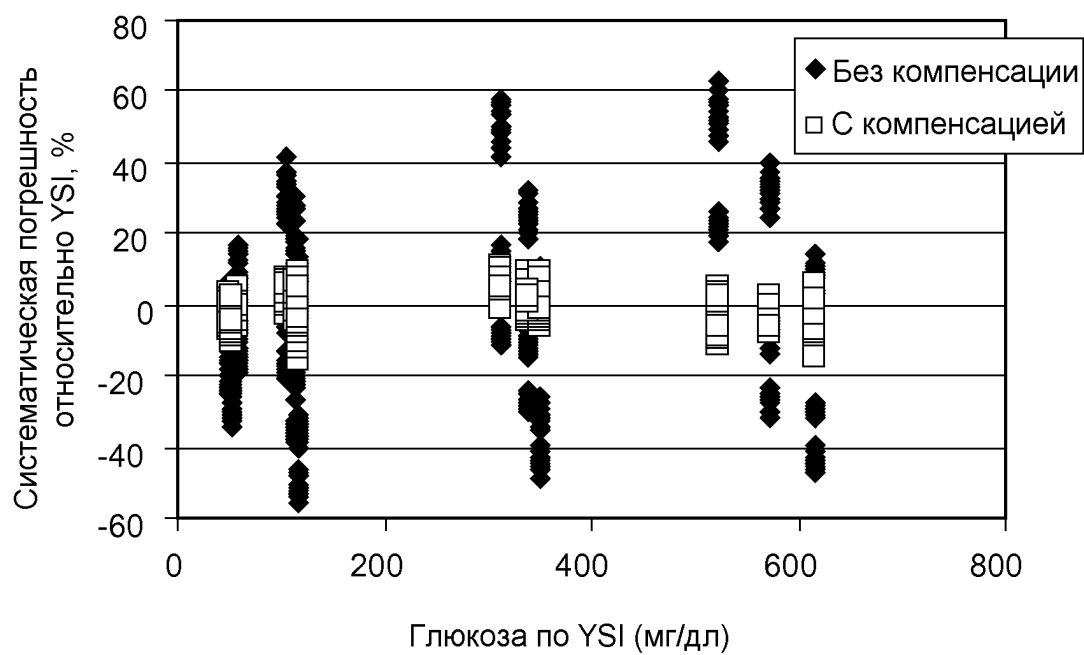


ФИГ. 8В

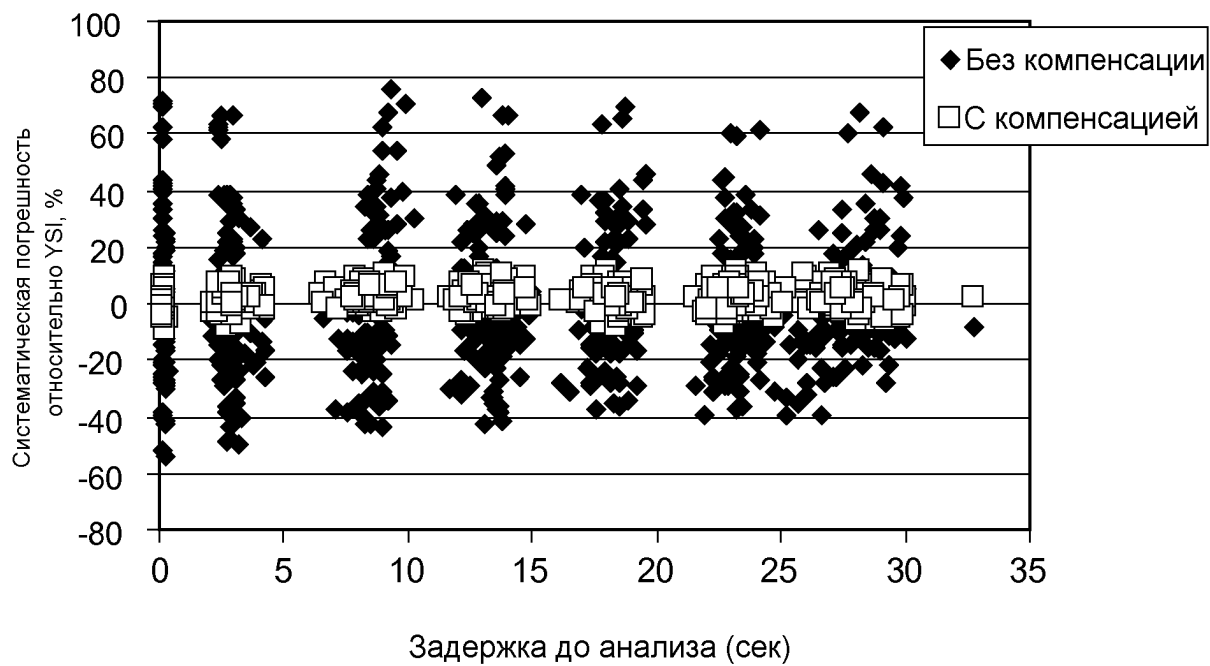
Качество при управлении



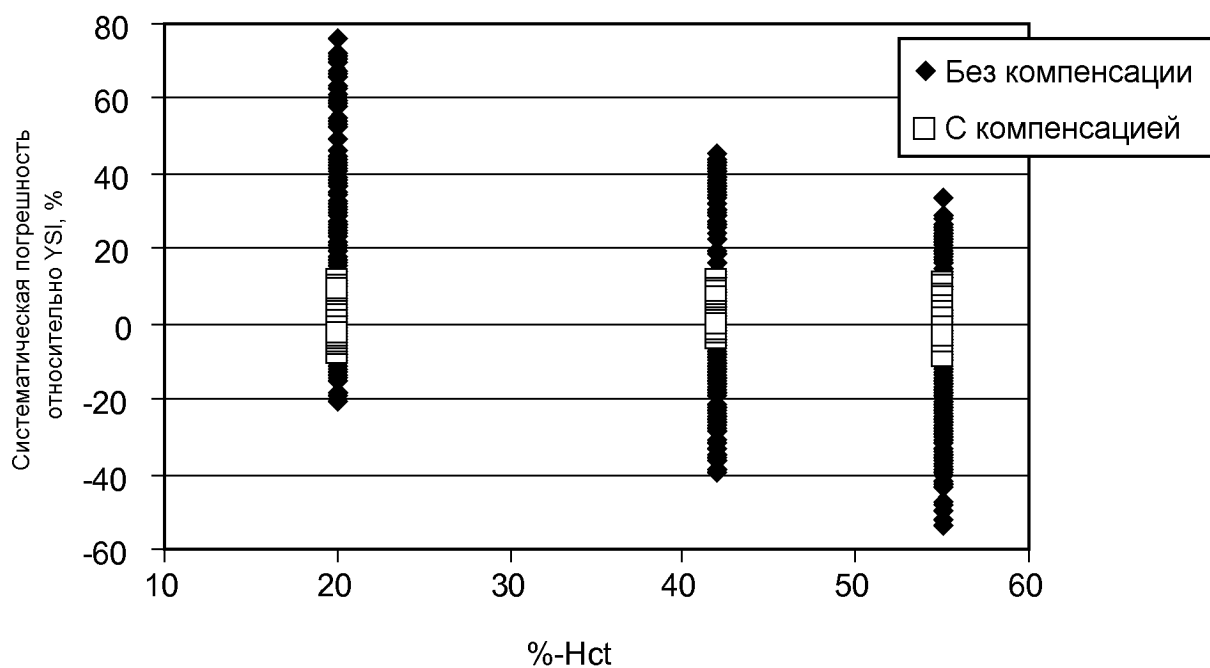
ФИГ. 8С



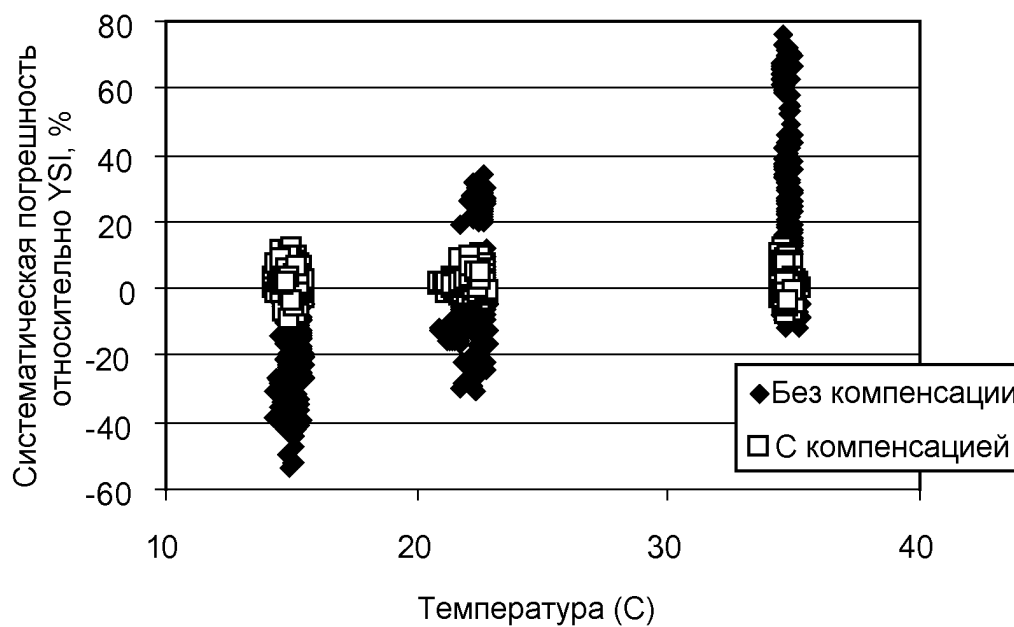
ФИГ. 8D



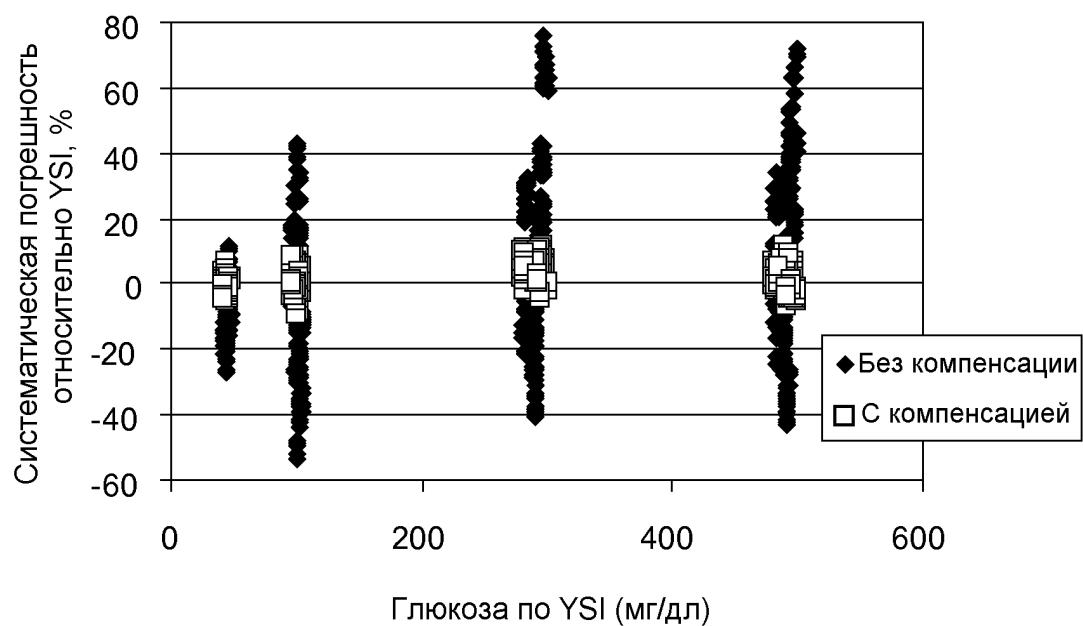
ФИГ. 9A



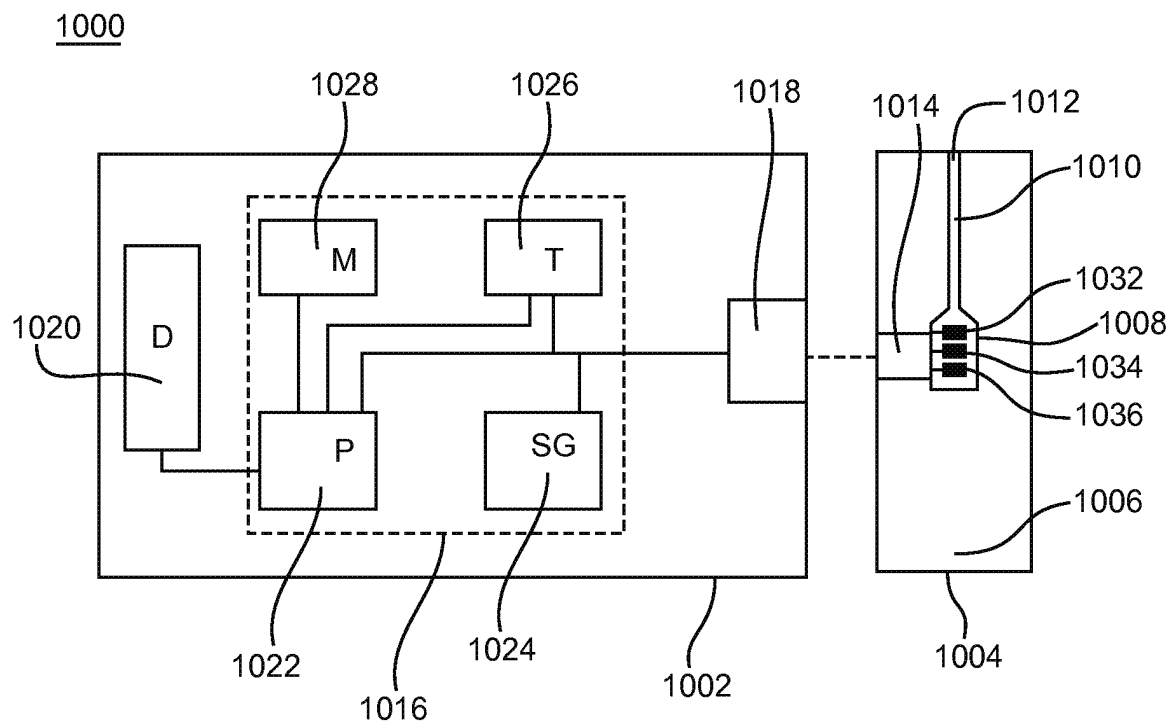
ФИГ. 9В



ФИГ. 9С



ФИГ. 9D



ФИГ. 10A