



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2018년12월13일

(11) 등록번호 10-1929057

(24) 등록일자 2018년12월07일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
G01N 33/487 (2006.01) **G06F 19/00** (2018.01)
- (21) 출원번호 10-2012-7027529
- (22) 출원일자(국제) 2011년03월22일
 심사청구일자 2016년03월22일
- (85) 번역문제출일자 2012년10월22일
- (65) 공개번호 10-2013-0016311
- (43) 공개일자 2013년02월14일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2011/029318
- (87) 국제공개번호 WO 2011/119533
 국제공개일자 2011년09월29일
- (30) 우선권주장
 61/316,174 2010년03월22일 미국(US)
- (56) 선행기술조사문헌
 US20090177406 A1*
 WO2010077660 A1
- *는 심사관에 의하여 인용된 문헌

- (73) 특허권자
바이엘 헬스케어 엘엘씨
미국, 뉴저지 07981-0915, 웹페니, 바이엘 블러바드 100
- (72) 발명자
우, 후안-펑
미국 46530 인디애나주 그랜저 쇼어라인 드라이브 14374
해리슨 베른
미국 46530 인디애나주 그랜저 카운티 로드 1 29470
마우러 에릭
미국 46628 인디애나주 사우스 벤드 스톤 브라이어 드라이브 3345
- (74) 대리인
김진희

전체 청구항 수 : 총 12 항

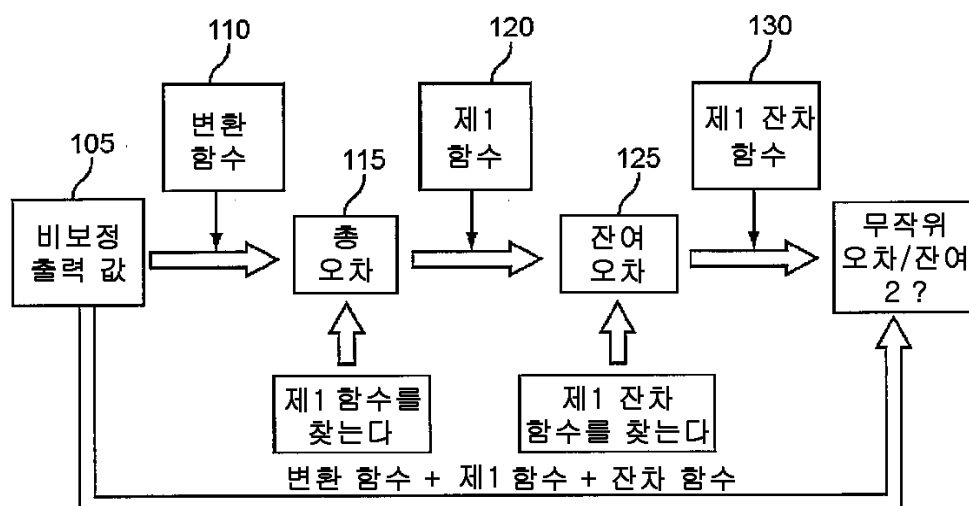
심사관 : 기광용

(54) 발명의 명칭 바이오센서를 위한 잔여 보상

(57) 요약

바이오센서 시스템은 분석물의 광식별성 중 또는 산화환원 반응으로부터 발생하는 출력 신호로부터 분석물 농도를 결정한다. 바이오센서 시스템은 제1 함수로 출력 신호에서의 총 오차의 50% 이상을 보상하고, 잔차 함수로 나머지 오차의 일부를 보상한다. 제1 함수 및 잔차 함수에 의해 제공된 오차 보상의 양은 가중 계수로 조정될 수 있다. 제1 함수 및 잔차 함수를 포함하는 보상 방법은, 오차에 기인하는 성분을 포함한 출력 신호로부터 향상된 정확도를 가지는 분석물 농도를 결정하는데 이용할 수 있다.

대표도 - 도1b



명세서

청구범위

청구항 1

시료 내 분석물 농도를 결정하는 방법으로서,

시료 내 분석물의 농도 및 입력 신호에 대응하는 출력 신호를 발생시키는 단계로서, 출력 신호는 총 오차에 기여하는 다중 오차 공급원으로부터의 오차를 포함하는 것인 단계;

출력 신호를 제1 함수(primary function) 및 제1 잔차 함수(first residual function)로 보상하여 보상된(compensated) 출력 신호를 결정하는 단계로서, 여기서

제1 함수는 분석물 분석으로부터 또는 출력 신호에 대응하는 분석물과 독립적인 공급원으로부터 직접 또는 간접 추출된 오차 매개변수 값을 이용하여 결정되는 인덱스 함수(index function)의 형태로 존재하고, 제1 함수는 온도 오차 또는 적혈구용적율(hematocrit) 오차 중 하나 이상을 보상하며, 총 오차의 50% 이상인 출력 신호에서의 제1 오차를 보상하고, 상기 온도 오차 및 적혈구용적율 오차는 상기 시료 내 분석물 농도를 결정하기 전에 조절 환경에서 미리 결정되며,

제1 잔차 함수는 오차가 무작위가 될 때까지 출력 신호에서의 총 오차 중 잔여 오차를 보상하고, 상기 잔여 오차는 상기 시료 내 분석물 농도를 결정하기 전에 조절 환경의 외부에서 사용자 자가-시험에 의해 도입된 작동 조건 오차인 것인 단계;

제1 오차 및 잔여 오차 둘 다가 각각 제1 함수 및 제1 잔차 함수에 의해 보상되어 있는 보상된 출력 신호를 제공하는 단계; 및

총 오차가 제1 오차 및 잔여 오차를 배제하도록 감소되어 있는 보상된 출력 신호로부터 시료 내 분석물 농도를 결정하는 단계

를 포함하는 방법.

청구항 2

제1항에 있어서,

제1 함수는 복합 인덱스 함수(complex index function)를 포함하고, 복합 인덱스 함수는 하나 이상의 가중 계수(weighing coefficient)에 의해 변형되는 항들의 하나 이상의 조합을 포함하며, 항들의 조합은 적혈구용적율(hematocrit) 오차 매개변수를 갖는 하나 이상의 항, 및 온도 오차 매개변수를 갖는 하나 이상의 항을 포함하는 것인 방법.

청구항 3

제2항에 있어서, 복합 인덱스 함수는 제1 항 및 제2 항을 포함하고, 제1 항 및 제2 항은 각기 복합 인덱스 함수 항 가중 계수에 의해 변형되며, 제1 항 및 제2 항은 각기 오차 매개변수를 포함하고, 오차 매개변수는 출력 신호로부터의 중간 신호의 값 및 출력 신호와 독립적인 공급원으로부터의 값에서 독립적으로 선택되는 것인 방법.

청구항 4

제1항에 있어서,

보상된 출력 신호를 결정하기 전에 하나 이상의 기준 상관(reference correlation)을 포함하는 변환 함수(conversion function)에 의해 출력 신호를 비보상된 출력 신호로 변환하는 단계로서, 상기 기준 상관은 시료 내 기지의 분석물 농도와 출력 신호 간의 상관 관계인 단계; 및

시료 내 분석물 농도를 결정하기 전에 조절 환경에서 기준 기기로 하나 이상의 기준 상관을 결정하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 5

제1항에 있어서, 제1 잔차 함수에 의해 제공된 보상을 제1 가중 계수로 조정하는 단계로서, 제1 가중 계수는 제1 함수에 의해 제공된 보상에 대응하는 것인 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 6

제5항에 있어서,

출력 신호를 제2 잔차 함수로 보상하여 보상된 출력 신호를 결정하는 단계로서, 제2 잔차 함수는 제1 잔차 함수의 적용 후에 잔류하는 잔여 오차를 추가 감소시키기 위한 것인 단계; 및

제2 잔차 함수에 의해 제공된 보상을 제2 가중 계수로 조정하는 단계로서, 제2 가중 계수는 제1 잔차 함수에 의해 제공된 보상에 대응하는 것인 단계

를 추가로 포함하는 방법.

청구항 7

삭제

청구항 8

삭제

청구항 9

제1항에 있어서, 제1 잔차 함수는 출력 신호에서의 총 오차 중 5% 이상을 보상하는 것인 방법.

청구항 10

삭제

청구항 11

제1항에 있어서,

제1 잔차 함수는 하기 단계를 포함하는 잔차 함수 결정 방법에 의해 결정되는 것인 방법:

다중 오차 매개변수를 제1 잔차 함수 내 잠재적 항으로서 선택하는 단계로서, 오차 매개변수는 출력 신호에서의 하나 이상의 오차에 대응하는 임의의 값인 단계;

잠재적 항에 대한 제1 배제 값을 결정하는 단계;

잠재적 항에 대한 제1 배제 값에 대응하는 배제 시험을 적용하는 단계;

제1 잔차 함수로부터 배제하기 위한 잠재적 항 중 하나 이상을 확인하는 단계; 및

제1 잔차 함수로부터 하나 이상의 확인된 잠재적 항을 배제하는 단계.

청구항 12

시료 내 분석물 농도를 결정하기 위한 바이오센서 시스템으로서,

시험 센서에 의해 형성된 저장소와 전기적으로 통신하는 시료 인터페이스를 갖는 시험 센서; 및

신호 발생기를 통해 센서 인터페이스에 연결된 프로세서를 갖는 측정 장치로서, 센서 인터페이스는 시료 인터페이스와 전기적으로 통신하고, 프로세서는 저장 매체와 전기적으로 통신하는 것인 측정 장치

를 포함하고,

프로세서는 신호 발생기에게 전기 입력 신호를 센서 인터페이스에 인가하도록 명령하고,

프로세서는 센서 인터페이스로부터의 입력 신호 및 시료 내 분석물의 농도에 대응하는 출력 신호를 결정하며,

프로세서는, 분석물 분석으로부터 또는 출력 신호에 대응하는 분석물과 독립적인 공급원으로부터 직접 또는 간

접 추출된 오차 매개변수 값을 이용하여 결정되는 인덱스 함수의 형태로 존재하고, 온도 오차 또는 적혈구용적율 오차 중 하나 이상을 보상하는 제1 함수로 출력 신호에서의 총 오차 중 50% 이상을 보상하고, 상기 온도 오차 및 적혈구용적율 오차는 상기 시료 내 분석물 농도를 결정하기 전에 조절 환경에서 미리 결정되며,

프로세서는, 오차가 무작위가 될 때까지 출력 신호에서의 잔여 오차를 보상하기 위해, 제1 잔차 함수로 출력 신호에서의 잔여 오차 중 5% 이상을 보상하고, 상기 잔여 오차는 상기 시료 내 분석물 농도를 결정하기 전에 조절 환경의 외부에서 사용자 자가-시험에 의해 도입된 작동 조건 오차이며,

프로세서는 보상된 출력 신호를 결정하고,

프로세서는 보상된 출력 신호로부터 시료 내 분석물 농도를 결정하는 것인

바이오센서 시스템.

청구항 13

제12항에 있어서, 측정 장치가 휴대용인 시스템.

청구항 14

제12항에 있어서,

프로세서는 온도 및 적혈구용적율 값을 제1 함수에 공급하고,

제1 함수는 저장 매체에 저장되는 것인 시스템.

청구항 15

제12항에 있어서, 프로세서는 보상된 출력 신호를 결정하기 전에 저장 매체로부터 하나 이상의 기준 상관을 포함하는 변환 함수에 의해 출력 신호를 비보상된 출력 신호로 변환하고, 상기 기준 상관은 시료 내 기지의 분석물 농도와 출력 신호 간의 상관 관계인 시스템.

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원에 대한 참조

[0002] 본원은 "언더필을 포함한 잔여 보상(Residual Compensation Including Underfill)"을 발명의 명칭으로 하는 2010년 3월 22일자로 출원된 미국 가출원 번호 제61/316,174호의 이익을 주장하며, 상기 가출원은 전체 내용이 본원에 참고 인용되어 있다.

[0003] 기술 분야

[0004] 본 발명은 바이오센서를 위한 잔여 보상에 관한 것이다.

배경 기술

[0005] 바이오센서 시스템은 생물학적 유체 시료, 예컨대 전혈, 혈청, 혈장, 뇨, 타액, 장 또는 세포 내 유체의 분석을 제공한다. 전형적으로, 상기 시스템은 시험 센서 내에 있는 시료를 분석하는 측정 장치를 포함한다. 시료는 통상 액체 형태이고, 생물학적 유체 외에도, 생물학적 유체의 유도체, 예컨대 추출액, 희석액, 여액 또는 재구성 추출액일 수 있다. 바이오센서 시스템에 의해 수행되는 분석으로써, 생물학적 유체 내 하나 이상의 분석물, 예컨대 알코올, 포도당, 요산, 락트산염, 콜레스테롤, 빌리루빈, 유리 지방산, 트리글리세라이드, 단백질, 케톤, 페닐알라닌 또는 효소의 존재 및/또는 농도가 결정된다. 분석은 생리학적 이상의 진단 및 치료에 유용할 수 있다. 예를 들어, 당뇨가 있는 개체는 바이오센서 시스템을 이용하여, 식이법 및/또는 의약품 처치에 맞게 조정하도록 전혈 중 포도당 농도를 결정할 수 있다.

[0006] 바이오센서 시스템은 하나 이상의 분석물을 분석하도록 설계될 수 있고, 상이한 체적의 생물학적 유체를 이용할 수 있다. 몇몇 시스템은 한 방울의 전혈, 예컨대 체적이 0.25 내지 15 마이크로리터(μL)인 전혈을 이용할 수 있다. 바이오센서 시스템은 벤치-탑(bench-top), 휴대형 등의 측정 장치를 이용하여 수행될 수 있다. 휴대형 측정 장치는 손에 잡히는 크기이고, 시료 내 하나 이상의 분석물의 확인 및/또는 정량화를 가능하게 한다. 휴대형 측정 시스템의 예에는 바이엘 헬스케어(Bayer HealthCare; 미국 뉴욕주 테리타운 소재)제의 엘리트(Elite)[®] 미터가 포함되고, 한편 벤치-탑 측정 시스템의 예에는 CH 인스트루먼트(CH Instruments; 미국 텍사스주 오스틴 소재)로부터 입수가 가능한 전기화학 워크스테이션이 포함된다.

[0007] 바이오센서 시스템은 광학 및/또는 전기화학 방법을 이용하여, 생물학적 유체를 분석할 수 있다. 몇몇 광학 시스템에서, 분석물 농도는 광식별성 중, 예컨대 분석물이나 분석물과 반응하는 화학 지시약(chemical indicator)로부터 형성된 반응 또는 생성물과 상호작용하거나 그것에 의해 흡수된 빛을 측정함으로써 결정된다. 다른 광학 시스템에서, 화학 지시약은 여기 빛을 조사할 때 분석물에 대응하여 형광을 방출하거나 발광한다. 빛은 전기 출력 신호, 예컨대 전류 또는 전위로 변환될 수 있고, 이는 마찬가지로 전기화학 시스템으로부터 출력 신호로 처리될 수 있다. 어느 한 광학 시스템에서는, 시스템이 빛을 측정하여, 이를 시료의 분석물 농도와 상관시킨다.

[0008] 흡광 광학적 시스템에서, 화학적 지시약은 빛을 흡수하는 반응 생성물을 생성시킨다. 디아포라제와 같은 효소와 함께 테트라졸륨과 같은 화학 지시약이 사용될 수 있다. 테트라졸륨은 통상 분석물의 산화환원 반응에 대응하여 포르마잔(크로마젠)을 형성한다. 광원으로부터의 입사 입력 빛은 시료로 향한다. 광원은 레이저, 발광 다이오드 등일 수 있다. 입사 빛은 반응 생성물에 의한 흡수를 위해 선택된 파장을 가질 수 있다. 입사 빛이 시료를 통과할 때, 반응 생성물은 입사 빛의 부분을 흡수하고, 이에 따라 입사 빛의 강도를 감쇠시키거나 감소시킨다. 입사 빛은 시료를 통해 검출기로부터 다시 반사되거나 검출기를 통해 투과될 수 있다. 검출기는 감쇠된 입사 빛(출력 신호)을 수집하고 측정한다. 반응 생성물에 의해 감쇠되는 빛의 양은 시료 중 분석물의 농도를 가리킨다.

[0009] 광 발생 광학 시스템에서, 화학 검출기는 분석물 산화반응 반응에 대응하여 형광을 발하거나 발광한다. 검출기는 발생된 빛(출력 신호)을 수집하고 측정한다. 화학 지시약에 의해 생성된 빛의 양은 시료 중 분석물 농도를 가리킨다.

- [0010] 전기화학 바이오센서 시스템에서, 분석물 농도는 분석물이나 시료에 입력 신호를 인가할 때 분석물에 대응하는 종의 산화/환원, 즉 산화환원 반응에 의해 발생된 전기 신호로부터 결정된다. 입력 신호는 전위 또는 전류일 수 있고, 예컨대 AC 신호가 DC 신호 오프셋과 함께 인가될 때와 같이, 신호는 불변, 가변, 또는 그의 조합일 수 있다. 입력 신호는 단일 펄스로서 인가되거나, 혹은 다중 펄스, 순서, 또는 주기로 인가될 수 있다. 효소 또는 유사 종은 산화환원 반응 동안 제1 종에서 제2 종으로의 전자 전달을 증진시키기 위해 시료에 첨가될 수 있다. 효소 또는 유사 종은 단일 분석물과 반응할 수 있고, 이에 따라 발생된 출력 신호의 부분에 특이성을 제공한다. 매개자를 사용하여, 효소의 산화 상태를 유지하고/하거나 분석물에서 전극으로의 전자 전달을 보조할 수 있다.
- [0011] 전기화학 바이오센서 시스템은 통상 시험 센서의 전기 도체와 연결된 전기 접점을 가지는 측정 장치를 포함한다. 도체는 도전성 물질, 예컨대 고체 금속, 금속 페이스트, 도전성 탄소, 도전성 탄소 페이스트, 도전성 중합체 등으로 이루어질 수 있다. 전기 도체는 전형적으로 작동 전극, 상대 전극, 기준 전극, 및/또는 시료 저장소로 확장된 기타 전극에 연결된다. 하나 이상의 전기 도체가 또한 시료 저장소에 확장되어, 전극에 의해 제공되지 않는 기능성을 제공할 수도 있다.
- [0012] 측정 장치는 전기 접점을 통해 입력 신호를 시험 센서의 전기 도체에 인가한다. 전기 도체는 입력 신호를 전극을 통해 시료 저장소 내에 존재하는 시료에 전달한다. 분석물의 산화환원 반응은 입력 신호에 대응하여 전기 출력 신호를 발생시킨다. 시험 센서로부터의 전기 출력 신호는 전류(전류법 또는 전압-전류법에 의해 발생), 전위(전위차법/전류측정법에 의해 발생), 또는 누적 전하(전해식측정법에 의해 발생)일 수 있다. 측정 장치는 출력 신호를 측정하고, 이를 시료 내 하나 이상의 분석물의 존재 및/또는 농도와 상관시키는 처리능을 가진다.
- [0013] 전해식측정법에서, 전위를 시료에 인가하여, 분석물을 완전히 산화 또는 환원시킨다. 전해식측정법을 이용한 바이오센서 시스템이 미국 특허 제6,120,676호에 기재되어 있다. 전류법에서는, 일정 전위(전압)의 전기 신호를 시험 센서의 전기 도체에 인가하고, 한편 측정된 출력 신호는 전류이다. 전류법을 이용한 바이오센서 시스템이 미국 특허 제5,620,579호; 제5,653,863호; 제6,153,069호; 및 제6,413,411호에 기재되어 있다. 전압-전류법에서, 변화하는 전위의 전기 신호를 생물학적 유체의 시료에 인가하고, 한편 측정된 출력은 전류이다. 개폐 전류법 및 개폐 전압-전류법에서는, WO 2007/013915 및 WO 2007/040913에 각기 기재된 바와 같은 펄스된 입력이 사용된다.
- [0014] 많은 바이오센서 시스템에서, 시험 센서가 생물 유기체의 외부, 내부 또는 부분적으로 내부에 사용하기 위해 적합화될 수 있다. 생물 유기체 외부에 사용될 때, 생물학적 유체의 시료가 시험 센서 내 시료 저장소에 도입될 수 있다. 시험 센서는 분석용 시료의 도입 전, 후 또는 중에 측정 장치 내에 배치될 수 있다. 생물 유기체의 내부 또는 부분적으로 내부에 있을 때, 시험 센서가 시료 내에 연속으로 침지될 수 있거나, 시료는 간헐적으로 시험 센서에 도입될 수 있다. 시험 센서는 시료의 체적을 부분적으로 단리하는 저장소를 포함하거나, 시료에 개방될 수 있다. 개방 시에, 시험 센서는 생물학적 유체와 접촉하도록 배치된 섬유 또는 다른 구조의 형태를 취할 수 있다. 마찬가지로, 시료는 분석을 위해, 예컨대 연속 모니터링을 위해 시험 센서를 통과하여 연속 유동되거나, 예컨대 간헐적 모니터링을 위해 개입되어, 분석될 수 있다.
- [0015] 바이오센서 시스템의 측정 성능은 정확도의 측면에서 정의되며, 이는 무작위 및 계통 오차 성분의 조합 효과를 반영한다. 계통 오차 혹은 진도(trueness)는 바이오센서 시스템으로부터 결정되는 평균 값과 생물학적 유체의 분석물 농도에 대해 수용된 하나 이상의 기준 값 사이의 차이이다. 진도는 평균은 평균 바이어스(mean bias)로 표시될 수 있고, 이 때 보다 큰 평균 바이어스 값은 보다 낮은 진도를 나타내고, 이에 따라 보다 낮은 정확도에 기여한다. 정밀도는 평균에 대한 다중 분석물 판독값들 중의 일치 근접도이다. 분석에서의 하나 이상의 오차는 바이오센서 시스템에 의해 결정되는 분석물 농도의 바이어스 및/또는 비정밀도에 기여한다. 그러므로, 바이오센서 시스템의 분석 오차의 감소는 정확도의 증가를 초래하고, 이에 따라 측정 성능의 향상을 초래한다.
- [0016] 바이어스는 "절대 바이어스" 또는 "바이어스 %(percent bias)"로 표시될 수 있다. 절대 바이어스는 mg/dL와 같은 측정 단위로 표시될 수 있고, 한편 바이어스 %는 100 mg/dL 또는 시료의 기준 분석물 농도에 대한 절대 바이어스 값의 백분율로 표시될 수 있다. 100 mg/dL 미만의 포도당 농도에 대해, 바이어스 %는 (100 mg/dL에 대한 절대 바이어스)*100로 정의된다. 100 mg/dL 이상의 포도당 농도에 대해, 바이어스 %는 기준 분석물 농도에 대한 절대 바이어스*100로 정의된다. 전혈 시료 내 분석물 포도당에 대해 수용된 기준 값은 기준 기기, 예컨대 YSI 인코포레이션(YSI Inc.)(미국 오하이오주 옐로우 스프링즈 소재)로부터 입수가 가능한 YSI 2300 스타트 플러스(STAT PLUS)TM로 취득될 수 있다. 바이어스 %를 결정하는 다른 기준 기기 및 방식이 다른 분석물에 대해 사용될 수 있다.
- [0017] 적혈구용적율(hematocrit) 바이어스는, 상이한 적혈구용적율 수준을 함유하는 시료에 대해 실험적 포도당 판독

값과 기준 기기로 취득된 기준 포도당 농도와 바이오센서 시스템으로부터 취득된 평균 차(계통 오차)를 지칭한다. 기준과 시스템으로부터 취득된 값 사이의 차는 특정 전혈 시료들 간의 다양한 적혈구용적율 수준으로부터 비롯되고, 일반적으로 하기 방정식에 의해 백분율로서 표시될 수 있다: $\% \text{Hct-바이어스} = 100\% \times (G_m - G_{ref}) / G_{ref}$ (여기서, G_m 은 특정 적혈구용적율 수준에서의 결정된 포도당 농도이고, G_{ref} 는 기준 적혈구용적율 수준에서의 기준 포도당 농도임). $\% \text{Hct-바이어스}$ 의 절대 값이 클수록, 시료의 보다 큰 적혈구용적율 수준($\% \text{Hct}$, 적혈 세포 체적/시료 체적 백분율로 표시됨)이 결정된 포도당 농도의 정확도를 감소시킨다.

[0018] 예를 들어, 동일한 포도당 농도를 함유하나 20, 40, 및 60%의 적혈구용적율 수준을 가지는 전혈 시료를 분석할 경우, 3개의 상이한 포도당 농도를 한 세트의 검정 상수(예를 들어, 전혈 시료를 함유하는 40% 적혈구용적율의 기울기 및 절편)에 기초한 시스템에 의해 보고할 것이다. 따라서, 전혈 포도당 농도가 동일하더라도, 시스템은, 20% 적혈구용적율 시료가 40% 적혈구용적율 시료보다 더 많은 포도당을 함유하고, 60% 적혈구용적율 시료는 40% 적혈구용적율 시료보다 더 적은 포도당을 함유함을 보고할 것이다. "적혈구용적율 감도"는 분석에 대해 바이어스 값에 영향을 미치게 되는 시료의 적혈구용적율 수준의 변화 정도를 표시한다. 적혈구용적율 감도는 적혈구용적율 $\%$ 당 바이어스 $\%$ 의 수치, 즉 바이어스/ $\% \text{Hct}$ 당 $\%$ -바이어스로서 정의될 수 있다.

[0019] 바이오센서 시스템은 다중 오차 공급원(error source)으로부터의 오차를 포함하는 생물학적 유체의 분석 동안 출력 신호를 제공할 수 있다. 상기 오차 공급원은 총 오차에 기여하고, 이는 예컨대 하나 이상의 부분 또는 전체 출력 신호가 시료의 분석물 농도에 대응하지 않거나, 적절하지 않게 대응할 때, 이상 출력 신호에 반영될 수 있다.

[0020] 이 오차는 하나 이상의 기여자, 예컨대 시료의 물리적 특성, 시료의 환경적 측면, 시스템의 작동 조건, 시험 센서 로트들 사이의 제조 변동 등으로부터 비롯될 수 있다. 시료의 물리적 특성에는 적혈구용적율(적혈 세포) 농도, 간섭 물질, 예컨대 지질 및 단백질 등이 포함된다. 간섭 물질에는 아스코르브산, 요산, 아세트아미노펜 등이 포함된다. 시료의 환경적 측면에는 온도 등이 포함된다. 시스템의 작동 조건에는 시료 크기가 충분히 크지 않을 때의 언더필 조건, 시료의 저속 충전, 시험 센서 내 시료와 하나 이상의 전극 사이의 간헐 전기 접촉, 분석물과 상호 작용하는 시약의 사전 분해 등이 포함된다. 시험 센서 로트 간의 제조 변동에는 시약의 양 및/또는 활성의 변화, 전극 면적 및/또는 공간의 변화, 도체 및 전극의 전기 전도성의 변화 등이 포함된다. 시험 센서 로트는 바람직하게 로트-대-로트 제조 변동이 실질적으로 감소되거나 제거되는 단일 제조 수행으로 이루어진다. 제조 변동은 또한, 시약의 활성이 시험 센서가 제조되는 시간과 분석에 사용되는 시간 사이에 변화하거나 분해될 때 도입될 수 있다. 분석에서 오차를 유발하는 다른 기여자 또는 기여자들의 조합이 있을 수 있다.

[0021] 바이어스 $\%$ 한도, 바이어스 $\%$ 표준 편차, 평균 바이어스 $\%$ 표준 편차, 평균 바이어스 $\%$ 스프레드(spread), 및 적혈구용적율 감도는 바이오센서 시스템의 측정 성능을 표시하는 독립적 방식이다. 바이오센서 시스템의 측정 성능을 표시하기 위해 부가 방식이 사용될 수 있다.

[0022] 바이어스 $\%$ 한도는 기준 분석물 농도에 대한 바이오센서 시스템의 정확도를 나타내고, 한편 바이어스 $\%$ 표준 편차 및 평균 바이어스 $\%$ 표준 편차는, 시료의 물리적 특성, 시료의 환경적 측면, 및 시스템의 작동 조건에서 생기는 오차에 대해 각기 단일 또는 다중 제조 로트의 다중 시험 센서를 거쳐 달성되는 정밀도를 반영한다. 평균 바이어스 $\%$ 스프레드(2개 이상의 시험 센서 로트의 평균 바이어스 $\%$ 의 평균으로부터의 단일 로트의 평균 바이어스 $\%$ 의 길이)는 로트들 간의 제조 변동 측면에서 동일 분석물 농도에 대한 2개 이상의 시험 센서 로트의 시험 센서로부터 결정되는 분석물 농도의 근접도를 반영한다.

[0023] 선택된 바이어스 $\%$ 경계의 "바이어스 $\%$ 한도(percent bias limit)" 내에 속하는 분석의 $\%$ 는 기준 농도에 근접하는 결정된 분석물 농도의 $\%$ 를 가리킨다. 따라서, 한도는 결정된 분석물 농도가 기준 농도에 얼마나 근접하는지를 정의한다. 예를 들어, 100의 수행 분석 중 95(95%)가 $\pm 10\%$ 바이어스 $\%$ 한도 이내에 속하게 되는 것은 100의 수행 분석 중 80(80%)가 $\pm 10\%$ 바이어스 $\%$ 한도 이내에 속하는 것보다 더 정확한 결과이다. 따라서, 선택된 바이어스 $\%$ 한도 이내에 속하는 분석의 백분율의 증가는 바이오센서 시스템의 측정 성능의 증가를 나타낸다.

[0024] 단일 로트로부터의 시험 센서를 이용하여 다중 분석에서 결정된 바이어스 $\%$ 로부터 평균을 결정하여, 다중분석에 대한 "평균 바이어스 $\%$ "를 제공할 수 있다. 서브세트의 로트, 예컨대 100 내지 140개의 시험 센서를 이용함으로써 시험 센서의 단일 로트에 대한 평균 바이어스 $\%$ 를 결정함으로써, 다중 혈액 시료를 분석할 수 있다. 시험 센서의 단일 로트에 대해 평균 바이어스 $\%$ 가 결정될 수 있기 때문에, 개별 분석으로부터의 바이어스 $\%$ 가 시험 센서 로트의 평균 바이어스 $\%$ 로부터 얼마나 멀리 떨어져 있는지를 기술하여, "바이어스 $\%$ 표준 편차"를 또한 결정할 수 있다. 바이어스 $\%$ 표준 편차는 동일한 시험 센서 로트로부터의 다중 분석의 평균에 대한 단일분석의 정밀

도의 지시약로 간주될 수 있다. 이 바이어스 % 표준 편차 값은, 예컨대 산술적으로나, 평균 제곱근을 이용하여, 혹은 다른 수단에 의해 평균을 구하여, 다중 시험 센서 로트로부터의 다중 분석의 수단에 대한 단일 분석의 정밀도의 지시약을 제공할 수 있다. 따라서, 바이어스 % 표준 편차 또는 평균 바이어스 % 표준 편차의 감소는 각 기 단일 시험 센서 로트 또는 다중 시험 센서 로트에 대한 바이오센서 시스템의 측정 성능의 증가를 나타낸다.

[0025] 다중 로트로부터의 시험 센서를 이용하여 다중 분석에서 결정된 평균 바이어스 %에 대해 평균을 결정하여, 다중 로트에 대한 "그랜드 평균 바이어스 %"를 제공할 수 있다. 그랜드 평균 바이어스 %는 시험 센서의 2개 이상의 로트에 대해 결정될 수 있다. 그랜드 평균 바이어스 %는 시험 센서의 다중 로트에 대해 결정될 수 있어, "평균 바이어스 % 스프레드"가 또한 결정되어, 개별 시험 센서 로트로부터의 평균 바이어스 %가 다중 시험 센서 로트의 그랜드 평균 바이어스 %로부터 얼마나 떨어져 있는지를 기술할 수 있다. 평균 바이어스 % 스프레드는 다중 시험 센서 로트로부터 다중 분석의 평균에 대한 정밀도의 지시약로 간주될 수 있다. 따라서, 평균 바이어스 % 스프레드의 감소는 다중 시험 센서 로트로부터의 제조 변동에 대한 바이오센서 시스템의 측정 성능의 증가, 및 로트들 간의 제조 변동에 대한 다중제조 로트로부터의 다중 시험 센서에 걸쳐 달성되는 정밀도의 증가를 나타낸다.

[0026] 상기 공급원 또는 기타 공급원로부터의 오차를 줄임에 의한 바이오센서 시스템의 측정 성능의 증가는, 예를 들어 혈중 포도당을 모니터링할 때 환자에 의한 정확한 치료법에 바이오센서 시스템에 의해 결정되는 분석물 농도가 더 많이 사용될 수 있다는 것을 의미한다. 부가적으로, 시험 센서를 폐기하고 환자에 의한 분석을 반복할 필요도 감소될 수 있다.

[0027] 한 시험 사례(test case)는 동일 로트로부터의 시험 센서를 이용하는 실질적으로 동일한 시험 조건 하에 일어나는 다중 분석(데이터 집합)의 집합체이다. 예를 들어, 결정된 분석물 농도 값은 전형적으로 건강 관리 전문가(health care professional)("HCP")) 시험에 대해서보다 사용자 자가-시험에 대해 더 열한 측정 성능을 나타냈고, 조절 환경 시험보다 HCP-시험에 더 열한 측정 성능을 나타냈다. 이러한 측정 성능의 차는, HCP-시험 또는 조절 환경 시험을 통해 결정된 분석물 농도에 비해 사용자 자가-시험을 통해 결정된 분석물 농도에 대한 바이어스 % 표준 편차가 보다 크다는 것으로 반영될 수 있다. 조절 환경은, 시료의 물리적 특성 및 환경적 측면이 조절될 수 있는 환경, 바람직하게 실험실 설정이다. 따라서, 한 조절 환경에서, 적혈구용적율 농도가 고정될 수 있고, 실제 시료 온도가 알려져 보상될 수 있다. 한 HCP 시험 사례에서, 작동 조건 오차가 감소되거나 제거될 수 있다. 한 사용자 자가-시험의 시험 사례, 예컨대 임상 실험에서, 결정된 분석물 농도는 모든 유형의 오차 공급원으로부터의 오차를 포함할 가능성이 크다.

[0028] 바이오센서 시스템은 분석물의 산화환원 또는 광-기재 반응에 대응하는 비보정 출력 값의 단일 공급원, 예컨대 전기화학 시스템의 상대 전극 및 작동 전극을 가질 수 있다. 바이오센서 시스템은 또한, 예컨대 하나 이상의 열전대 또는 다른 수단을 이용하여 온도를 결정하거나 평가하는 임의적 능력을 가질 수 있다. 이 시스템들에 부가하여, 바이오센서 시스템은 또한 분석물, 또는 분석물에 대응하는 매개자로부터의 값의 외부 부가 출력 값을 발생시키는 능력을 가질 수도 있다. 예를 들어, 전기화학 시험 센서에서, 하나 이상의 전기 도체는 또는 시료 저장소로 연장되어, 작동 전극 및 상대 전극에 의해 제공되지 않는 기능을 제공할 수 있다. 그러한 도체에는 작동 전극 시약 중 하나 이상, 예컨대 매개자가 결여될 수 있고, 이에 따라 작동 전극 신호로부터 배경 간섭 신호가 빠지게 된다.

[0029] 많은 바이오센서 시스템은 분석과 관련된 오차를 보상하기 위한 하나 이상의 방법을 포함하고, 이에 따라 바이오센서 시스템의 측정 성능을 향상시키는 것을 시도하게 된다. 보상 방법은 바이오센서 시스템에 부정확한 분석에 대해 보상하는 능력을 제공함으로써 바이오센서 시스템의 측정 성능을 증가시킬 수 있고, 이에 따라 시스템에서 수득되는 농도 값의 정확도 및/또는 정밀도가 증가하게 된다. 물리적 및 환경적 오차 기여자에 대한 통상적 오차 보상 방법은, 상기와 같은 유형의 오차가 조절 환경에서 재현될 수 있기 때문에, 통상적으로 실험실에서 개발되어 왔다. 그러나, 작동 조건 오차 기여자는, 상기 오차들 중 다수가 사용자가 바이오센서 시스템을 작동시키는 방식에서 비롯되기 때문에, 실험실에서 재현될 가능성이 보다 적다. 따라서, 작동 오차에서 비롯되는 오차는 실험실 설정에서 재현되기 어려울 수 있고, 따라서 통상적 보상 방법으로 보상하기 어렵다.

[0030] 따라서, 향상된 바이오센서 시스템, 특히 작동 조건 오차가 사용자 자가-시험에 의해 분석에 도입될 때의 시료 분석물 농도의 결정이 점차 더 정확하게 할 수 있는 바이오센서 시스템에 대한 필요가 현재 존재한다. 본 발명의 시스템, 장치 및 방법은 통상적 바이오센서 시스템과 관련된 결점들 중 하나 이상을 해소하게 된다.

발명의 내용

- [0031] **발명의 개요**
- [0032] 한 측면에서, 본 발명은 시료 내 분석물의 농도 및 입력 신호에 대응하는 출력 신호를 발생시키는 단계; 출력 신호를 제1 함수 및 제1 잔차 함수로 보상하여, 보상된 출력 신호를 결정하는 단계; 및 보상된 출력 신호로부터의 시료 내 분석물 농도를 결정하는 단계를 포함하는, 시료 내 분석물 농도를 결정하는 방법을 제공한다. 변환 함수를 사용하여, 출력 신호를 보상하기 전에 출력 신호를 비보상 출력 신호로 변환시킬 수 있다. 비보상 출력 신호는 비보상 분석물 농도 값일 수 있다.
- [0033] 본 발명의 또 다른 측면에서, 시료 내 분석물의 농도 및 입력 신호도에 대응한 출력 신호를 발생시키는 단계, 제1 함수 및 제1 잔차 함수에 대응하여 출력 신호로부터 보상된 출력 신호를 결정하는 단계, 및 보상된 출력 신호로부터 시료 내 분석물 농도를 결정하는 단계를 포함하는, 시료 내 분석물의 농도를 결정하는 방법이 있다. 제1 함수는 인덱스 함수(index function) 또는 복합 인덱스 함수(complex index function)를 포함할 수 있고, 바람직하게 전혈 시료 내 적혈구용적을 수준 및 온도로부터 생기는 오차를 보정한다.
- [0034] 본 발명의 또 다른 측면에서, 제1 잔차 함수에서 잠재적 항으로서 다중 오차 매개변수를 선택하는 단계, 잠재적 항에 대한 제1 배제 값을 결정하는 단계, 잠재적 항에 대한 제1 배제 값에 대응하는 배제 시험을 적용하여, 제1 잔차 함수로부터 배제하기 위한 잠재적 항 중 하나 이상을 확인하는 단계, 및 제1 잔차 함수로부터 하나 이상의 확인된 잠재적 항을 배제하는 단계를 포함하는, 잔차 함수를 결정하는 방법이 있다.
- [0035] 본 발명의 또 다른 측면에서, 센서에 의해 형성된 저장소와 전기적으로 통신하는 시료 인터페이스를 가지는 시험 센서, 및 신호 발생기를 통해 센서 인터페이스에 연결된 프로세서를 가지는 측정 장치(여기서, 센서 인터페이스는 시료 인터페이스와 전기적으로 통신하고, 프로세서는 저장 매체와 전기적으로 통신함)를 포함하는, 시료 내 분석물 농도를 결정하기 위한 바이오센서 시스템이 있다. 프로세서는 신호 발생기에 대해 전기 입력 신호를 센서 인터페이스에 인가하도록 지시하고, 시료 내 분석물의 농도에 대응하는 출력 신호 값을 결정하며, 제1 함수로 출력 신호 값에서의 총 오차의 50% 이상을 보상한다. 프로세서는 또한 저장 매체에 미리 저장된 제1 잔차 함수로 출력 신호 값에서의 나머지 오차의 5% 이상을 보상하여, 보상된 값을 결정하고, 보상된 값으로부터 시료 내 분석물 농도를 결정한다. 바이오센서 시스템의 측정 장치는 바람직하게 휴대가능하다.
- [0036] **도면의 간단한 설명**
- [0037] 본 발명은 하기 도면 및 발명의 상세한 설명을 참고로 하여 더욱 잘 이해될 수 있다. 도면 내 구성요소는 반드시 척도에 비례하지 않고, 그 대신 본 발명의 원리를 설명할 때에 강조되어진다.
- [0038] 도 1a는 생물학적 유체의 시료 내 분석물 농도를 결정하는 방법을 나타낸다.
- [0039] 도 1b는 변환 함수, 제1 보상 및 하나 이상의 잔여 보상을 포함한 오차 보상 방법을 나타낸다.
- [0040] 도 1c는 비조절 환경 시험 사례, 예컨대 사용자 자가-시험에 대응하는 잔차 함수 또는 함수들을 결정하기 위한 일반적 방법을 나타낸다.
- [0041] 도 1d는 잔차 함수에서 포함시키기 위한 항을 선택하는 방법을 나타낸다.
- [0042] 도 2a는 임상 실험에서의 2개의 센서 로트의 자가-시험으로부터의 총 오차와 제1 함수 간의 상관 플롯이다.
- [0043] 도 2b는 자가-시험으로부터의 실측 잔여 오차와 잔차 함수의 추출 후의 잔차 함수 값 사이의 상관 플롯이다.
- [0044] 도 2c는 임상 실험에서의 2개의 시험 센서 로트의 자가-시험으로부터의 총 오차와 제1 함수 값과 잔차 함수 값의 합 간의 상관 플롯이다.
- [0045] 도 3a는 전혈 시료로부터의 출력 신호 전류와 YSI 기준 기기에 의해 결정되는 각 시료의 기준 포도당 농도 간의 용량 반응 상관 플롯이다.
- [0046] 도 3b는 제1 함수 및 잔차 함수를 포함하는 오차 보상을 이용한 도 3a에서의 데이터 보상 후의 상관 플롯을 도시한다.
- [0047] 도 3c는 HCP 시험 사례로부터 수집된 혈액 시료에 대한 도 3a 및 도 3b에서의 보상 전 및 후의 바이어스 %를 플로팅하고, 여기서 보상된 데이터 집합의 99.3%가 $\pm 10\%$ 이내이다.
- [0048] 도 3d는 도 3a로부터의 데이터 보상 전 및 후의 적혈구용적을 감도를 도시하고, 여기서 바이어스 %의 적혈구용적 의존도는 보상 후에 실질적으로 제거된다.

- [0049] 도 4a는 모세관 및 정맥 시료로부터의 출력 신호 전류와 YSI 기준 기기에 의해 결정되는 각 시료의 기준 포도당 농도 간의 반응 상관 플롯이다.
- [0050] 도 4b는 모세관 및 정맥 시료 모두에 대한 제1 함수 및 잔차 함수를 포함하는, 동일 오차 보상을 이용한 도 4a에서의 데이터 보상 후의 상관 플롯을 도시한다.
- [0051] 도 4c는 도 4a로부터의 정맥혈 시료에 대한 보상 전 및 후의 바이어스 %를 플로팅한다.
- [0052] 도 4d는 스파이킹된 정맥 시료에 대한 보상 전 및 후의 적혈구용적율 감도를 도시하고, 여기서 바이어스 %의 적혈구용적율 의존도는 보상 후에 실질적으로 직선인 선을 제공하도록 본질적으로 제거된다.
- [0053] 도 5a는 총 87 시험 사례에 대한 보상 전 및 후의 각 시험 센서 로트에 대한 값의 표준 편차를 도시한다.
- [0054] 도 5b는 HCP 시험에서 각 로트에 대한 출력 전류 대 기준 포도당 농도에 있어, 회귀 기율기에 대한 다중 개별 시험 센서 로트의 평균 바이어스 %의 상관도를 도시한다.
- [0055] 도 5c는 제1 함수로의 보상 후, 또한 제1 함수 및 잔차 함수로의 보상 후의 HCP 및 사용자 자가-시험의 시험 사례로부터의 다중 시험 센서 로트의 평균 바이어스 %의 상관도를 도시한다.
- [0056] 도 5d는 HCP 및 자가-시험의 시험 사례 하에 각 시험 센서 로트에 대해 바이어스 % 한도를 $\pm 10\%$ 바이어스 % 한도 이내에 가지는 분석물 결정값의 %를 도시한다.
- [0057] 도 6a는 개폐 펄스 순서를 도시하고, 여기서 작동 전극 및 상대 전극에 인가된 입력 신호는 다중 펄스를 포함하고, 제2 입력 신호는 부가 전극에 인가되어, 2차 출력 신호를 발생시킨다.
- [0058] 도 6b는 다중 내부 임상 연구로부터의 데이터의 총 오차와 제1 함수 값 간의 상관 플롯이다.
- [0059] 도 6c는 동일 데이터의 총 오차와 제1 함수와 제1 잔차 함수의 조합 값 간의 상관 플롯을 도시한다.
- [0060] 도 6d는 BC 잔여를 이용한 시간의 함수로서의 바이어스 %를 나타낸다.
- [0061] 도 6e는 CD 잔여를 이용한 시간의 함수로서의 바이어스 %를 나타낸다.
- [0062] 도 7a는 생물학적 유체의 시료 내 분석물 농도를 결정하는 바이오센서 시스템의 개략도를 나타낸다.
- [0063] **발명의 상세한 설명**
- [0064] 결정된 분석물 농도에서의 분석 오차 및 발생한 바이어스는 잔여 오차의 보상을 통해 감소될 수 있다. 잔여 오차에 초점을 두고 잔여 오차와 연관된 잔차 함수를 찾음으로써, 분석에서의 총 오차가 감소될 수 있다. 바이오센서 시스템으로부터의 오차는 부분적으로 또는 전체적으로 독립적인 상이한 공정/거동으로부터 생기는 다중 오차 공급원 또는 기여자를 가질 수 있다. 제1 오차, 예컨대 온도 및 적혈구용적율을 제1 보상 함수로 보상하여 총 오차의 50% 이상을 제거함으로써, 나머지 잔여 오차가 결정될 수 있고, 이 잔여 오차와 연관된 잔차 함수가 결정될 수 있다.
- [0065] 잔여 오차 보상은 오차가 무작위가 될 때까지 총 오차를 실질적으로 보상할 수 있다. 무작위 오차는, 어떠한 오차 기여자에 의해서도 기인하지 않고, 통계학적으로 유의한 것으로 간주되는 수준으로 잔차 함수에 의해 기술되지 않는 것이다. 조합된 제1 함수와 잔차 함수로부터의 보상은 1가지 초과 방식으로 바이오센서 시스템의 측정 성능을 향상시킬 수 있다. 예를 들어, 조합된 제1 보상과 잔여 보상은 바이어스 % 한도, 바이어스 % 표준 편차, 평균 바이어스 % 표준 편차, 평균 바이어스 % 스프레드 중 하나 이상에 대해, 또한/또는 다른 방식으로 바이오센서 시스템의 측정 성능을 향상시킬 수 있다.
- [0066] 잔여 오차 보상은 "자가-시험(self-testing)" 중에 사용자 자체에 의해 분석되는 시료에 가장 큰 이점을 제공할 수 있다. 잔여 오차 보상은 또한 건강 관리 전문가(HCP)에 의해 분석되는 시료에 이점을 제공할 수도 있다. 어떠한 특정 이론에 의해서도 국한되고자 하는 것은 아니나, 조절 환경 또는 HCP-시험 오차와 실질적으로 독립적인 상이한 거동 또는 공정으로부터 비롯될 수 있는 것으로 판단된다.
- [0067] 도 1a는 생물학적 유체의 시료 내 분석물 농도를 결정하는 방법을 나타낸다. 142에서, 바이오센서 시스템은 생물학적 유체의 시료 내 분석물의 광식별성 중 또는 산화/감소(산화환원) 반응에 대응하여 출력 신호를 발생시킨다. 144에서, 바이오센서 시스템은 출력 신호를 측정한다. 146에서, 분석물 농도는 하나 이상의 변환 함수, 하나 이상의 제1 함수, 및 하나 이상의 잔차 함수 및 출력 신호를 포함하는 보상 방법으로부터 결정된다. 148에서, 보상된 분석물 농도는 표시되고/되거나, 향후 기준을 위해 저장되고/되거나, 추가 계산을 위해 사용될

수 있다.

- [0068] 도 1a의 142에서, 바이오센서 시스템은 생물학적 유체의 시료 내 분석물의 광식별성 중 또는 산화/감소(산화환원) 반응에 대응하여 출력 신호를 발생시킨다. 출력 신호는 광학 센서 시스템, 전기화학 센서 시스템 등을 이용하여 발생될 수 있다.
- [0069] 도 1a의 144에서, 바이오센서 시스템은 시료에 인가된 입력 신호에 대응하여, 예컨대 분석물의 산화환원 반응으로부터, 분석물에 의해 발생된 출력 신호를 측정한다. 시스템은 연속적으로 또는 간헐적으로 출력 신호를 측정할 수 있다. 예를 들어, 바이오센서 시스템은 개폐 전류법 입력 신호의 펄스 중에 간헐적으로 출력 신호를 측정할 수 있고, 이에 따라 각 펄스 중에 기록된 다중 전류 값이 얻어진다. 바이오센서는 전기화학 매개자를 통해 직접적으로 또는 간접적으로 분석물로부터 출력 신호를 측정할 수 있다. 바이오센서 시스템은 디스플레이에 출력 신호를 나타내고/내거나, 메모리 장치에 출력 신호 또는 출력 신호의 부분을 저장할 수 있다.
- [0070] 도 1a의 146에서, 시료의 분석물 농도는 하나 이상의 변환 함수, 하나 이상의 제1 보상, 하나 이상의 잔여 보상 및 출력 신호를 포함한 오차 보상 방법을 이용하여 결정될 수 있다.
- [0071] 도 1b는 변환 함수 110, 제1 보상 및 잔여 보상을 포함하는 오차 보상 방법을 나타낸다. 총 오차 115를 포함한 변환 함수 110으로부터의 출력은 제1 함수 120 형태의 제1 보상으로 보상된다. 나머지 잔여 오차 125는 적어도 제1 잔차 함수 130 형태의 잔여 보상으로 보상된다. 총 오차 115는 제1 오차 및 잔여 오차를 포함한다. 총 오차 115는 또한 무작위 오차 및/또는 다른 유형의 오차도 포함할 수 있다. 변환 함수 110, 제1 함수 120, 및 제1 잔차 함수 130은 3개의 분리된 수학 방정식, 단일 수학 방정식, 또는 기타 방정식으로서 수행될 수 있다. 예를 들어, 변환 함수 110은 조합된 제1 수학 방정식 및 제1 함수 120 및 제1 잔차 함수 130으로서 수행될 수 있고, 제2 수학 방정식으로서 수행될 수 있다.
- [0072] 도 1b에서, 비보정 출력 값 105는 전류법(amperometric), 전압-전류법(voltammetric), 또는 전류 성분을 가지는 출력 신호를 발생시키는 다른 입력 신호에 대응하는 출력 전류일 수 있다. 비보정 출력 값은 전위차법, 전류 측정법, 또는 전위 성분을 가지는 출력 신호를 발생시키는 다른 입력 신호에 대응하는 출력 전위일 수 있다. 비보정 출력 값은 광학 시스템의 검출기에 의해 검출되는 빛에 대응하는 전류 또는 전위 성분을 가지는 출력 신호일 수 있다. 출력 신호는 시료 내 측정가능한 종에 대응한다. 측정가능한 종은 관심 분석물이거나, 관심 분석물의 농도에 대응하는 시료 내 농도를 가지는 매개자일 수 있다.
- [0073] 변환 함수 110은 바람직하게 측정 장치로부터의 입력 신호에 대응하여 시료로부터 발생되는 비보정 출력 값 105와 시료의 기지의(known) 물리적 특성 및 환경적 측면에서 결정되는 하나 이상의 기준 분석물 농도와 상관 관계이다. 예를 들어, 시료는 42%의 기지의 적혈구용적율을 함량을 가지는 전혈 시료일 수 있고, 여기서 분석은 25℃의 기지의 일정 온도에서 수행된다. 기지의 시료 분석물 농도와 비보정 출력 신호 값 간의 상관 관계는 그래프로나, 수학적으로, 혹은 이를 조합하여, 또는 기타 방식으로 나타내어질 수 있다. 상관 관계는 측정 장치에 예비 결정되어 저장되는, 프로그램 수(program number)(PNA) 표, 또 다른 룩-업(look-up) 표 등에 의해 나타내어질 수 있다.
- [0074] 제1 보상을 제공하는 제1 함수 120은 기울기-기반 함수(slope-based function), 복합 인덱스 함수, 또는 분석에 있어 온도 및 적혈구용적율과 같은 오차의 감소에 초점을 둔 다른 보상 함수를 포함할 수 있다. 예를 들어, 측정 장치 및 시험 센서를 포함한 바이오센서 시스템의 실측 총 오차는 $\Delta S/S$ (정규화된 기울기 편차) 또는 $\Delta G/G$ (상대 포도당 오차)의 향으로 표시될 수 있다. 제1 함수 120은 총 오차 115의 50% 이상 및 바람직하게 60% 이상을 보상할 수 있다. 제1 함수에 의해 비보상 분석물 농도에 남는 분석 오차는 작동 조건, 제조 변동, 및/또는 무작위 오차로부터 발생하는 것으로 간주될 수 있다. 적당한 제1 보상 기법은 예를 들어 국제특허출원공보 제WO 2009/108239호 및 국제특허출원공보 제WO 2010/077660호에서 찾아볼 수 있다. 변환 함수 110는 제1 함수 120으로 수학적으로 적분될 수 있다.
- [0075] 시료가 전혈이고, 분석물이 포도당인 경우, 제1 함수 120에 의해 제공된 보상은 온도 및 적혈구용적율로부터 발생하는 분석 오차에 대한 보상으로 실질적으로 국한될 수 있다. 따라서, 온도 및 적혈구용적율 변화에 대해 바이오센서 시스템을 특징화함으로써, 온도 및 적혈구용적율로부터의 결과를 제1 함수 120에 의해 보상할 수 있다. 온도 및 적혈구용적율과 독립적인 다른 오차 공급원, 예컨대 시스템의 작동 조건은 바람직하게 특징화되지 않고, 이에 따라 제1 함수 120에 포함되지 않는다.
- [0076] 바람직한 제1 함수는 분석물의 분석으로부터의 오차 매개변수 값, 예컨대 분석물에 대응하는 출력 신호로부터의 중간 신호, 또는 분석물에 대응하는 출력 신호와 독립적인 공급원, 예컨대 열전대, 부가 전극 등을 이용하여 결

정될 수 있는 인텍스 함수이다. 오차 매개변수는 출력 신호에서의 하나 이상의 오차에 대응하는 임의의 값일 수 있다. 오차 매개변수는 분석물의 분석으로부터의 결과, 예컨대 분석 출력 신호로부터의 중간 신호, 또는 분석 출력 신호와 독립적인 2차 출력 신호로부터의 중간 신호, 예컨대 열전대 전류 또는 전압, 부가 전극 전류 또는 전압 등일 수 있다. 따라서, 오차 매개변수는 분석의 출력 신호로부터 직접적으로 또는 간접적으로 추출되고/되거나, 분석 출력 신호로부터 독립적으로 수득될 수 있다. 다른 오차 매개변수는 상기 분석 신호, 또는 다른 분석 또는 2차 출력 신호로부터 결정될 수 있다. 임의의 오차 매개변수를 또한 사용하여, 예컨대 국제특허출원공보 제WO 2009/108239호(2008년 12월 6일 출원, 발명의 명칭: "기울기-기반 보상(Slope-Based Compensation)") 등에 기재된 것과 같은 인텍스 함수를 구성하는 항 또는 항들을 형성할 수 있다. 인텍스 함수 및 기울기 편차 값을 이용한 오차 보정의 보다 상세한 처리도 또한 이 공보에서 찾아볼 수 있다.

[0077] 인텍스 함수는 하나 이상의 오차 매개변수에 대응한다. 인텍스 함수는 오차 매개변수, 예컨대 적혈구용적율 또는 온도와 상관된 계산된 수일 수 있고, 상기 오차 매개변수의 바이어스에 대한 영향을 나타낸다. 인텍스 함수는 기준 기울기 및 오차 매개변수로부터의 편차들 간의 플롯의 회귀 또는 다른 방정식으로서 실험적으로 결정될 수 있다. 따라서, 인텍스 함수는 오차 매개변수의 기울기 편차, 정규화된 기울기 편차, 또는 바이어스 %에 대한 영향을 나타낸다.

[0078] 인텍스 함수는 가중 계수에 의해 변형된 항들의 조합을 포함할 때 복잡적이다. 조합은 바람직하게 선형 조합이나, 항에 대한 가중 계수를 제공하는 다른 조합 방법들을 사용할 수 있다. 각 항은 하나 이상의 오차 매개변수를 포함할 수 있다. 복합 인텍스 함수에 포함된 항은 하나 이상의 배제 시험으로 선택될 수 있다. 보다 바람직한 제1 함수는, 예컨대 국제특허출원공보 제WO 2010/077660호에 기재된 것과 같은 복합 인텍스 함수이다. 다른 제1 보상 기법이 사용될 수 있다.

[0079] 제1 오차를 제1 함수 120로 보상하는 것에 부가하여 잔여 보상의 적어도 일부를 제공하는 제1 잔차 함수 130을 적용한다. 온도 및 적혈구용적율 이외의 오차 기여자로부터의 잔여 오차를 확인하여, 하나 이상의 인텍스 함수와 상관시킬 수 있다. 조절 환경에서 또는 HCP 및 사용자 자가-시험에 의해 수행된 분석들 간의 오차의 차는 일반적으로 [잔여 오차=실측 총 오차-제1 함수 값]으로 표시될 수 있다. 따라서, 잔여 오차는 (비-무작위 오차 및 제조 변동 오차) - 제1 보상, 예컨대 제1 함수에 의해 보상되는 투영 오차로 생각될 수 있다.

[0080] 실측 잔여 오차는 실질적으로 제1 함수 120의 값에 의해 총 오차로부터 제거된 오차가 결여되어 있다. 총 오차는 실질적으로 상이한 공급원 및/또는 시험 사례로부터의 오차, 예컨대 (실질적으로 제1 함수에 의해 기술된) 조절 환경, 대 (실질적으로 잔차 함수에 의해 기술된) 조절 환경 외부로부터 비롯된 작동 조건 오차, 및 제조 변동에서 결정된 온도 및 적혈구용적율 오차를 포함한다. 제1 잔차 함수 130은 총 오차 115의 5% 이상, 바람직하게 10% 이상, 더욱 바람직하게는 20% 이상을 보상할 수 있다. 이와 함께, 제1 함수 120 및 제1 잔차 함수 130은 총 오차 115의 60% 이상, 바람직하게는 70% 이상을 보상할 수 있다.

[0081] 잔여 오차는 또한 일반적으로 [잔여 오차=(1+실측 총 오차)/(1+제1 함수 값)-1]로 표시될 수 있다. 이 형태에서, 잔여 오차는 제1 보상 함수를 적용한 후의 분석물 결정의 상대 오차이다. 그러므로, 이는 실측 총 오차와 동일한 형태를 가지나, 원 분석물(전류(nA)/검정 기울기)에 적용되는 것 대신에, 제1 함수 값을 증가시키도록 적용될 수 있다. 조합하여, 제1 함수 및 잔차 함수는 분석에서 총 비-무작위 오차를 보상할 수 있다.

[0082] 특정 상황, 예컨대 비경험 대상에 의한 사용자 자가-시험에서의 잔여 오차에 초점을 두고 잔여 오차와 연관된 하나 이상의 잔차 함수를 찾음으로써, 바이오센서 시스템의 측정 성능을 향상시킬 수 있다. 제2 잔차 함수를 적용할 경우, 제1 잔차 함수 130의 적용 후에 남은 잔여 오차를 추가로 감소시킬 수 있다.

[0083] 제2 잔차 함수에 기술되는 오차는 조절 환경 또는 비조절 환경으로부터의 것일 수 있으나, 오차는 바람직하게 제1 보상 후에 남은 비-무작위 오차 및/또는 제1 함수 및 제1 잔차 함수 보상 후에 남은 오차이다. 예를 들어, 제2 잔차 함수는 극도의 온도 및/또는 시료 적혈구용적율 수준, 예컨대 5°C 및 70% Hct에서 생기는 오차를 보상하도록 선택될 수 있다. 따라서, 제2 잔차 함수는 제1 함수, 또는 제1 함수 및 제1 잔차 함수의 정상 조건 범위 외의 오차를 보상하도록 선택될 수 있다. 제2 잔차 함수는 또한 제1 함수, 또는 제1 함수 및 제1 잔차 함수에 의해 제공된 보상에서의 계통 결핍을 보상하도록 선택될 수 있다. 잔여 오차는 또한 제1 함수 및 제1 잔차 함수에 의해 완전 비보상 오차도 포함할 수 있어, 제2 잔여 오차는 제1 함수 및/또는 제1 잔차 함수에 적어도 부분적으로 대응할 수 있다. 따라서, 제2 잔여 오차는 제1 함수 및/또는 제1 잔차 함수에 대응하지 않을 수 있거나, 제2 잔여 오차는 제1 함수 및/또는 제1 잔차 함수에 적어도 부분적으로 대응할 수 있다.

[0084] 제1 보상 및 하나 이상의 잔여 보상을 포함하는 것에 부가하여, 도 1b에 나타난 오차 보상의 방법은 잔여 보상

에 의해 제공된 보상에 대해 제1 보상에 의해 제공된 보상을 조정하는 능력을 포함할 수 있다. 잔여 보상은 또한 하나 초과 잔차 함수가 사용될 때, 제1 및 제2 잔차 함수에 의해 제공된 보상을 조정하는 능력을 포함할 수 있다. 잔여 보상에 의해 제공된 보상에 대해 제1 보상에 의해 제공된 오차 보상은, 잔여 보상을 보충하는 함수 또는 함수들은 제한된 온도 및/또는 적혈구용적율 범위에 대한 데이터베이스로서 또는 다른 식으로서의 측정 장치에 저장된 예비 결정된 값으로부터 취해질 수 있으나, 한편 제1 함수는 온도 및 적혈구용적율의 전체 범위로부터 결정될 수 있다. 따라서, 제1 함수는 시료의 분석 중에 습득된 입력으로부터 결정될 수 있고, 한편은 한정된 수의 잔차 함수는 측정 장치에서 예비 결정되고 저장될 수 있다. 또한, 몇몇 중첩이 제1 함수 및 하나 이상의 잔차 함수에 기재된 오차들 간에 일어날 수 있기 때문에, 잔여 보상에 의해 제공된 보상에 대해 제1 보상에 의해 제공된 오차 보상이 조정될 수 있다. 잔여 보상에 의해 제공된 보상에 대해 제1 보상에 의해 제공된 오차 보상을 조정하기 위한 다른 이유들일 수 있다.

[0085] 잔여 보상에 의해 제공된 보상에 대해 제1 보상에 의해 제공된 오차 보상을 조정하는 한 방법은 가중 계수를 포함한다. 가중 계수는 양 또는 음의 값을 가질 수 있거나, 0일 수 있다. 가중 계수는 다중 분석물 농도, 상이한 적혈구용적율 수준, 상이한 온도 등의 조합으로부터 수집된 데이터의 통계학적 처리를 통해 결정될 수 있다.

[0086] 제1 보상에 의해 제공된 오차 보상이 잔여 보상에 의해 제공된 보상에 대해 조정되는, 일반적 형태의 보상은 [제1 함수+WC*잔차 함수(여기서, WC는 가중 계수임)]로 표시될 수 있다. 가중 계수 WC는 다양한 보상 기여에 대한 온도 및/또는 적혈구용적율의 함수로서 선택될 수 있다. 마찬가지로, 하나 이상의 잔차 함수를 포함하는 보상(여기서, 잔차 함수는 각기 가중 계수에 의해 변경됨)은 하기 일반적 형태를 취할 수 있다:

[0087] 보상된 분석물 농도 = 전류 nA/(기울기_{cal}*(1+제1 함수+WC 1*잔여 1+WC 2*잔여 2...)),

[0088] 혹은 하기 대안적 일반적 형태의 잔여를 이용한다:

[0089] 보상된 분석물 농도 = 전류 nA/(기울기_{cal}*(1+제1 함수)*(1+WC 1*잔여 1)*(1+WC 2*잔여 2)...),

[0090] 여기서, WC 1 및 WC 2는 0 내지 1의 값을 가지는 가중 계수이고, 조건이 잔차 함수 전개에 사용된 조건 이외의 범위일 때, 잔차 함수의 효과가 감소되거나 제거되도록 한다. 잔여 1은 제1 보상 함수 후에 잔여 보상의 제1 수준이고, 한편 잔여 2는 그 다음의 잔여 보상 수준이나, 오차 공급원/인덱스 함수가 나타나지 않을 경우에는 이용가능하지 않을 수 있다. 잔여 1 및 잔여 2는 바람직하게 상호 독립적이고, 제1 함수와 독립적이다.

[0091] 제1 보상 대 잔여 보상에 대한 가중 계수 및/또는 하나 이상의 잔차 함수에 대한 가중 계수는 표의 형태로 또는 다른 수단을 통해 측정 장치에서 예비 결정되어 저장될 수 있다. 예를 들어, WC 1 및 WC 2 값은 온도 및 적혈구용적율의 함수로서 2차원 표로 특징화될 수 있다. 이러한 식으로, 가중 계수 표는 시료의 적혈구용적율 함량 및 분석이 수행되는 온도가, 변환 함수 110을 결정하는 데 사용된 데이터 수득 시의 조건에 비교적 근접할 때, 결정된 분석물 농도에 대한 잔차 함수 또는 함수들의 영향을 감소시킴으로써, 바이오센서 시스템의 측정 성능을 향상시키도록 구성될 수 있다.

[0092] 하기 표 A는 2차원 표에 제시된 다중 %Hct 값 및 온도에 대한 예비 결정된 가중 계수 값에 대한 예이다.

[0093] [표 A]

온도 °C	%Hct						
	0	15	20	30	55	65	70
5	0	0	0	0	0	0	0
13	0	0	0	0	0	0	0
15	0	0	0.5	0.5	0.5	0.5	0
17	0	0	0.5	1	1	0.65	0.25
28	0	0	0.5	1	1	0.65	0.25
35	0	0	0.5	1	1	0.5	0
40	0	0	0	0.5	0.5	0	0
45	0	0	0	0	0	0	0

[0094]

[0095] 표 A의 값은 예를 들어 하기 표 B에 나와 있는 바와 같은 고정된 WC 값 중 2개 간의 선형 내삽법(분급 기간)을 이용하여 부가 %Hct 및 온도 값으로 확대될 수 있다.

[0096] [표 B]

	% Hct										
온도 ℃	0	1 5	분급 기간	20	분급 기간	30	55	분급 기간	65	분급 기간	70
5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
13	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
분급	0	0									0
15	0	0		0. 5		0. 5	0. 5		0.5		0
분급	0	0		0. 5							
17	0	0		0. 5		1	1		0.6 5		0.2 5
28	0	0		0. 5		1	1		0.6 5		0.2 5
분급	0	0		0. 5		1	1				
35	0	0		0. 5		1	1		0.5		0
분급	0	0									0
40	0	0	0	0		0. 5	0. 5		0	0	0
분급	0	0	0	0					0	0	0
45	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

[0097]

[0098] 표 A 및 B는 30 내지 55%-Hct 및 17 내지 28℃의 영역에서의 가중 계수가 1임을 나타내고, 이는 잔차 함수로부터의 완전 기여가 보상 방법에 제공됨을 의미한다. 그러나, 16℃에서의 30%-Hct에 대한 가중 계수는 예를 들어, 15 및 17℃에서의 2개의 값의 일차 내삽법 값으로서, 이는 $0.75((0.5+1)/2)$ 이다. 마찬가지로, 25% Hct 및 20℃에서의 값은 $0.75((0.5+1)/2)$ 인 20 및 30%-Hct에서의 값의 일차 내삽법이다. 온도는 측정 장치에서의 열전대 또는 시료를 비롯한 임의의 수단으로부터 취해지거나 평가될 수 있다. %-Hct는 방정식, Hct 감지 전극, 이들의 조합 또는 기타 수단으로부터 계산되거나 평가될 수 있다.

[0099] 도 1c는, 예컨대 사용자 자가-시험에 대해, 비조절 환경 시험 사례에 대응하는 잔차 함수 또는 함수들을 결정하기 위한 일반적 방법을 나타낸다.

[0100] 162에서, 예컨대 사용자 자가-시험에 의해, 조절 환경 외부에서 수행된 분석으로부터 잔여 오차를 결정한다. 이 결정은 하기 관계를 통해 이루어질 수 있다:

[0101] 잔여 오차 = 총 오차 - 제1 함수 값

[0102] 여기서, 총 오차는 조절 환경 외부에서 수행되는 분석들로부터 수집된 데이터에 존재하고, 자가-시험, HCP-시험, 및/또는 실질적으로 조절 환경 시험에 부재하는 시험 공정으로부터의 오차를 도입하는 임의의 기타 시험으로부터 수집될 수 있다.

[0103] 164에서, 하나 이상의 잔차 함수를 결정한다. 이 결정은 반응자로서 관찰된 잔여 오차 및 예측자로서 내부 신호 및 외부 신호로부터의 각종 항들을 이용하여 다중 가변 회귀를 수행함으로써 행해질 수 있다. 하나 이상의 잔차 함수를 결정하기 위해 다른 수학적 기법이 사용될 수 있다.

[0104] 166에서, 하나 이상의 배제 시험에 의해, 예컨대 p -값 역치 또는 T -값을 이용하여, 결정되는 잔차 함수로부터 통계학적으로 유의하지 않은 항을 제거하고, 원하는 항이 잔차 함수에 대해 획득될 때까지 결정 164를 반복한다.

[0105] 도 1d는 잔차 함수에 포함시키기 위한 항을 선택하기 위한 반복 방법을 나타낸다. 152에서, 잔차 함수에 잠재적으로 포함시킬 수 있는 항으로서 다중 오차 매개변수를 선택한다. 오차 매개변수는 생물학적 유체의 시료 내 분석물의 광식별성 중에 대응하는 출력 신호 산화환원 반응으로부터의 출력 신호를 직접적으로 또는 간접적으로 추출될 수 있다. 오차 매개변수는 또한 출력 신호로부터, 예컨대 열전대 또는 다른 장치의 출력 신호로부터 독립적으로 획득될 수 있다. 항은 오차 매개변수 외의 값, 예컨대 비보상 분석물 농도 값 등을 포함할 수 있다. 바람직하게, 선택된 항은 제1 함수에 의해 총 보상 또는 실질적 보상에 대해 선택된 항 및/또는 오차 매개변수

를 배제한다. 더욱 바람직하게, 선택된 항은 하나 이상의 배제 시험을 통해 제거된 항을 배제한다. 이러한 식으로, 잔차 함수에 의해 보상된 오차는 제1 함수에 의해 보상된 오차와 상이할 수 있다. 또한, 결정된 분석물 농도에서의 오차가 2개 이상의 상이한 오차 매개변수 또는 항에 의해 상이한 방식으로 기술될 수 있어, 항 선택을 통해 잔차 함수가 제1 함수로부터 남은 오차를 보상할 수 있고, 한편 이는 제1 함수에 포함되지 않은 하나 이상의 항의 사용을 통해 상이한 방식으로 행해진다. 따라서, 잔차 함수는 바람직하게 제1 함수에서의 항과 상이한 항을 포함한다.

[0106] 154에서, 하나 이상의 수학적 기법을 사용하여, 각 선택된 항에 대한 제1 배제 값을 결정한다. 수학적 기법은 회귀, 다중 가변 회귀 등을 포함할 수 있다. 배제 값은 p -값, T -값 동일 수 있다. 수학적 기법은 또한 가중 계수, 상수, 및 선택된 항과 관련된 다른 값을 제공할 수 있다.

[0107] 156에서, 하나 이상의 배제 시험을 배제 값에 적용하여, 잔차 함수로부터 배제되는 하나 이상의 항을 확인한다. 시험 하에 하나 이상의 항이 배제된다. 157에서, 하나 이상의 수학적 기법을 반복하여, 나머지 항에 대한 제2 배제 값을 확인한다. 158에서, 제2 배제 값이 하나 이상의 배제 시험 하에 잔차 함수로부터 배제하기 위한 나머지 항을 확인하지 못할 경우, 나머지 항이 잔차 함수에 포함된다. 159에서, 제2 배제 값이 하나 이상의 배제 시험 하에 잔차 함수로부터 배제되는 나머지 항을 확인하는 경우, 157의 하나 이상의 수학적 기법을 반복하여, 나머지 항에 대한 제3 배제 값을 확인할 수 있다. 이 나머지 항들은 158에서와 같이 잔차 함수에 포함될 수 있거나, 배제 시험이 배제할 하나 이상의 항을 확인하지 못할 때까지 그 공정은 159에서와 같이 반복 수행될 수 있다.

[0108] p -값을 배제 시험을 위한 배제 값으로 사용하여, 잔차 함수로부터 잠재적으로 배제할 수 있는 항을 선택할 수 있다. p -값은, 항이 잔차 함수로부터 제거된 경우에 항이 잔차 함수와 잔여 오차 간의 상관에 영향을 미칠 확률을 가리킨다. 따라서, 배제 시험은 배제 값 역치보다 높은 p -값을 가지는 항을 제거할 수 있다. 예를 들어, 배제 시험이 배제 값으로서 p -값을 사용할 때, 약 0.01 내지 약 0.10의 배제 p -값이 바람직하고, 이 때 약 0.03 내지 약 0.07의 배제 p -값이 더욱 바람직하다. 배제 역치 값으로서 선택된 p -값 수치가 작을 수록, 잔차 함수로부터 더 많은 항이 배제될 것이다.

[0109] 예컨대 p -값을 이용하여, 제1 배제 시험 하에, 원치 않는 항을 배제할 경우, 예컨대 T -값을 이용하여, 제2 배제 시험을 이용하여 부가 항을 배제할 수 있다. 예를 들어, 다중 p -값 배제 시험 후에 남은 항이 0 또는 0 부근의 p -값을 가지고, 이에 따라 p -값 배제 시험 하에 더욱 배제를 못할 경우, 나머지 항의 T -값을 사용하여, T -값 역치 하에 항을 배제할 수 있다. p -값 및 T -값에 기초한 배제 시험에 부가하여, 다른 배제 시험을 또한 사용하여, 잔차 함수로부터 배제하기 위한 잠재적 항을 확인할 수 있다.

[0110] 잔차 함수와 잔여 오차 간의 상관에 실질적으로 영향을 미치지 않는 잔차 함수에서 원하지 않는 값을 제거함으로써, 잔차 함수와 잔여 오차 간의 원하는 상관이 결정된다. 바람직하게, 나머지 항이 시험을 충족할 때까지, 배제 시험으로부터의 바람직하지 않은 가장 큰 출발을 갖는 항을 선택하여 제거하는 반복적 공정을 반복한다. 따라서, 단순화된 함수를 가지는 보상 방법에 의해 측정 성능의 원하는 향상이 달성될 수 있으면서, 한편 보다 짧은 분석 시간이 제공된다. 또한, 상이한 바이오센서 시스템 및 조건을 이용하여 수행되는 후속 분석의 정밀도는 잔차 함수에서 바람직하지 않은 항을 제거함으로써 향상될 수 있다.

[0111] 하기 표 1은 다중 시험 센서 로트로부터의 시험 센서를 이용한 다중 임상 연구로부터의, 포도당 출력 신호(전류)로부터 취해진 데이터의 다중 가변 회귀로 얻은 항(예측자), 가중 계수, p -값, 및 T -값을 열거한다. 대략 100 내지 134 포도당 농도가 결정되었다(각 혈액 시료에 대해, 센서 로트 당 대략 2의 측정). 선택된 중간 출력 신호를 펄스로부터 기록한 개폐 전류법 입력 신호를 이용하여, 시료를 분석하였다. Temp는 온도를 나타내고, G_{raw} 는 보상을 하지 않는 시료의 결정된 분석물 농도이다. 비매개변수인 $R3/2$ 는 6개 펄스를 포함한 개폐 전류법 펄스 순서의 세 번째 및 두 번째 펄스에 대응하여 분석물에 의해 발생된 마지막 전류들 간의 관계를 나타낸다. 마찬가지로, $R32G$ 는 $R3/2$ 및 G_{raw} 의 곱을 나타내고, 한편 TR32 예를 들어, 온도 및 $R3/2$ 의 곱을 나타낸다.

[0112] MINITAB 버전 14 소프트웨어를 다중 가변 회귀를 수행하기 위해 선택된 다중 변수 옵션의 일차 조합의 다중 가변 회귀와 함께 사용하였다. 다른 통계학적 패키지 소프트웨어 또는 회귀 옵션을 사용하여, 항에 대한 가중 계수를 결정할 수도 있다. 하기 표 1에 따라, 0.05의 p -값 배제 역치를 사용하여, 0.05보다 큰 p -값을 가지는 모든 항들을 배제하였다. 제1 다중 가변 회귀는 잔차 함수에서 제거하기 위한 항 TR43 및 TR53을 확인하였다. 회귀를 반복함으로써, 표 1의 값들이 얻어졌다.

표 1

항	가중 계수	계수 표준 오차	T-값	p-값
상수	-0.1493	0.2473	-0.60	0.546
Temp	-0.11042	0.02763	-4.00	0.000
G _{raw}	0.104235	0.006584	15.83	0.000
R3/2	0.149998	0.008681	17.28	0.000
R4/3	-0.9442	0.2651	-3.56	0.000
R5/4	-4.7200	0.3204	-14.73	0.000
R5/3	0.7120	0.2274	3.13	0.002
R6/5	5.1886	0.2028	25.58	0.000
R32G	-0.00117486	0.00006767	-17.36	0.000
R43G	0.016249	0.003656	4.44	0.000
R54G	-0.105871	0.006976	-15.18	0.000
R53G	-0.015966	0.003684	-4.33	0.000
R65G	-0.125305	0.009622	-13.02	0.000
R64G	0.128145	0.009871	12.98	0.000
TR32	-0.0052691	0.0003922	-13.43	0.000
TR54	0.39391	0.03143	12.53	0.000
TR65	-0.09364	0.02756	-3.40	0.001
TR64	-0.19516	0.02922	-6.68	0.000
S =0.0378990 R-Sq =38.9% R-Sq(adj) =38.7%				

[0113] 이어서, 하기와 같이 분석에 대해 최종 보상 함수가 일반적으로 결정될 수 있다:

[0115] 최종 보상 함수 =제1 함수+WC*잔차 함수

[0116] 여기서, 제1 함수는 가중 계수로 임의적으로 변형된, 결정된 잔차 함수와 조합된다.

[0117] 조절 환경 시험 데이터로부터 유도된 통상적 보상 방법/알고리즘은 HCP-시험 데이터에 대해 측정 성능을 감소시키지 않으면서 사용자로부터의 자가-시험 데이터를 보상할 수 없다는 결점을 가진다. 종래, 자가-시험 데이터의 평균 바이어스 %는 조절 환경 시험 및 HCP-시험 데이터보다 3% 내지 4% 더 높다. 따라서, 자가-시험 오차가 자가-시험의 시험 사례 하에 수행된 분석에 대해 -3% 내지 -4%의 평균 바이어스 % 오프셋을 도입함으로써 적어도 부분적으로 보상될 수 있었고, 한편 평균에 대한 결정된 분석물 농도는 이 오프셋이 조절 환경 또는 HCP 시험 사례에 적용될 경우에 3 내지 4% 너무 낮아지게 된다.

[0118] 도 2a, 도 2b, 및 도 2c는 바이오센서 시스템을 이용하여 다중 사용자에게 의해 결정된 포도당 농도로부터의 잔차 함수 추출 진행을 도시한다. 시험 센서 및 시험 센서들에 5개 여기를 가지는 개폐 전류법 입력 신호를 인가한 측정 장치로 자가-시험된 사용자 및 시험 센서는 2개의 상이한 제조 로트로부터의 것들이었다.

[0119] 도 2a는 제1 함수(도면 CB1로 표시된 제1 함수)와 결정된 포도당 농도 내에 존재하는 총 오차 간의 상관 플롯이다. 도 2a는 1.00의 예상값보다 약 4% 더 높은 상관 기울기와 0의 예상값보다 약 3% 더 높은 상관 절편을 도시한다. 전체 상관 계수는 총 오차를 예측할 때 제1 함수 값에 대해 52.8%이다. 도 2b는 결정된 포도당 농도에서의 잔여 오차 및 상기 기재된 잔차 함수(도면에서 CB1-1로 표시된 잔차 함수)의 추출 후의 잔차 함수 값 간의 상관 플롯이다. 도 2c는 결정된 포도당 농도 내에 존재하는 총 오차와 제1 함수와 잔차 함수 값의 합(CB1+CB1-1를 표시됨) 간의 상관 플롯이다. 잔차 함수는 1 및 0의 예상값에 보다 근접하게 되었다는 향상을 제공하였다. 제1 함수와 잔차 함수의 조합은 데이터에 대해 약 0.2의 상관 계수의 증가를 제공하였고, Syx 값(총 오차의 표준 편차)은 0.0524에서 0.0392로 감소되어, 25% 향상시켰다($[0.0524-0.0392]/0.0524*100$).

[0120] 도 2a는 제1 보상이 총 오차의 약 53%를 기술하였음을 도시하고, 한편 도 2b는 잔여 보상이 나머지 47% 오차의 약 44% 또는 총 오차의 약 20%를 기술하였음을 도시한다. 도 2c는 조합 시, 제1 보상 및 잔여 보상이 오차의 약 74%를 기술하였음을 도시한다. 따라서, 자가-시험 분석에 대한 바이오센서 시스템의 측정 성능의 유의적 증가는 보상 방법의 총 오차를 기술하는 잔차 함수의 증가 능력이 관찰되었다. 따라서, 제1 함수 및 하나 이상의 잔차 함수를 포함하는 보상 방법은 40개 이상, 바람직하게 80개 이상, 더욱 바람직하게는 100개 이상의 사용자 분석으로부터 총 오차의 60% 이상, 바람직하게는 70% 이상을 기재한다.

- [0121] 이하 표 2는 2개의 자가-시험의 시험 사례로부터의 오차 보상 결과를 제공한다. 임상 실험 1은 2회 자가-시험되고, 또한 2개의 로트(A 및 B)로부터의 시험 센서를 이용한 HCP에 의해 2회 시험되어, 약 52개 참가 대상을 포함하여, 총 약 400개 분석을 제공하였다. 임상 실험 2는 또한 2회 자가-시험되고, 또한 2개의 로트(A 및 B)로부터의 시험 센서를 이용한 HCP에 의해 2회 시험되어, 약 52개 참가 대상을 포함하여, 총 약 400개 분석을 제공하였다. 임상 실험 1로부터의 데이터 세트를 사용하여, 랩 데이터로부터의 예비 결정된 제1 함수와 함께 잔차 함수("트레이닝(training) 데이터")를 결정하였고, 한편 임상 실험 2로부터의 데이터는 보상된 분석으로부터 결과를 제공하였다. 하기 약어가 표에 사용된다:
- [0122] 비보상: 출력 전류와 포도당 농도 간의 상관을 이용한, 변환 함수로부터의 초기 포도당 시료 농도 평가값으로서, 이에 따라 물리적, 환경적, 작동 조건, 또는 제조 변동 오차에 대한 임의의 보상이 결여됨.
- [0123] CB1: 75, 150, 300 또는 400 mg/Dl의 포도당 농도, 20%, 40% 또는 70%의 적혈구용적율 수준, 및 15, 22, 또는 30℃의 표적 분석 온도를 가지는, 전혈 시료로부터 조절 환경에서 수득된 데이터로부터 추출된 제1 함수. 제1 오차 보상은 온도 및 적혈구용적율의 주요 영향을 포착하기 위해 설계되었다.
- [0124] CB1-1: 임상 실험 1의 자가-시험 데이터 세트로부터 추출된 잔차 함수.
- [0125] CB1-2: HCP로 추출된 잔차 함수 및 임상 실험 1의 자가-시험 데이터 세트
- [0126] 결과가 이하와 같이 하기 표 2에 보고된다.
- [0127] (1) CB1 칼럼: 제1 함수 CB1 단독에 의해 보상됨.
- [0128] (2) CB1-1 칼럼: CB1+CB1-1 잔차 함수에 의해 보상됨.
- [0129] (3) CB1-2 칼럼: CB1+CB1-2 잔차 함수에 의해 보상됨.

표 2

[0130]

		임상 실험 1, 5-여기 입력 신호 (트레이닝 데이터 세트)				임상 실험 2, 5-여기 입력 신호 (시험 데이터 세트)			
		비보상	CB1	CB1-1	CB1-2	비보상	CB1	CB1-1	CB1-2
로트 A, HCP	평균 바이어스 %	-1.56	1.150	-1.000	-0.280	-3.57	2.062	0.250	1.041
	바이어스 %의 SD	6.54	3.354	2.988	2.929	7.52	3.639	3.252	3.164
	±10% 이내의 %	87.3	99.0	100.0	99.0	76.9	97.1	100.0	100.0
	±5% 이내의 %	61	83	94	92	45	80	89	88
로트 A, 자가-시험	평균 바이어스 %	2.30	3.008	0.706	1.217	0.75	4.284	2.222	2.751
	바이어스 %의 SD	8.62	6.142	4.833	5.031	10.67	6.236	5.958	5.800
	±10% 이내의 %	77.5	88.2	95.1	94.1	70.9	84.3	96.1	94.1
	±5% 이내의 %	48	55	70	69	36	49	68	67

- [0131] 임상 실험 2로부터의 시험 데이터 세트에 대해, 제1 함수는 HCP 시험 사례 하에 로트 A로부터의 시험 센서의 바이어스 %의 표준 편차 값을 7.52에서 3.64로 감소시켰고, 감소는 4 SD 단위에 근접하며, 이에 따라 ±10% 바이어스 % 한도 이내의 97.1%의 측정 성능이 제공된다. 잔차 함수(CB1-1)는 또한 바이어스 % 표준 편차 값을 3.252로 감소시켰고, 이에 따라 측정 성능은 분석 중 100%가 ±10% 한도 이내에 있게 된다. 자가-시험의 시험 사례 하에 로트 A로부터의 시험 센서에 대해, 제1 함수는 바이어스 % 표준 편차 값을 10.67에서 6.236으로 감소시켰다. 잔차 함수는 또한 바이어스 % 표준 편차 값을 제1 함수 단독에 대해서는 6.236에서 5.958로 감소시켰고, 평균 바이어스 %를 4.284에서 2.222로 감소시켰다. 이 잔차 함수(CB1-1)는 바이오센서 시스템의 측정 성능을 ±10% 바이어스 % 한도 이내에서 분석 중 84.3%에서 96.1%로 증가시켰고, 이에 따라 제1 함수 단독에 대해 약 14%(96.1-84.3/84.3*100) 향상이 있었다. 따라서, 제1 함수 및 하나 이상의 잔차 함수를 포함하는 보상 방법은, 40개 이상, 바람직하게는 80개 이상, 더욱 바람직하게는 100개 이상의 사용자 자가-시험 분석으로부터 결정된

분석물 농도 중 85% 이상, 바람직하게는 90% 이상, 더욱 바람직하게는 95% 이상이 $\pm 10\%$ 바이어스 % 한도 이내에 있도록 한다.

[0132] 도 3a 내지 도 3d는 제1 함수 및 잔차 함수를 이용한 오차 보상을 대략 134개 데이터 점(67개 전혈 시료로부터의 2개 측정)을 포함한 HCP 시험-사례 임상 실험으로부터의 데이터에 적용할 때에 수득된 결과를 도시한다. 도 3a는 전혈 시료로부터의 오차 보상과 YSI 기준 기기에 의해 결정되는 각 시료의 기준 포도당 농도 간의 비보상 용량 반응 상관 플롯이다. 데이터는 물리적 오차 기여자로서 적혈구용적율, 또한 HCP-시험으로부터 생기는 작동 조건 오차에 기인하는 기준 농도로부터의 비교적 큰 우회를 나타냈다. 도 3B는 제1 함수 및 잔차 함수를 포함한 오차 보상을 이용하여, 도 3a에서의 데이터 보상 후의 상관 플롯을 도시한다. 도 3c는 보상된 데이터 집합 중 99.3%가 $\pm 10\%$ 이내에 있는 HCP 시험 사례로부터 수집된 혈액 시료에 대한 도 3a 및 도 3b에서의 보상 전 및 후의 바이어스 %를 플로팅하고 있다. 도 3d는 바이어스 %의 적혈구용적율 의존도가 보상 후에 실질적으로 제거된 도 3a로부터의 데이터 보상 전 및 후의 적혈구용적율 감도를 도시한다.

[0133] 하기 표 3은, HCP 및 자가-시험 결정된 분석물 농도에 대한 기준 분석물 농도의 $\pm 5\%$, $\pm 8\%$, 및 $\pm 10\%$ 바이어스 % 한도 이내의 결정된 분석물 농도의 평균 바이어스 %, 바이어스 % 표준 편차(SD), 및 백분율에 있어서 보상 전 및 후의 바이오센서 시스템의 측정 성능을 요약한다. 이 데이터는, 제1 함수 및 잔차 함수를 이용한 보상 후의 SD 값은 비보상 분석물 결정에 대해 50% 초과 감소됨을 보여준다.

표 3

	평균 바이어스 %		바이어스 % SD		비보상	바이어스 % 한도 이내 %		
	비보상	보상	비보상	보상	$\pm 10\%$	$\pm 10\%$	$\pm 5\%$	$\pm 8\%$
HCP	3.43	0.36	9.6	3.52	70.9	99.3	82.8	97.8
자가	5.83	-0.03	9.2	3.39	70.9	100.0	88.1	98.5

[0135] 제1 함수 및 잔차 함수의 조합 사용은 분석 중 약 99%가 $\pm 10\%$ 바이어스 % 한도 이내에 있도록 하였고, 분석 중 95% 초과가 $\pm 8\%$ 바이어스 % 한도 이내에 있도록 하였으며, 분석 중 80% 초과가 $\pm 5\%$ 바이어스 % 한도 이내에 있도록 하였다. 이 결과는 $\pm 10\%$ 바이어스 % 한도에서의 비보상 분석 대비, 대략 $40\%(100\% \times [99.3 - 70.9] / 70.9)$ 향상을 보여준다. 따라서, 제1 함수 및 하나 이상의 잔차 함수를 포함한 보상 방법은 적어도 40개 이상, 바람직하게는 80개 이상, 더욱 바람직하게는 100개 이상의 사용자 자가-시험 분석 대비, 결정된 분석물 농도 중 95% 초과가 $\pm 8\%$ 바이어스 % 한도 이내에 있도록 하고, 결정된 분석물 농도 중 60% 초과, 바람직하게는 70% 초과, 더욱 바람직하게는 80% 초과가 $\pm 5\%$ 바이어스 % 한도 이내에 있도록 할 수 있다.

[0136] 도 4a 내지 도 4d는 제1 함수 및 잔차 함수를 포함한 오차 보상을 모세관 혈액 시료와 정맥혈로 스파이킹된 모세관 혈액 시료에 적용하여, 시료의 적혈구용적율 함량을 조정할 때 얻어지는 결과를 나타낸다. 모세관 시료의 천연 적혈구용적율 수준은 약 30% 내지 약 53%의 범위 내이었고, 한편 스파이킹된 정맥혈 시료의 적혈구용적율 수준은 약 20% 내지 약 65%의 범위로 조정되었다. 정맥혈로 스파이킹된 모세관 혈액 시료를 또한, 분석물로서 40 내지 490 mg/dL의 포도당을 포함하도록 조정하였다. 따라서, 스파이킹된 시료를 적혈구용적율 및 포도당 수준이 환자에서 정상적으로 관찰된 수준보다 더 크고 낮도록 조정하였다.

[0137] 도 4a는 모세관 및 정맥 시료로부터의 출력 신호 전류와 YSI 기준 기기에 의해 결정되는 각 시료의 기준 포도당 농도 간의 반응 상관 플롯이다. 데이터는 물리적 오차 기여자로서 넓은 적혈구용적율 범위에 기인하는 기준 농도로부터의 비교적 큰 우회를 나타냈다. 도 4b는 모세관 및 정맥 시료 모두에 대한 제1 함수 및 잔차 함수를 포함한 동일 오차 보상을 이용한, 도 4a에서의 데이터 보상 후의 상관 플롯을 보여준다. 이 플롯은 보상을 한 시험 모세관 및 정맥혈 시료에 대한 성능이 실질적으로 동일함을 확립한다.

[0138] 도 4c는 보상 전 및 후의 정맥혈 조정 시료의 결정된 분석물 농도에서의 바이어스 %를 플로팅하고, 여기서 데이터 집합의 98.7%가 $\pm 10\%$ 바이어스 % 한도 이내이다. 이는 적혈구용적율 감도의 감소, 및 이에 따른 약 $97\%(100\% \times [98.7 - 50] / 50)$ 의 측정 성능의 향상을 보여주고, 이는 단지 비보상 데이터 집합의 단지 약 50%만이 $\pm 10\%$ 바이어스 % 한도 이내에 속하게 됨을 가리킨다. 도 4d는 스파이킹된 정맥 시료에 대한 보상 전 및 후의 적혈구용적율 감도를 보여주고, 여기서 바이어스 %의 적혈구용적율 의존도는 보상에 의해 본질적으로 제거되어, 실질적으로 직선인 선을 제공하게 된다. 보상 전, 약 -1.2의 기울기를 가지는 상관 플롯은, 기준 시료 함량으로부터의 적혈구용적율 시료 함량의 각 1% 변화에 대해, 결정된 분석물 농도에 대략 1%의 바이어스 % 증가가 존재함을 가리킨다. 따라서, 제1 함수 및 하나 이상의 잔차 함수를 포함하는 보상 방법은, 전혈 시료가 약 30% 내지

약 55% 적혈구용적율, 바람직하게는 약 20% 내지 약 70% 적혈구용적율을 포함할 때, 전혈 시료에 대한 적혈구용적율 감도를 나타내는 상관 플롯의 기울기를 ± 0.4 이하, 바람직하게는 ± 0.2 이하, 더욱 바람직하게는 ± 0.1 이하로 감소시킬 수 있다.

[0139] 바이오센서 시험 센서는 동일 입력 신호 및 시료 분석물 농도에 대해 동일 출력 신호를 재현가능하게 발생시키는 능력에 있어 로트-대-로트로 변화한다. 변환 함수에 대한 단일 검정 곡선으로 측정 장치를 장착하는 것이 바람직하나, 이는 시험 센서의 상이한 로트들 간에 발생할 수 있는 제조 변동을 제한한다. 제1 함수 및 하나 이상의 잔차 함수를 포함한 오차 보상 방법은 동일한 오차 보상 방법을 이용하여 다중 시험 센서 로트로부터 취득되는 측정 성능이 증가되도록 할 수 있다. 부가적으로, 제1 함수 및 하나 이상의 잔차 함수를 포함한 오차 보상 방법은 바이오센서 시스템에 원하는 측정 성능을 제공하면서 시험 센서의 로트-대-로트 제조 가변성이 보다 크도록 할 수 있다.

[0140] 도 5a 내지 도 5d는, 대략 10,000개의 시험 센서를 사용하여 전혈 시료의 포도당 농도 결정을 수행할 때 제1 함수, 및 제1 함수와 잔차 함수의 조합에 의해 제공된 결과를 도시한다. 도 5a는 총 87개 시험 사례에 대한 보상 전 및 후의 각 시험 센서 로트에 대한 바이어스 % 값의 표준 편차를 도시한다. 도 5a에서, X-축에서의 각 수는 시험 센서의 상이한 로트의 부분집합을 나타내고, 이 때 각 부분집합은 약 100 내지 약 130개의 시험 센서를 포함한다. 시험 센서의 약 7개의 상이한 로트를 사용하여, 조절 환경 시험 사례 하에서의 정맥혈에 대한 포도당 농도를 결정하였다. 시험 센서의 약 40개의 상이한 로트를 사용하여, HCP 시험 사례 하에 포도당 농도를 결정하였다. 시험 센서의 약 40개의 상이한 로트를 사용하여, 사용자 자가-시험의 시험 사례 하에 포도당 농도를 결정하였다. Y-축은 시험 센서의 각 로트로 수행된 다중 농도 결정에 대한 바이어스 % 표준 편차를 보여준다.

[0141] HCP 시험 사례에 대해, 비보상 분석은 시험 센서의 약 40개의 상이한 로트에 대해 약 7.9의 평균 바이어스 % 표준 편차를 보여주었다. 이 값은 제1 함수로의 보상 후에 약 3.97로 감소되었다. 잔차 함수를 제1 보상에 부가함으로써, 약 3.59의 평균 바이어스 % 표준 편차를 제공하였다. 사용자 자가-시험의 시험 사례에 대해, 비보상 분석은 시험 센서의 약 40개의 상이한 로트에 대해 약 8.26의 평균 바이어스 % 표준 편차를 보여주었다. 이 값은 제1 함수로의 보상 후에 약 4.46로 감소되었다. 잔차 함수를 제1 보상에 부가함으로써, 약 3.91의 평균 바이어스 % 표준 편차가 제공되었다. 잔차 함수를 제1 보상에 부가함에 따라 취득된 측정 성능의 향상은, 사용자 자가-시험의 시험 사례에서 4.17에서 0.20으로의 평균 바이어스 %의 감소(대략 96% 감소)($100 \times [4.17 - 0.20] / 4.17$)로부터 가장 명백하였다. 이 측정 성능 결과는 하기 표 4에 요약되어 있다.

표 4

[0142]

	$\pm 10\%$ 의 바이어스 % 한도 이내의 %			평균 바이어스 %			바이어스 % 표준 편차		
	비보상	P 보상	P+R 보상	비보상	P 보상	P+R 보상	비보상	P 보상	P+R 보상
HCP-Avg	78.3	96.2	98.3	1.58	1.78	-1.35	7.92	3.94	3.56
HCP-SD				2.50	2.08	1.59			
자가-Avg	66.9	88.8	98.0	5.96	4.17	0.20	8.35	4.47	3.88
자가-SD				2.38	2.06	1.48			
자가-HCP	-11.4	-7.4	-0.3	4.38	2.39	1.55	0.45	0.54	0.32

[0143] 여기서, HCP-Avg는 측정 성능의 각 지시약 하에서의 HCP 시험 사례로부터의 산술 평균 값을 나타내고, 한편 HCP-SD는 평균 중앙 바이어스 % 값의 표준 편차를 나타내며; 자가-Avg는 측정 성능의 각 지시약 하에서의 사용자 자가-시험의 시험 사례로부터의 산술 평균 값을 나타내고, 한편 자가-SD는 평균 중앙 바이어스 % 값의 표준 편차를 나타내며; 자가-CP는 HCP 및 사용자 자가-시험의 시험 사례로부터의 평균 값들 간의 차를 나타낸다.

[0144] 따라서, 표 4의 측정 성능 결과는, 제1 함수 및 하나 이상의 잔차 함수를 포함한 보상 방법이 HCP 및 사용자 자가-시험의 시험 사례 모두 하에서, 5,000개 이하의 분석, 바람직하게는 10,000개 이하의 분석에 대해 5 미만, 바람직하게는 4 미만의 평균 바이어스 % 표준 편차 값을 제공할 수 있음을 확립하였다. 제1 함수 및 하나 이상의 잔차 함수를 포함한 보상 방법은 또한 HCP 및 사용자 자가-시험의 시험 사례 모두 하에서, 45개 이하의 시험 센서 로트, 바람직하게는 87개 이하의 시험 센서 로트로부터의 시험 센서로 수행된 포도당 분석에 대해, 5 미만, 바람직하게는 4 미만의 평균 바이어스 % 표준 편차 값을 제공할 수 있다.

[0145] 잔차 함수는 제1 함수 단독 대비, HCP 시험 사례에 대해 평균 바이어스 % 표준 편차의 약 9%(3.94-

3.56/3.94*100) 향상을 제공하였다. 잔차 함수는 또한 제1 함수 단독 대비, 자가-시험의 시험 사례에 대해 평균 바이어스 % 표준 편차의 약 13%(4.47-3.88/4.47*100) 향상을 제공하였다. 약 23%(2.08-1.59/2.08*100)의 평균 바이어스 % 표준 편차는 또한 HCP 시험 사례에 대해, 제1 함수 단독에 비해 잔차 함수에 의해 제공되었다. 따라서, 제1 함수 및 하나 이상의 잔차 함수를 포함한 오차 보상 방법을 사용하여 전혈 시료의 포도당 농도를 결정하였을 때, 실질적으로 비제조 변동 오차에 대한 정밀도 향상이 다중 시험 센서 로트에 대해 관찰되었다.

[0146] 표 4의 측정 성능 결과는, 또한 제1 함수 및 하나 이상의 잔차 함수를 포함한 보상 방법이 $\pm 10\%$ 바이어스 % 한도 이내에 속하는 대략 10,000개 분석의 수의 향상을 제공할 수 있음을 확립하였다. 이 결과는, 잔차 함수가 제1 함수와 조합되어, 대략 4200개의 사용자 자가-시험 분석에 대한 분석을 보상할 때, 대략 10%(98-88.8/88.8*100)의 향상이 관찰된 사용자 자가-시험의 시험 사례에 대해 더욱 현저하였다. 따라서, 제1 함수 및 하나 이상의 잔차 함수를 포함한 보상 방법은, HCP 및 사용자 자가-시험의 시험 사례 모두 하에서, 5,000개 이하의 시험 센서, 바람직하게는 10,000개 이하의 시험 센서로 결정된 분석물 농도의 90% 초과, 바람직하게는 95% 초과가 $\pm 10\%$ 바이어스 % 한도 이내에 있도록 할 수 있다. 제1 함수 및 하나 이상의 잔차 함수를 포함한 보상 방법도 또한 HCP 및 사용자 자가-시험의 시험 사례 모두 하에서, 45개 이하의 시험 센서 로트, 바람직하게는 87개 이하의 시험 센서 로트로 결정된 분석물 농도의 90% 초과, 바람직하게는 95% 초과가 $\pm 10\%$ 바이어스 % 한도 이내에 있도록 할 수 있다. 따라서, 제1 함수 및 하나 이상의 잔차 함수를 포함한 오차 보상 방법을 사용하여 전혈 시료의 포도당 농도를 결정할 때, 다중 시험 센서 로트에 대해 정확도 향상이 관찰되었다.

[0147] 도 5b는 다중 개별 시험 센서 로트의 평균 바이어스 %의 각 로트에 대한 출력 전류 대 기준 포도당 농도에 대한 회귀 기울기와의 상관을 보여준다. 이 결과는 HCP 시험 사례로부터의 것일 수 있으나, 그 결과는 센서 로트들 간의 제조 변동을 반영하는 것으로 간주될 수 있다. 도 5b는 상이한 시험 센서 로트들 간의 제조 변동으로부터 발생하는 로트-대-로트 평균 바이어스 %가 -4% 내지 +7.5%(대략 11.5% 범위)임을 확립하였다. 제1 함수 및 잔차 함수의 조합을 포함하는 보상 방법은, 상이한 시험 센서 로트들 간의 제조 변동으로부터 비롯되는 평균 바이어스 %의 범위를 -4% 내지 +2%(대략 6%의 범위)로 감소시켰다. 따라서, 제1 함수 및 하나 이상의 잔차 함수를 포함하는 보상 방법은, 시험 센서의 상이한 로트들 간의 측정 변화에 기인하는 결정된 분석물 농도의 평균 바이어스 %에 대해 평균 바이어스 % 스프레드를 대략 47%(11.5-6/11.5*100) 이상 감소시킬 수 있다. 이 평균 바이어스 % 스프레드는, 바이오센서 시스템에 의해 수행되는 분석 방법이 단일 변환 함수, 예컨대 검정에 대한 기울기 및 절편의 단일 값을 포함할 때에 수득될 수 있다.

[0148] 도 5b는 또한 제1 함수 및 잔차 함수 모두를 포함하는 오차 보상이 바이오센서 시스템의 측정 성능을 단독의 시험 센서의 로트들 간에 일어나는 제조 변동에 대해 통상적 바이오센서 시스템에서 소실되는 수준을 넘어 증가시킬 수 있음을 확립하였다. 따라서, 제1 함수 및 하나 이상의 잔차 함수를 포함하는 오차 보상은 바이오센서 시스템에 원하는 측정 성능을 제공하면서 시험 센서의 로트-대-로트 제조 가변성이 보다 크도록 할 수 있다.

[0149] 도 5c는 제1 함수로 보상한 후, 및 제1 함수와 잔차 함수로 보상한 후, HCP 및 사용자 자가-시험의 시험 사례로부터의 다중 시험 센서 로트의 평균 바이어스 %의 상관을 보여준다. 도 5b와 관련하여, 자가-시험의 시험 사례의 부가는, 제조 변동 오차에서와 같이, 자가-시험으로부터의 분석 오차가 결정된 분석물 농도에 부가되어짐에 따라 측정 성능을 감소시키게 된다. 이 효과는 로트-대-로트 평균 바이어스 %가 도 5b의 이전 -4% 내지 +7.5% 범위에서 도 5c에서 관찰되는 -6% 내지 +12% 범위로 증가함에서도 나타날 수 있다. 따라서, 제조 변동 오차에 기인하는 도 5b의 대략 11.5% 스프레드는 제조 변동 및 사용자 자가-시험에 기인하는 조합 오차에 대해 대략 18%로 증가하였다. 제1 함수 및 하나 이상의 잔차 함수의 조합을 포함하는 보상 방법은 제조 변동 및 사용자 자가-시험으로부터 비롯되는 평균 바이어스 %를 -4% 내지 +4%로 감소시켜, 대략 8% 스프레드가 있었다. 따라서, 제1 함수 및 하나 이상의 잔차 함수를 포함하는 보상 방법은 사용자 자가-시험 조건 하에서의 다중 시험 센서 로트로부터의 다중 시험 센서로 수행된 분석의 평균 바이어스 % 스프레드를 약 $\pm 12\%$ 이내, 바람직하게는 약 $\pm 8\%$ 이내, 더욱 바람직하게는 약 $\pm 4\%$ 이내로 감소시킬 수 있다. 이 평균 바이어스 % 스프레드는, 바이오센서 시스템에 의해 수행된 분석 방법이 단일 변환 함수, 예컨대 검정을 위한 기울기 및 절편의 단일 값을 포함할 때 수득될 수 있다.

[0150] 도 5d는 HCP 및 자가-시험의 시험 사례 하에서 각 시험 센서 로트에 대해 바이어스 % 한도를 $\pm 10\%$ 이내에 가지는 분석물 결정 %를 보여준다. 각 로트의 비보상 분석으로부터의 바이어스 %는 특히 자가-시험의 시험 사례에 대해 넓게 변화한다(약 40% 내지 약 90%). 이와 대조적으로, 개별 분석을 제1 함수 및 하나 이상의 잔차 함수로 보상했을 때, 시험 센서의 대략 87개 로트들 중 약 3개만이 $\pm 10\%$ 바이어스 % 한도 이내에서 95%를 벗어났다.

[0151] 제1 함수 및 하나 이상의 잔차 함수를 포함하는 보상 방법은 또한 저장 중의 시약의 활성 변화에 기인하는 제조

변동으로부터 발생하는 오차를 포함하는 분석에 대해 측정 성능을 향상시킬 수 있다. 각기 약 50개의 시험 센서를 포함하는 병을 각각 7개의 시험 센서 로트로부터 취하여, 약 50℃에서 약 2주 및 4주 동안 저장해두었다. 각기 50개의 시험 센서를 포함하는 병도 역시 비교 목적을 위해 각각 7개의 시험 센서 로트로부터 취하여, 약 -20℃에서 약 2주 및 4주 동안 저장해두었다. 약 50℃에서 2주간 가속화 에이징은 약 24개월의 리테일 선반 저장을 나타내고, 4주간 가속화 에이징은 약 36개월의 리테일 선반 저장을 나타낸다.

[0152] 이어서 50℃ 저장 가속화 에이징 시험 센서 및 -20℃ 저장 비교 시험 센서를 사용하여, 실험실의 조절 환경 하에 42%의 적혈구용적율 수준에서 약 58, 172, 342 또는 512 mg/dL 포도당을 함유하는 전혈 시료를 분석하였다. 이어서, 부가 가속화 에이징 및 비교 시험 센서를 사용하여, 작동 조건 오차를 기술하는 잔차 함수를 전개시켰다.

[0153] 이어서, 포도당 농도 값을, 제1 보상 또는 잔여 보상은 하지 않고 제1 보상 및 잔여 보상은 하여, 시료에 대해 바이오센서 시스템을 이용하여 결정하였다. 가속화 에이징과 비교 시험 센서 간의 바이어스 % 차가 2주 기간에 대해 하기 표 5에, 또한 4주 기간에 대해서는 하기 표 6에 나와 있다.

표 5

[0154]

	비보상 [(+50℃) - (-20℃)]				P+R 보상 [(+50℃) - (-20℃)]			
로트 #	58 mg/dL	172	342	513	58	172	342	513
1	-2.9	-2.7	-3.9	-7.5	-0.1	-1.1	0.0	-3.1
2	-1.2	-3.4	-1.4	-4.1	1.2	-1.4	-0.4	-1.1
3	-1.6	-2.2	-3.3	-5.6	1.2	0.3	-0.2	-4.1
4	0.0	2.6	-1.8	-4.6	0.6	2.0	1.7	-2.1
5	-3.1	-2.9	-3.1	-6.1	1.9	-1.3	-1.9	-5.0
6	-1.2	-4.3	-5.3	-6.5	2.7	-0.4	-1.8	-5.0
7	-4.7	-5.3	-4.6	-7.3	1.4	-1.4	-2.3	-2.2
Ave	-2.1	-2.6	-3.4	-6.0	1.3	-0.5	-0.7	-3.2
SD	1.5	2.5	1.4	1.3	0.9	1.2	1.4	1.5

표 6

[0155]

	비보상 [(+50℃) - (-20℃)]				P+R 보상 [(+50℃) - (-20℃)]			
로트 #	59 mg/dL	173	344	500	59	173	344	500
1	-3.3	-3.0	-5.7	-4.8	2.1	0.6	-0.8	-2.3
2	-3.4	-5.2	-2.4	-4.4	1.7	-0.4	1.2	-1.6
3	-1.7	-4.4	-7.9	-6.9	0.5	-0.3	-3.1	-7.4
4	-1.5	-4.1	-6.2	-6.2	2.2	-0.3	-0.8	-2.8
5	-1.8	-1.2	-6.4	-4.4	3.4	1.9	-3.2	-2.6
6	-1.5	-5.8	-2.5	-11.8	2.4	-2.5	2.4	-6.7
7	-2.2	-0.4	-5.0	-2.1	1.0	1.8	-1.9	-1.9
Ave	-2.2	-3.5	-5.2	-5.8	1.9	0.1	-0.9	-3.6
SD	0.8	2.0	2.0	3.1	1.0	1.5	2.1	2.4

[0156] 표 5 및 표 6에서 바이오센서 시스템으로부터 수득된 결과는, 제1 함수 및 하나 이상의 잔차 함수를 포함하는 보상 방법이 4주 이하 동안 저장된 7개 이상의 상이한 로트에 대해 ±5% 이하의 -20℃ 저장 시험 센서와 50℃ 저장 시험 센서 간의 평균 바이어스 % 차를 제공할 수 있음(이는 사용 전 약 36개월의 리테일 선반 저장으로 해석됨)을 확립하였다.

[0157] 분석물, 또는 분석물에 대응하는 매개자로부터의 값의 외부 부가 출력 값을 발생시키는 능력을 가지는 바이오센서 시스템이 또한 상술된 오차 보상 방법으로부터 이점을 가질 수 있다. 이러한 유형의 시스템은 일반적으로 부가 출력 값 또는 값들을 사용하여, 몇몇 방식으로 분석물에 대응하는 출력 신호에서 부가 출력 값 또는 값들을 차감함으로써 간섭자 및 다른 기여자를 보상한다. 오차 매개변수는 분석의 출력 신호로부터 직접적으로 또는 간접적으로 추출되고/되거나, 출력 신호로부터 독립적으로 수득될 수 있다. 따라서, 분석물, 또는 분석물에 대응

하는 매개자로부터의 값에 대해 외부적인 부가 출력 값을 사용하여, 항, 예컨대 국제특허출원공보 제W0 2009/108239호(2008년 12월 6일 출원, 발명의 명칭: "기울기-기반 보상(Slope-Based Compensation)") 등에 기재된 항을 형성할 수 있다. 양 유형 모두의 항을 사용하여, 제1 함수 및 잔차 함수를 형성할 수 있다.

[0158] 도 6a는 개폐 펄스 순서를 나타내고, 여기서 작동 전극 및 상대 전극에 인가된 입력 신호는 다중 펄스를 포함하고, 제2 입력 신호는 부가 전극에 인가되어, 2차 출력 신호를 발생시킨다. 부가 전극에 인가된 입력 신호는 작동 전극과 상대 전극 사이에 인가된 분석 입력 신호 완료 후에 인가되었으나, 다른 때에도 인가될 수 있었다. 분석 입력 신호는 6개의 여기 펄스를 포함하였다. 부가 전극에 인가된 입력 신호는 7번째의 보다 높은 전압 펄스를 포함하였다. 실선은 실질적으로 일정한 입력 전위를 기술하고, 한편 중첩된 점은 전류를 측정할 시점들을 가리킨다. 이 입력 신호를 사용한 다중 시험 센서에 인가하여, 다중 내부 임상 연구로부터의 전혈의 포도당 농도를 결정하였다.

[0159] 도 6a의 분석 입력 신호의 여기는 약 0.2, 약 0.4, 및 약 0.5초의 펄스-폭을 포함하였다. 다른 펄스-폭이 사용될 수 있으나, 약 0.1 내지 약 0.5초의 펄스 폭이 바람직하다. 2초 초과 펄스-폭이 덜 바람직하다. 분석 여기를 약 0.5초 및 약 1초의 이완에 의해 분리하여, 개방 회로에 의해 제공하였다. 다른 이완-폭도 사용될 수 있으나, 약 0.3 내지 약 1.5 초의 이완-폭이 바람직하다. 분석물의 농도가 측정되도록 하는 전류 측정을 포함하는 여기에 바로 선행하는 이완-폭은 바람직하게 1.5 초 미만이다. 5 초 초과 이완-폭이 덜 바람직하다. 개방 회로에 부가하여, 이완은 분석물 및/또는 매개자가 전기화학 산화환원 반응을 겪도록 정확히 유발하는 전위를 인가하지 않는 다른 방법에 의해 제공될 수 있다. 바람직하게, 분석 입력 신호의 인가 및 시료로부터의 관련 출력 전류의 측정은 7초 이하 이내에 완료된다.

[0160] 부가 전극으로부터의 전류 형태의 2차 출력 신호는 전혈 시료의 적혈구용적율 함량을 기술하는 오차 매개변수로 간주될 수 있다. 시료의 적혈구용적율 함량은, 농도 값에서의 오차가 기준 상관 결정 시의 적혈구용적율 함량과는 다른 적혈구용적율 함량에서 분석을 수행함에 따라 비롯될 수 있기 때문에, 오차 매개변수로 간주될 수 있다. 시료의 적혈구용적율 함량은 임의의 공급원, 예컨대 전극, 계산 평가값 등으로부터 결정될 수 있다.

[0161] 이하와 같이, 변환 함수를 제1 보상 및 잔여 보상과 조합하여 포함하는 오차 보상 방법이 적용되었다:

[0162]
$$G_{comp} = i_5 / [S_{cal} * (1 + P + WC * R)]$$

[0163] 여기서, G_{comp} 는 시료의 보상된 분석물(포도당) 농도이고, i_5 는 도 6a에서 나타낸 바와 같은 5번째 여기 펄스로부터의 마지막 전류 값이며, S_{cal} 는 기준 상관 방정식으로부터의 기울기이고, P는 제1 함수이며, WC는 가중 계수이고, R은 제1 잔차 함수이다. 다중 회귀 및 항 배제를 수행하여, 하기 표 7에 제시된 잔차 함수에 대한 값을 결정하였다.

표 7

[0164]

조건	가중 계수	계수 표준 오차	T-값	p-값
상수	4.4084	0.5267	8.37	0.000
R4/3	5.6831	0.4293	13.24	0.000
R5/4	-5.1348	0.5713	-8.99	0.000
R5/3	-4.2282	0.3167	-13.35	0.000
R6/5	-7.9709	0.7639	-10.43	0.000
R6/4	7.4002	0.6811	10.86	0.000
$i_{7-Hct} * G_{raw}$	0.00001077	0.00000049	22.01	0.000
$R32 * G_{raw}$	-0.00158063	0.00006795	-23.26	0.000
$R43 * G_{raw}$	-0.018626	0.001039	-17.93	0.000
$R54 * G_{raw}$	-0.044513	0.003521	-12.64	0.000
$R53 * G_{raw}$	0.0197795	0.0009983	19.81	0.000
$R65 * G_{raw}$	0.046341	0.003450	13.43	0.000
$T * R32$	0.0014813	0.0002473	5.99	0.000
$T * R54$	0.030060	0.003713	8.10	0.000
$T * R64$	-0.037374	0.003893	-9.60	0.000
$i_{7-Hct} * R43$	-0.0014528	0.0001257	-11.56	0.000

$i_{7-Hct} * R53$	0.00078356	0.00007417	10.56	0.000
$i_{7-Hct} * R65$	0.00066095	0.00006537	10.11	0.000
$i_{7-Hct} * R54 * G_{raw}$	0.00001748	0.00000138	12.69	0.000
$i_{7-Hct} * R65 * G_{raw}$	-0.00002892	0.00000172	-16.84	0.000
S =0.0371099 R-Sq =41.4% R-Sq(adj) =41.3%				

[0165] 복합 인덱스 함수를 제1 함수로 사용하여, 상관 기울기 S_{cal} 를 보상하였다. 제1 잔차 함수를 사용하여, 제1 함수에 의해 비보상 오차를 보상하였다. 이하와 같이, 적절한 가중 계수를 이용하여, 제1 함수 및 제1 잔차 함수를 결정하였다.

[0166] 제1 함수 = $17.5252 - 0.012154 * i_{7-Hct} - 0.0258 * R3/2 - 15.057 * R5/4 - 20.04 * R6/5 + 16.318 * R6/4 - 5.1e-7 * i_{7-Hct} * G_{raw} + 0.0029343 * R43 * G_{raw} + 0.01512 * R54 * G_{raw} - 0.0191066 * R65 * G_{raw} - 1.55e-6 * T * i_{7-Hct} + 0.030154 * T * R54 - 0.006368 * T * R53 - 9.476e-4 * i_{7-Hct} * R43 + 0.011803 * i_{7-Hct} * R54 + 8.112e-4 * i_{7-Hct} * R53 + 0.013868 * i_{7-Hct} * R65 - 0.01303 * i_{7-Hct} * R64 - 9.1e-6 * i_{7-Hct} * R54 * G_{raw} + 1.02e-5 * i_{7-Hct} * R65 * G_{raw}$;

[0167] 제1 잔차 함수 = $4.4084 + 5.683 * R4/3 - 5.1348 * R5/4 - 4.2282 * R5/3 - 7.971 * R6/5 + 7.40 * R6/4 + 1.08e-5 * i_{7-Hct} * G_{raw} - 0.0015806 * R32 * G_{raw} - 0.018626 * R43 * G_{raw} - 0.044513 * R54 * G_{raw} + 0.01978 * R53 * G_{raw} + 0.04634 * R65 * G_{raw} + 0.001481 * T * R32 + 0.03006 * T * R54 - 0.03737 * T * R64 - 0.001453 * i_{7-Hct} * R43 + 7.836e-4 * i_{7-Hct} * R53 + 6.61e-4 * i_{7-Hct} * R65 + 1.75e-5 * i_{7-Hct} * R54 * G_{raw} - 2.89e-5 * i_{7-Hct} * R65 * G_{raw}$;

[0168] 여기서, i_{7-Hct} 는 7초에서의 적혈구용적율 감지 전극으로부터의 전류이고, T는 측정 장치 온도이며, R3/2, R4/3, R5/4, R6/5, R5/3 및 R6/4는 시간 펄스에서 후기의 것의 마지막 전류를 시간 펄스에서 전기의 마지막 전류로 나눈으로써 수득되는 일반 형태를 가지는 펄스간 비(ratio) 지수이다. 부가 정보는 인덱스 함수 및 중간 신호 값비에 관한 국제특허출원공보 제W0 2010/077660호에서 찾아볼 수 있다.

[0169] 도 6b는 다중 내부 임상 연구로부터의 데이터의 총 오차와 제1 함수 값 간의 상관 플롯이고, 이는 92.9%의 상관 계수를 제공하였다. 도 6c는 동일 데이터의 총 오차와 제1 함수와 제1 잔차 함수의 조합 값들 간의 상관 플롯을 보여준다. 제1 잔차 함수 값을 부가함으로써, 전체 상관 계수는 92.9%에서 95.8%로 증가한다. 측정 성능의 향상은 또한 제1 잔차 함수의 부가 없이 SD 값이 0.04836에서 0.03707로 감소하는 것에도 보여질 수 있다.

[0170] 시험 센서가 시료로 2회 충전될 때, 예컨대 제1 충전이 불충분하고 부가 시료를 짧은 시간 후에 부가할 때, 잔차 함수 보상이 또한 사용될 수 있다. 언더필 조건이 검출될 때, 시험 센서가 다시 충전될 때까지 분석 개시가 지연될 수 있다. 이 이중 충전 공정과 관련된 오차를 먼저 제1 함수로 보상된다. 이어서, 나머지 이중 충전 오차는 잔차 함수에 의해 보상될 수 있다.

[0171] 4-전극 센서의 경우, 시험 센서에 도입 시에, 시료가 제2 전극(B) 전에 제1 전극(A)을 교차하고, 제3 전극(C) 전에 제2 전극(B)을 교차하며, 제4 전극(D) 전에 제3 전극(C)을 교차하고, 시료가 전극(B)과 전극(C) 사이에 도달하는 데 소요되는 시간 및 전극(C)와 (D) 사이에 도달하는 시간은 BC 및 CD로 각기 표시될 수 있다.

[0172] BC 시간은 정상적으로 저-체적 언더필(풀필(full-fill) 체적이 0.5 μ L인 것과 대비하여, 언더필은 대략 0.3 μ L임)과 관련되나, CD 시간은 정상적으로 고-체적 언더필(대략 0.5 μ L)과 관련된다.

[0173] 이 2개의 경우는 실질적으로 상호 배제적이고 상호 독립적이며, 각기 동일한 제1 함수 후에 상이한 잔차 함수를 가질 수 있다. 일반적 보상 함수는 이하와 같이 표시될 수 있다:

[0174] BC 오차 = 제1 + $WC_{BC} * 잔여_{BC}$

[0175] CD 오차 = 제1 + $WC_{CD} * 잔여_{CD}$

[0176] 따라서, 일반 방정식 $G_{compBC} = i_5 / [S_{cal} * (1 + P + WC * R_{BC})]$ 또는 $G_{compCD} = i_5 / [S_{cal} * (1 + P + WC * R_{CD})]$ 에 따라, 제1, 제1 잔여_{BC} 및 제1 잔여_{CD} 함수가 이하와 같이 결정되었다:

[0177] 제1 함수=32.705-0.025411*7'-31.686*R5/4'-33.37*R6/5'+31.386*R6/4'+3e-7*7*G'-3.9021e-4*R32*G'+0.0029771*R43*G'-0.0029786*R54*G'+8.09e-6*T*7'-0.015815*T*R43'+0.14909*T*R54'+0.18932*T*R65'+0.060677*T*R64'+0.023466*7*R54'+0.027866*7*R65'-0.025683*7*R64';

[0178] 제1 잔차 함수_{BC}=16.995+0.001944*7'+90.03*R5/4'-17.69*R5/3'-127.72*R6/5'+37.924*R6/4'-5.77e-6*AE*7'-0.0035248*R43*G'+0.004296*R64*G'+0.9513*T*R43'-4.508*T*R54'+3.5624*T*R65'-0.0019169*7*R43'-0.1322*AE*R54'+0.14019*AE*R65'-0.003643*AC*R65'; 및

[0179] 제1 잔차 함수_{CD}=3.1062+0.011148*7'+20.345*R3/2'-143.8*R4/3'+125.96*R5/4'+0.032094*R54*G'-0.008077*R53*G'-0.024023*R65*G'+7.43e-5*T*7'-0.8642*T*R32'+6.1618*T*R43'-5.5315*T*R54'-0.012701*7*R54'-0.014974*7*R65'+0.014655*7*R64'+2.872e-5*AC*7'-0.052885*AC*R43'.

[0180] 이러한 식으로, 오차 보상 방법은 단일 제1 함수를 포함할 수 있고, 이 함수는 상이한 제1 잔차 함수와 조합하여 사용되어, 2개 이상의 보상 모드를 바이오센서 시스템에 제공한다. 도 6d는 BC 잔여를 이용하여 시간의 함수로서의 바이어스 %를 나타내고, 도 6e는 CD 잔여를 이용하여 시간의 함수로서의 바이어스 %를 나타낸다. BC 및 CD 제1 잔여 모두에 대해, 제1 함수는 온도 및 적혈구용적율을 포함한 환경적 및 물리적 시료 특징적 오차 기여자를 보상한다. 각 언더필 환경에 대해 작동 조건 오차의 형태인 언더필링 및 리필링 공정과 관련된 작동 조건 오차는 제1 잔차 함수에 의해 보상된다.

표 8

[0181]

체적	비보상	제1 보상 단독	제1 보상+잔여 보상		
	±10%	±10%	±10%	±12.5%	±15%
BC (0.3 μL)	30%	87%	92.0%	95.7%	97.0%
CD (0.5 μL)	33%	65%	95.7%	98.7%	98.7%

[0182] 상기 표 8은 초기 언더필 후에 완전히 충전되는, 대략 0.3 μL 및 0.5 μL 체적으로 언더필링되는 시험 센서로부터의 보상 결과를 기술하는 부가 데이터를 제공한다. 따라서, 제2 충전에 의해 완전 충전될 때, BC 시험 센서는 본래 약 0.3 μL의 전혈로 충전되었고, 한편 CD 시험 센서는 본래 약 0.5 μL의 전혈로 충전되었다. 비보상 관독값의 단지 약 30%가 ±10% 바이어스 % 한도 이내에 속하나, 제1 보상과 잔여 보상의 조합은 데이터의 90% 초과를 원하는 ±10% 한도 이내에 둔다. 따라서, 시험 센서가 먼저 언더필링된 후, 사용자에 의해 완전 충전될 때, 제1 함수 및 하나 이상의 잔차 함수를 포함하는 보상 방법은 결정된 분석물 농도의 90% 이상을 ±10% 바이어스 % 한도 이내에 둘 수 있다.

[0183] 도 7a는 생물학적 유체의 시료 내 분석물 농도를 결정하는 바이오센서 시스템 700을 모식도를 나타낸다. 바이오센서 시스템 700은 측정 장치 702 및 시험 센서 704를 포함하고, 이는 벤치-탑(bench-top) 장치, 휴대용 또는 손에 잡히는 크기의 장치 등을 포함한 임의의 분석 기기 내에서 수행될 수 있다. 측정 장치 702 및 시험 센서 704가 전기화학 센서 시스템, 광학 센서 시스템, 이의 조합 등을 수행하도록 적합화될 수 있다. 바이오센서 시스템 700은 하나 이상의 변환 함수, 하나 이상의 제1 보상, 하나 이상의 잔여 보상, 및 출력 신호를 포함하는 오차 보상 방법으로부터 시료의 분석물 농도를 결정한다. 오차 보상 방법은 시료의 분석물 농도를 결정할 때, 바이오센서 시스템의 측정 성능 700을 향상시킬 수 있다. 바이오센서 시스템 700은 이용하여, 포도당, 요산, 락트산염, 콜레스테롤, 빌리루빈 등의 농도를 포함한 분석물 농도를 결정할 수 있다. 특별한 구성이 나와 있으나, 바이오센서 시스템 700은 부가 성분들을 이용하는 구성을 비롯한 다른 구성을 가질 수 있다.

[0184] 시험 센서 704는 개구 712와 함께 저장소 708 및 통로 710을 형성하는 기재 706를 가진다. 저장소 708 및 통로 710은 통기구가 있는 뚜껑으로 덮을 수 있다. 저장소 708은 부분적으로 닫힌 체적을 한정한다. 저장소 708은 수팽창성 중합체 또는 다공성 중합체 기질과 같은 액체 시료를 보유하는 것을 돕는 조성물을 함유할 수 있다. 시약은 저장소 708 및/또는 통로 710에 침착될 수 있다. 시약은 하나 이상의 효소, 결합체, 매개자 등의 종을 포함할 수 있다. 시약은 광학 시스템에 대한 화학 지시약을 포함할 수 있다. 시험 센서 704는 다른 구성을 가질 수 있다.

[0185] 광학 센서 시스템에서, 시료 인터페이스 714는 시료를 나타내기 위한 광학 포탈 또는 구경(aperture)을 가진다.

광학 포탈은 본질적으로 투명한 물질에 의해 덮혀 있을 수 있다. 시료 인터페이스 714는 저장소 708의 반대측에 광학 포탈을 가질 수 있다.

[0186] 전기화학 시스템에서, 시료 인터페이스 714는 분석 출력 신호가 측정될 수 있도록 하는 작동 전극 732 및 상대 전극 734에 연결된 도체를 가진다. 시료 인터페이스 714는 또한 2차 출력 신호가 측정될 수 있도록 하는 하나 이상의 부가 전극 736에 연결된 도체도 포함할 수 있다. 전극은 실질적으로 동일한 판 또는 하나 초과 판에 있을 수 있다. 전극은 저장소 708을 형성하는 기재 706의 표면에 배치될 수 있다. 전극은 저장소 708에 연장되거나 돌출될 수 있다. 유전층이 도체 및/또는 전극을 부분적으로 덮을 수 있다. 시료 인터페이스 714는 다른 전극 및 도체를 가질 수 있다.

[0187] 측정 장치 702는 센서 인터페이스 718 및 디스플레이 720에 연결된 전기 회로 716을 포함한다. 전기 회로 716은 신호 발생기 724, 임의적 온도 센서 726, 및 저장 매체 728에 연결된 프로세서 722를 포함한다.

[0188] 신호 발생기 724는 프로세서 722에 대응하여 센서 인터페이스 718에 전기 입력 신호를 제공한다. 광학 시스템에서, 전기 입력 신호가 사용되어, 센서 인터페이스 718에서 검출기 및 광원을 작동시키거나 조절할 수 있다. 전기화학 시스템에서, 전기 입력 신호는 센서 인터페이스 718에 의해 시료 인터페이스 714에 투과되어, 전기 입력 신호를 생물학적 유체의 시료에 인가할 수 있다. 전기 입력 신호는 전위 또는 전류일 수 있고, 예컨대 AC 신호가 DC 신호 오프셋으로 인가될 때와 같이, 불변, 가변, 또는 이들의 조합일 수 있다. 전기 입력 신호는 단일 펄스로서 인가되거나, 혹은 다중 펄스, 순서대로 또는 주기로 인가될 수 있다. 신호 발생기 724는 또한 발생기-리코더로서 센서 인터페이스로부터 출력 신호를 기록할 수 있다.

[0189] 임의적 온도 센서 726은 시험 센서 704의 저장소에서 시료의 온도를 결정한다. 시료의 온도를 측정하거나, 출력 신호로부터 계산하거나, 혹은 바이오센서 시스템을 수행하는 장치의 주변 온도 또는 온도들과 동일하거나 유사한 것으로 간주될 수 있다. 온도는 써미스터, 온도계 또는 다른 온도 감지 장치를 이용하여 측정될 수 있다. 다른 기법을 사용하여, 시료 온도를 결정할 수 있다.

[0190] 저장 매체 728은 자기, 광학, 또는 반도체 메모리, 또 다른 저장 장치 등일 수 있다. 저장 매체 728은 고정 메모리 장치, 제거가능한 메모리 장치, 예컨대 메모리 카드이거나, 원격 어세스 등일 수 있다.

[0191] 프로세서 722는 저장 매체 728에 저장된 컴퓨터로 판독가능한 소프트웨어 코드 및 데이터를 이용하여 분석물 분석 및 데이터 처리를 수행한다. 프로세서 722는 센서 인터페이스 718에서의 시험 센서 704의 존재, 시험 센서 704에 대한 시료의 적용, 사용자 입력 등에 대응하여, 분석물 분석을 시작할 수 있다. 프로세서 722는 신호 발생기 724에 대해 전기 입력 신호를 센서 인터페이스 718에 제공하도록 지정한다. 프로세서 722는 온도 센서 726으로부터 시료 온도를 받는다. 프로세서 722는 센서 인터페이스 718로부터 출력 신호를 받는다. 출력 신호는 시료 내 분석물의 반응에 대응하여 발생된다. 출력 신호는 광학 시스템, 전기화학 시스템 등을 이용하여 발생될 수 있다. 프로세서 722는 상기 논의된 제1 함수 및 하나 이상의 간차 함수를 포함한 보상 방법을 이용하여 출력 신호로부터 분석물 농도를 결정한다. 분석물 분석의 결과는 디스플레이 720에 출력될 수 있고, 저장 매체 728에 저장될 수 있다.

[0192] 분석물 농도와 출력 신호 간의 상관 방정식은 그래프로, 수학적으로, 이의 조합으로, 혹은 기타 방식으로 표시될 수 있다. 상관 방정식은 하나 이상의 인덱스 함수를 포함할 수 있다. 상관 방정식은 저장 매체 728에 저장된 프로그램 수(PNA) 표, 또 다른 룩-업 표 등에 의해 나타내어질 수 있다. 상수 및 가중 계수는 또한 저장 매체 728에 저장될 수 있다. 분석물 분석의 수행에 대한 사용설명서는 저장 매체 728에 저장된 컴퓨터로 판독가능한 소프트웨어 코드에 의해 제공될 수 있다. 코드는 목적 코드 또는 본원에 기재된 기능성을 기술하거나 조절하는 임의의 다른 코드일 수 있다. 분석물 분석으로부터의 데이터는, 프로세서 722에서의 붕괴 속도, K 상수, 비, 함수 등의 결정을 비롯한, 하나 이상의 데이터 처리에 적용될 수 있다.

[0193] 전기화학 시스템에서, 센서 인터페이스 718은 시험 센서 704의 시료 인터페이스 714에서 도체와 연결되어 있거나 전기적으로 통신하는 접점을 가진다. 센서 인터페이스 718은 접점을 통해 신호 발생기 724로부터의 전기 입력 신호를 시료 인터페이스 714 내의 커넥트에 투과시킨다. 센서 인터페이스 718은 또한 접점을 통해 시료로부터의 출력 신호를 프로세서 722 및/또는 신호 발생기 724에 투과시킨다.

[0194] 광-흡수 및 광-발생 광학 시스템에서, 센서 인터페이스 718은 빛을 수집하고 측정하는 검출기를 포함한다. 검출기는 시료 인터페이스 714에서 광학 포탈을 통해 액체 센서로부터 빛을 받는다. 광-흡수 광학 시스템에서, 센서 인터페이스 718은 또한 레이저, 발광 다이오드 등과 같은 광원을 포함한다. 입사 빔은 반응 산물에 의한 흡수를 위해 선택된 파장을 가질 수 있다. 센서 인터페이스 718은 시료 인터페이스 714에서 광학 포탈을 통해 광원으로

부터의 입사 빔을 유도한다. 검출기는 광학 포탈과 45° 각을 이루도록 위치하여, 시료로부터 재반사된 빛을 받을 수 있다. 검출기는 광원으로부터 시료의 다른 측에 있는 광학 포탈에 인접하게 위치하여, 시료를 통해 투과된 빛을 받을 수 있다. 검출기는 또 다른 지점에 위치하여, 반사 및/또는 투과된 빛을 받을 수 있다.

[0195] 디스플레이 720은 아날로그 또는 디지털일 수 있다. 디스플레이 720은 LCD, LED, OLED, 진공 형광제, 또는 수치 판독값을 보여주기 위해 적합화된 다른 디스플레이를 포함할 수 있다. 다른 디스플레이가 사용될 수 있다. 디스플레이 720은 프로세서 722와 전기적으로 통신한다. 디스플레이 720은 예컨대 프로세서 722와 무선 통신할 때와 같이, 측정 장치 702와 분리될 수 있다. 이와 달리, 디스플레이 720은, 예컨대 측정 장치 702가 원격 연산 장치, 의약 투약 펌프 등과 전기적으로 통신할 때와 같이 측정 장치 702로부터 제거될 수 있다.

[0196] 사용 시에, 분석용 액체 시료는 개구 712에 액체를 도입함으로써 저장소 708내로 전달된다. 액체 시료는, 미리 포함되어 있던 기체를 배출하면서 통로 710을 통해 유동하면서 충전 저장소 708을 충전한다. 액체 시료는 통로 710 및/또는 저장소 708 내에 침착된 시약과 화학적으로 반응한다.

[0197] 시험 센서 702는 측정 장치 702와 인접하게 배치된다. 인접한 위치에는, 시료 인터페이스 714가 센서 인터페이스 718과 전기 및/또는 광학 통신하는 위치가 포함된다. 전기적 통신에는 센서 인터페이스 718 내 접점과 시료 인터페이스 714 내 도체 간의 입력 및/또는 출력 신호의 전달이 포함된다. 광학 통신에는 시료 인터페이스 714 내 광학 포탈과 센서 인터페이스 718 내 검출기 간의 빛 전달이 포함된다. 광학 통신은 또한 시료 인터페이스 714 내 광학 포탈과 센서 인터페이스 718 내 광원 간의 빛의 전달이 포함된다.

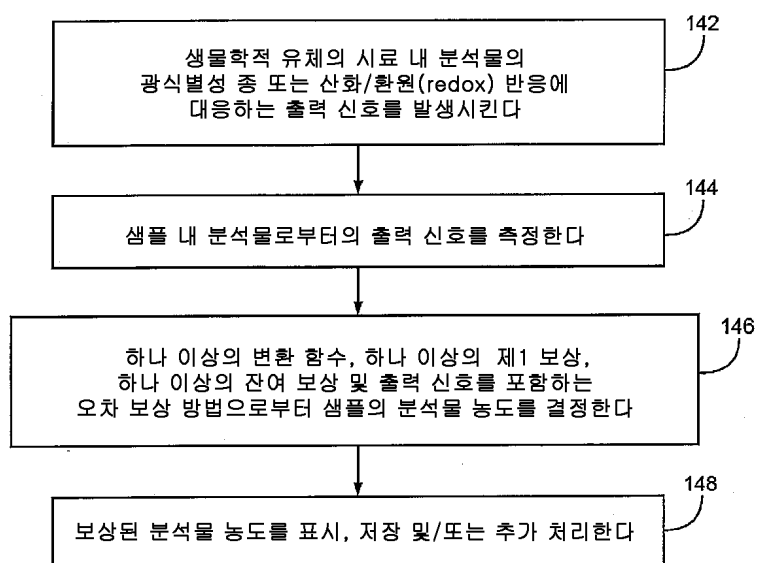
[0198] 프로세서 722는 온도 센서 726으로부터 시료 온도를 받는다. 프로세서 722는 신호 발생기 724에 대해 입력 신호를 센서 인터페이스 718에 제공하도록 유도한다. 광학 시스템에서, 센서 인터페이스 718은 입력 신호에 대응하여 검출기 및 광원을 작동한다. 전기화학 시스템에서, 센서 인터페이스 718은 시료 인터페이스 714를 통해 입력 신호를 시료에 제공한다. 프로세서 722는 상기 논의된 바와 같은 시료 내 분석물의 산화환원 반응에 대응하여 발생된 출력 신호를 받는다.

[0199] 프로세서 722는 시료의 분석물 농도를 결정한다. 측정 장치는 제1 함수 및 하나 이상의 잔차 함수를 포함하는 보상을 통해 분석물 농도와 출력 신호 간의 상관을 조정한다. 기타 보상 및 함수가 또한 프로세서 722에 의해 수행될 수 있다.

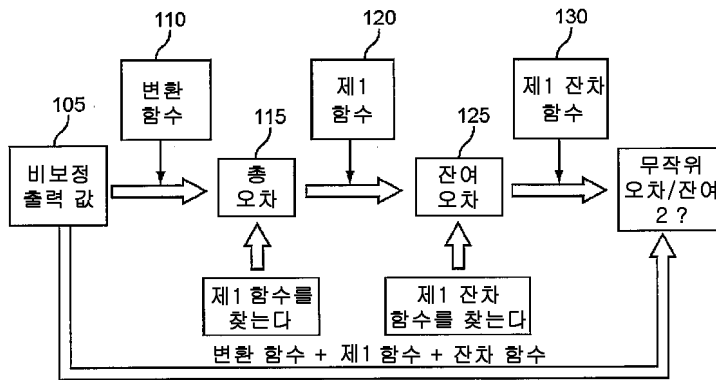
[0200] 본 발명의 각종 실시양태들이 기술되어 있으나, 본 발명의 범주 내에서 다른 실시양태 및 수행이 가능하다는 것이 당업자에게 자명할 것이다.

도면

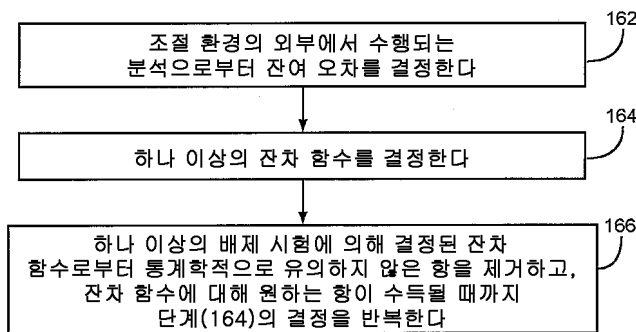
도면1a



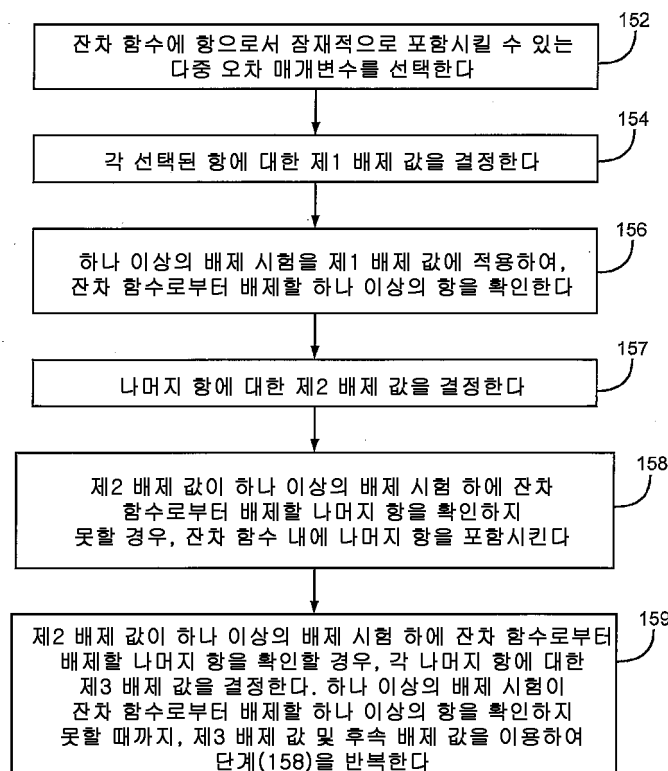
도면1b



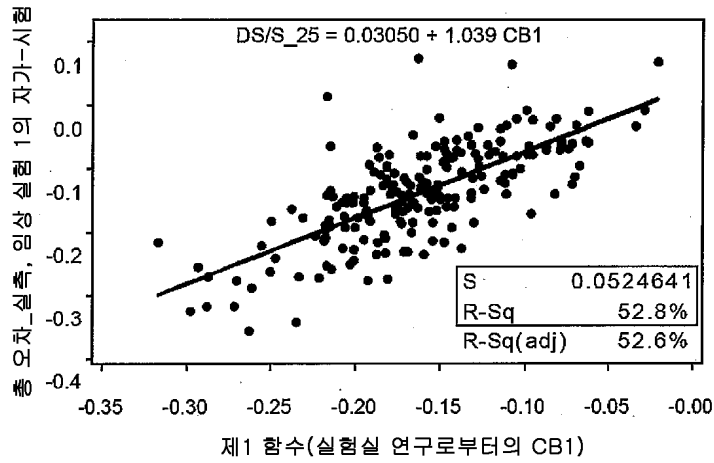
도면1c



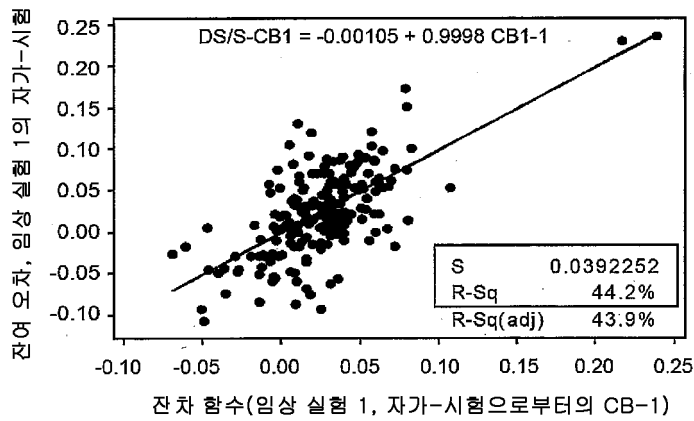
도면1d



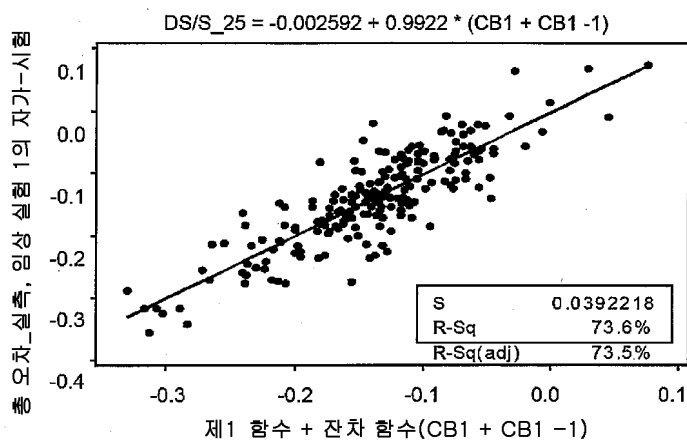
도면2a



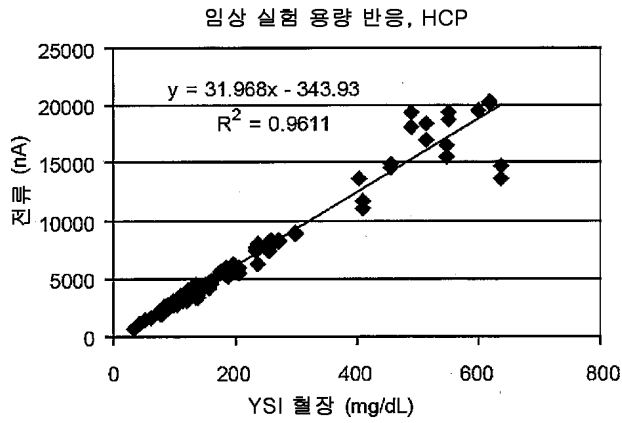
도면2b



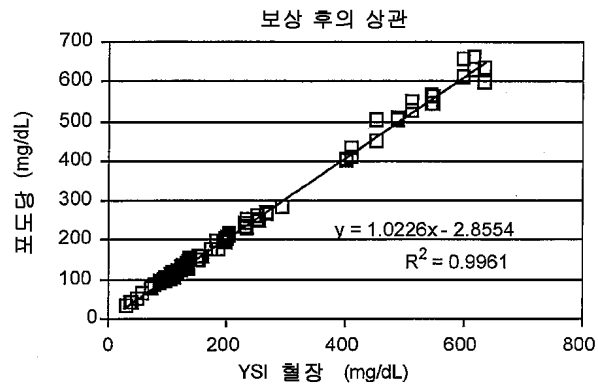
도면2c



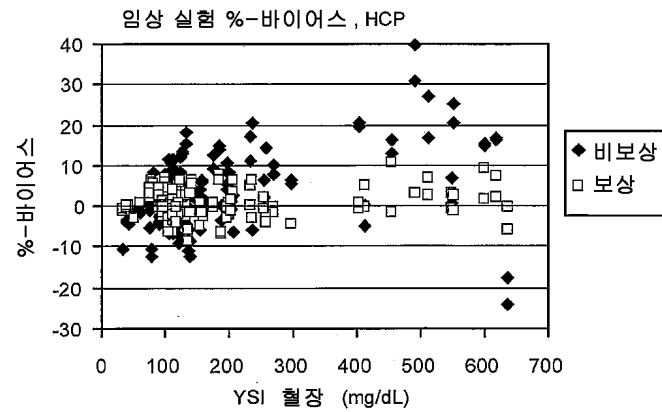
도면3a



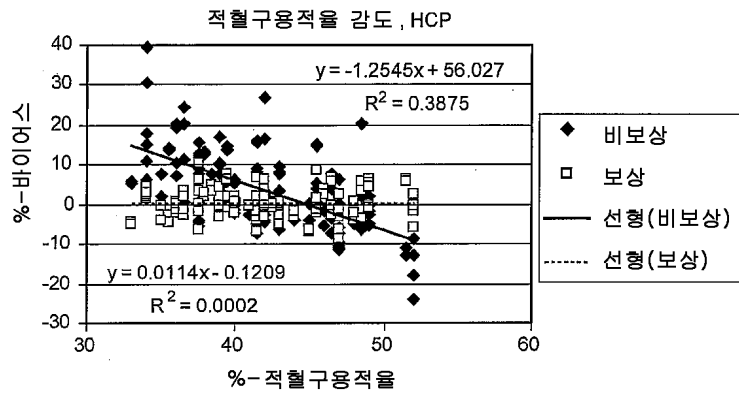
도면3b



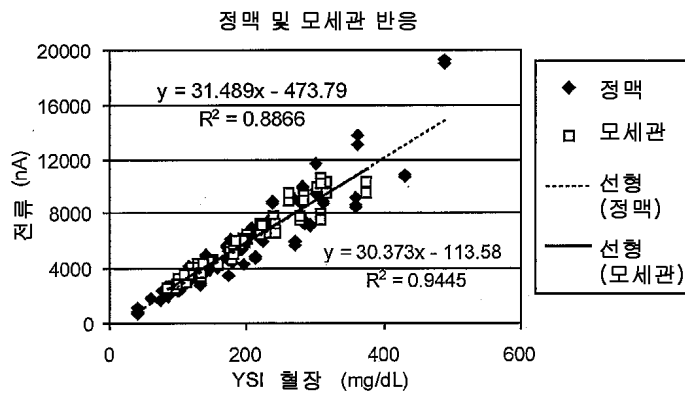
도면3c



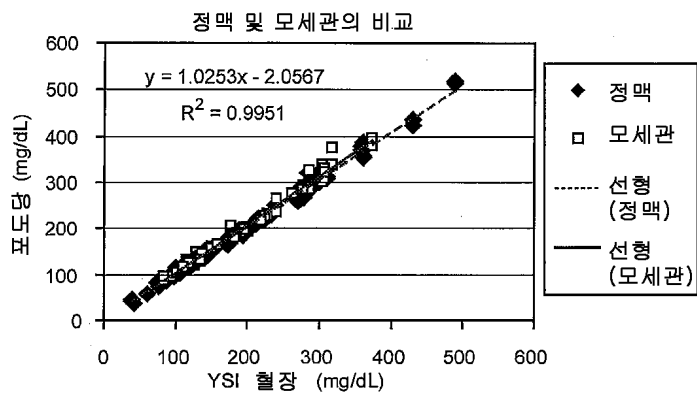
도면3d



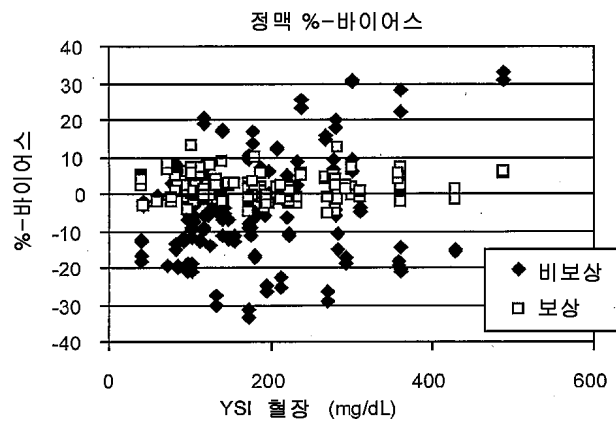
도면4a



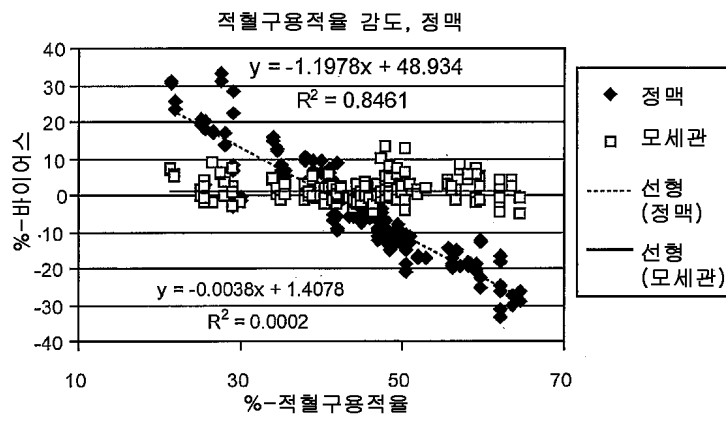
도면4b



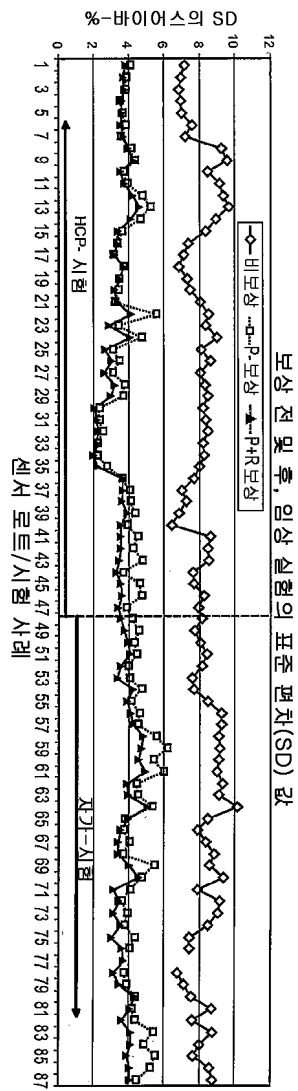
도면4c



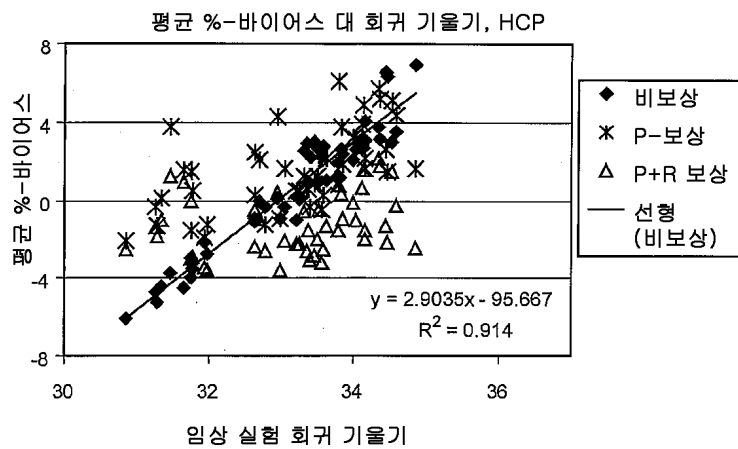
도면4d



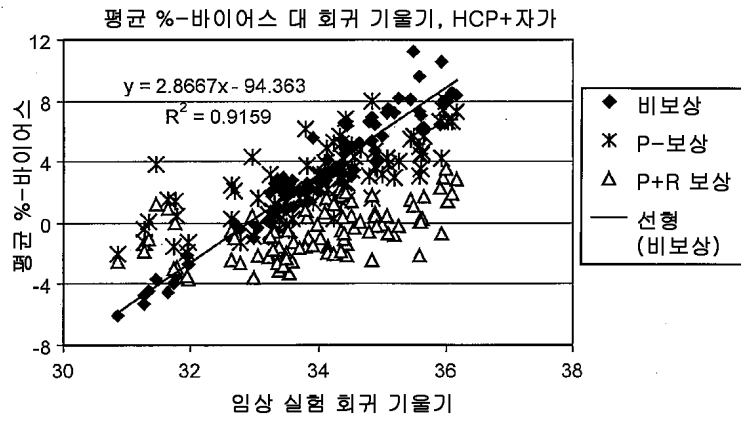
도면5a



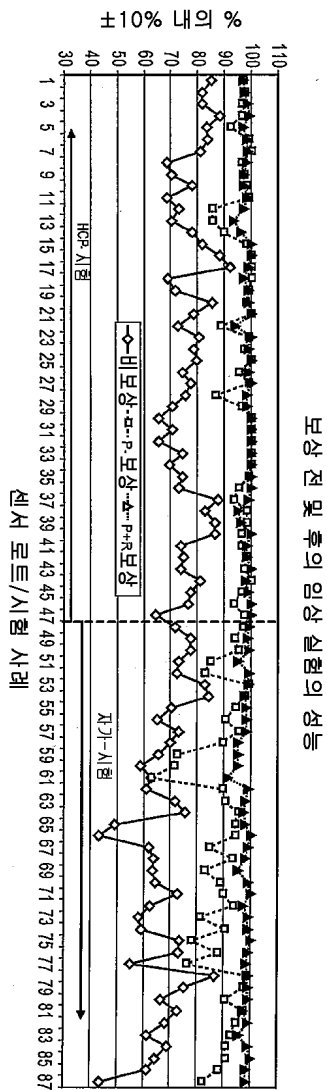
도면5b



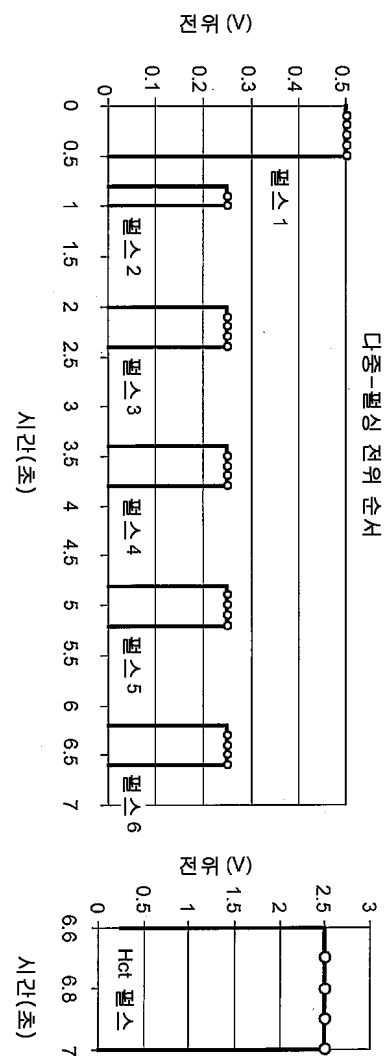
도면5c



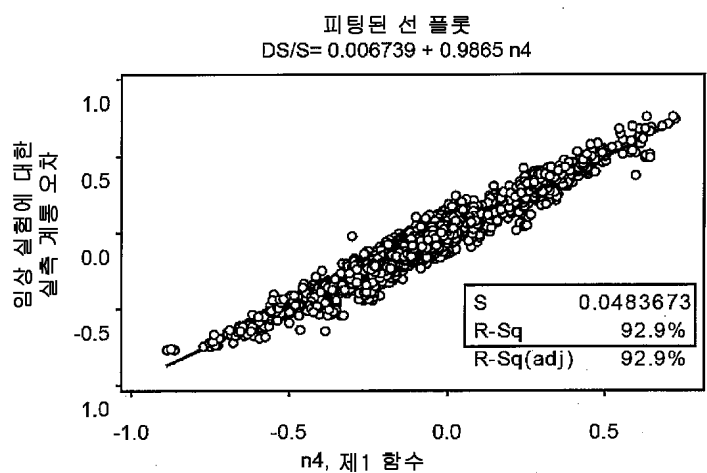
도면5d



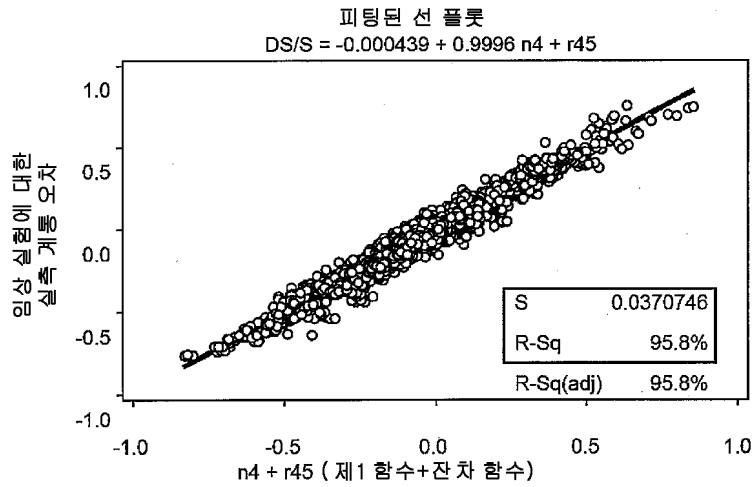
도면6a



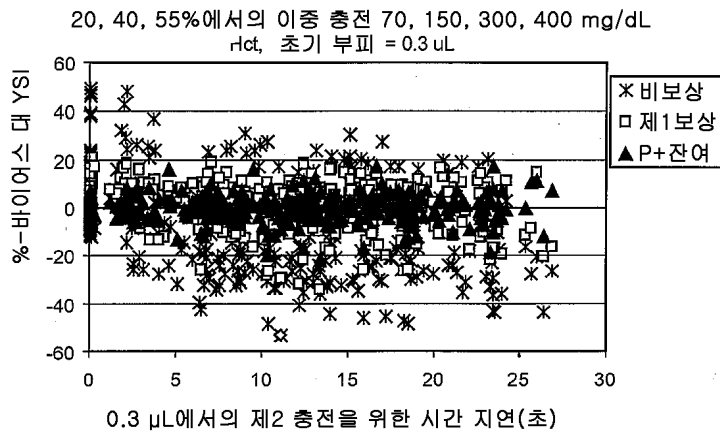
도면6b



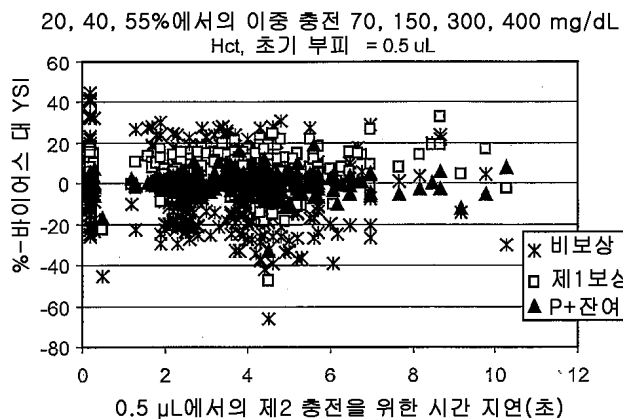
도면6c



도면6d



도면6e



도면7a

