

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6310010号
(P6310010)

(45) 発行日 平成30年4月11日(2018.4.11)

(24) 登録日 平成30年3月23日(2018.3.23)

(51) Int.Cl.	F I
A 6 1 B 5/1473 (2006.01)	A 6 1 B 5/14 3 3 1
A 6 1 B 5/15 (2006.01)	A 6 1 B 5/14 Z D M
G O 1 N 27/26 (2006.01)	G O 1 N 27/26 3 9 1 Z

請求項の数 4 外国語出願 (全 122 頁)

(21) 出願番号	特願2016-112515 (P2016-112515)	(73) 特許権者	507028398
(22) 出願日	平成28年6月6日(2016.6.6)		メドトロニック・ミニメッド・インコーポ レーテッド
(62) 分割の表示	特願2015-516055 (P2015-516055) の分割		アメリカ合衆国・カリフォルニア・913 25-1219・ノースリッジ・デヴォン シャー・ストリート・18000
原出願日	平成25年5月24日(2013.5.24)	(74) 代理人	100108453
(65) 公開番号	特開2016-187572 (P2016-187572A)		弁理士 村山 靖彦
(43) 公開日	平成28年11月4日(2016.11.4)	(74) 代理人	100110364
審査請求日	平成28年7月4日(2016.7.4)		弁理士 実広 信哉
(31) 優先権主張番号	61/657, 517	(72) 発明者	ニン・ヤン
(32) 優先日	平成24年6月8日(2012.6.8)		アメリカ合衆国・カリフォルニア・900 20・ロサンゼルス・サウス・アードモア ・アヴェニュー・526・#115
(33) 優先権主張国	米国 (US)		
(31) 優先権主張番号	61/754, 479		
(32) 優先日	平成25年1月18日(2013.1.18)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 センサーの作用電極に対する信号ディップのリアルタイム検出のための方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

センサーの作用電極に対する信号ディップのリアルタイム検出のための方法であって、
電気化学的インピーダンス分光法(EIS)手順を定期的に行うことで前記電極に対する実イン
ピーダンスの値を取得するステップと、

実インピーダンスの前記値を時間の経過とともに監視するステップと、

前記電極の電流(Isig)を時間の経過とともに測定するステップと、

実インピーダンスの前記値および前記Isigに基づき、前記作用電極によって生成される
信号内にディップが存在するかどうかを判定するステップとを含み、信号ディップは、前
記Isigが減少するときに、前記実インピーダンスが時間の経過とともに増加する場合に存
在すると判定される方法。

【請求項 2】

前記EIS手順は、所定の周波数範囲について実行される請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

実インピーダンスの前記値は、前記作用電極に対する実インピーダンスがグルコースに
依存しない周波数範囲について取得される請求項 1 または 2 に記載の方法。

【請求項 4】

実インピーダンスに対する前記値は、1kHzで取得される請求項 1 から 3 のいずれか一項
に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願データ

本特許出願は、参照により本明細書に組み込まれている、2013年1月23日に出願した米国仮出願第61/755,811号、2013年1月18日に出願した米国仮出願第61/754,475号、2013年1月18日に出願した米国仮出願第61/754,479号、2013年1月18日に出願した米国仮出願第61/754,483号、2013年1月18日に出願した米国仮出願第61/754,485号、2012年6月8日に出願した米国仮出願第61/657,517号の利益を主張するものである。

【0002】

本発明の実施形態は、一般に連続的グルコースモニター(continuous glucose monitors)と併せて電気化学的インピーダンス分光法(EIS)を使用する方法およびシステムに係し、より具体的には、センサー診断および故障検出、センサー較正、1つまたは複数の融合アルゴリズムを介したセンサー信号最適化、汚染物質/干渉物質検出、ならびに電極表面特性化におけるEISの使用、さらには単一電極センサーおよび多重電極(冗長)センサーの両用に対するEISのそのような使用を実装するための特定用途向け集積回路(ASIC)に係する。

10

【背景技術】

【0003】

被験者および医療従事者は、被験者の体内の生理学的状態の読取り値を監視することを望んでいる。例示的には、被験者は、連続的に被験者体内の血糖値を監視することを望んでいる。現在、患者は、自分の血糖(BG)を、テストストリップメーター、連続的グルコース測定システム(または連続的グルコースモニター)、または病院のヘモキューなどのBG測定デバイス(すなわち、グルコースメーター)を使用して測定することができる。BG測定デバイスでは、患者の血液検体、体液と接触しているセンサー、光学センサー、酵素センサー、または蛍光センサーなど、患者のBGレベルを測定するためにさまざまな方法を使用する。BG測定デバイスがBG測定値を生成したときに、その測定値がBG測定デバイスに表示される。

20

【0004】

電流連続的グルコース測定システムは、皮下(または短期的)センサーおよび埋め込み型(または長期的)センサーを備える。短期的センサーおよび長期的センサーのそれぞれにおいて、患者は、連続的グルコースセンサーが安定化し、正確な読取り値を出すまである程度の時間を待たなければならない。多くの連続的グルコースセンサーでは、被験者は、グルコース測定が利用される前に連続的グルコースセンサーが安定化するまで3時間待たなければならない。これは、患者にとっては不便であり、場合によっては、患者が連続的グルコース測定システムを利用できなくなる可能性もある。

30

【0005】

さらに、グルコースセンサーが最初に患者の皮膚または皮下層内に挿入されたときに、グルコースセンサーは、安定状態で動作しない。患者のグルコースレベルを表す、センサーからの電氣的読取り値は、読取り値の広い範囲にわたって変化する。以前には、センサーを安定化するのに数時間かかっていた。センサーの安定化を図るための技術については、参照により本明細書に組み込まれている、Medtronic Minimed, Inc.に譲渡された、1999年12月19日に発明し、Mannらに2004年10月26日に発行された、出願第09/465,715号である、米国特許第6,809,653号(「653特許」)において説明されている。653特許では、センサーの安定化のための初期化プロセスは、約1時間にまで短縮され得る。1から2分間に高電圧(例えば、1.0~1.2ボルト)を印加してセンサーを安定化し、次いで、低電圧(例えば、0.5~0.6ボルトの範囲)を初期化プロセスの残り部分について印加することができる(例えば、58分程度)。したがって、この手順を使用しても、センサーの安定化にかなりの時間が必要になることは変わらない。

40

【0006】

また、センサーの電極の利用前にセンサーの電極を十分に「湿潤させる」または水和さ

50

せることができることが望ましい。センサーの電極が十分に水和されていない場合、結果として患者の生理学的状態の読取り値が不正確なものになる可能性がある。電流血糖センサーの使用者は、センサーの電源をすぐに入れないよう指示される。利用するのが早すぎると、電流血糖センサーは、最適な、または効率的な動作を行わない。センサーの電源をいつオンにするかを決定するために利用される自動的な手順または測定技術はない。この手動プロセスは、不便であり、電源を適用またはオンにするのを忘れがちである患者にかかる負担が大きすぎる。

【0007】

センサー寿命の初期段階において安定化することおよび湿潤させることに関わる問題があるほかに、センサーの寿命が続く間にさらなる問題も生じ得る。例えば、すべてのセンサーは、指定された動作寿命でプリセットされる。例えば、今日市場に出回っている電流短期的センサーでは、センサーは典型的には3から5日間の間は良好である。センサーは、センサーのプリセットされた動作寿命が過ぎた後も機能し、信号を出し続けることができるが、センサー読取り値は、最終的に、首尾一貫性がなくなり、そのため、センサーのプリセットされた動作寿命が過ぎた後は信頼性が低くなる。それぞれの個別のセンサーの正確なセンサー寿命は、センサー毎に異なるが、すべてのセンサーは、少なくともそのセンサーのプリセットされた動作寿命に関して承認されている。したがって、製造業者は、これまで、プリセットされた動作寿命が過ぎた後、センサーの使用者に対して、センサーの交換を求めてきた。連続的グルコース測定システムは、センサーが挿入されてから経過した時間の長さを監視し、センサーの動作寿命の終了を指示してユーザーに対してセンサーの交換を警告することができるが、センサーが動作寿命を超えて使用されるのを防ぐ十分な保護手段はない。特徴的なモニターは、センサーの動作寿命に達した後単純に機能を停止するだけであり得るとしても、患者は、その同じセンサーの接続を単に外し、接続を再度行うことによってこれらの保護手段をバイパスすることができる。したがって、このシステムには、使用者が推奨される期間よりも長くセンサーをアクティブにし、それにより、グルコースモニターが返す血糖値の正確さを損なう可能性がある抜け穴がある。

【0008】

さらに、センサーは、センサーの寿命が続く間、ペプチドおよびタンパク質小分子などの汚染化学種を吸収することが多い。そのような汚染化学種は、電極表面領域または検体および/または反応副産物の拡散経路を低減し、したがって、センサーの精度を低下させ得る。いつ汚染物質がセンサー信号に影響を及ぼすか、またそのような状態を是正する方法を決定することは、センサーを動作させるうえできわめて重要である。

【0009】

連続的グルコース監視(CGM)における現在の最先端技術は、もっぱら補助として使われる、すなわち、CGMデバイス(例えば、埋め込み型または皮下センサーを含む)から得られる読取り値は、臨床決定を下すために基準値なしでは使用できないということである。さらに、基準値は、例えば、BGメーターを使用して、指先採血から得なければならない。基準値が必要なのは、センサー/検知コンポーネントから利用可能な情報の量が制限されているからである。特に、処理のため検知コンポーネントによって現在提供されている唯一の情報、生のセンサー値(すなわち、センサー電流または I_{sig})とカウンター電圧である。したがって、分析時に、生のセンサー信号が異常であるように思われる場合(例えば、信号が減少している場合)、センサーの故障と使用者/患者体内の生理学的変化(すなわち、体内のグルコースレベルの変化)とを区別することができる唯一の手段は、指先採血を用いて基準グルコース値を取得することによるものである。知られているように、基準指先採血も、センサーの較正に使用される。

【0010】

当技術分野では、較正およびセンサーのヘルスの評価に必要な指先採血をなくすか、または最低限、その回数を最小にする方法を探し求めてきた。しかし、数多くのセンサー故障モードの複雑さのレベルと数を考えると、満足のいく解決策はまだ見つかっていない。せいぜい、 I_{sig} の直接的評価、または2つの I_{sig} の比較に基づく診断が開発されただけで

10

20

30

40

50

ある。いずれの場合も、定義上、 I_{sig} は体内のグルコースのレベルを追跡するので、検体独立ではない。そのようなものとして、自ずと、 I_{sig} は、センサー診断のための信頼できる情報源とならないし、また継続的なセンサー性能を示す信頼できる予測因子ともならない。

【0011】

これまで当技術分野に存在していた別の制限は、センサーを動作させることができるだけでなく、リアルタイムセンサーおよび電極診断をも実行し、冗長電極についてもそうすることができ、しかもすべてセンサーの電源を管理しながら行えるセンサー電子機器の欠如であった。確かに、電極冗長性の概念は、かなり以前から存在していた。しかし、今まで、複数の読取り値を一度に取得するだけでなく、冗長電極の相対的ヘルス、センサーの全体的信頼性、および仮にあったとして較正基準値が必要になる頻度を評価するためにも電極冗長性を使用して成功するのはほとんどないが皆無であった。

【0012】

それに加えて、冗長検知電極が使用されていたとしても、その数は、典型的には、2つに制限されていた。ここでもまた、これは部分的には、多数の独立した作用電極(例えば、最大5またはそれ以上の)をリアルタイムで動作させ、評価し、管理する高度な電子機器を欠いているせいであった。しかし、別の理由は、「独立した」センサー信号を取得するために冗長電極が使用され、その目的のためには、2つの冗長電極で十分であるという枠にはまった考えにあった。指摘されているように、これは冗長電極を利用する1つの機能であるが、唯一のものではない。

【0013】

当技術分野では、センサーの環境内に干渉物質が存在するかどうかを検出し、グルコースセンサーに対するそのような干渉物質の影響を評価する試みもなされてきた。しかし、これまで、そのような検出および評価を実行するためのグルコース独立の手段は見つかっていない。

【0014】

センサーの状態を判定するためのさまざまな技術は、Medtronic MiniMed, Inc.の名で国際公開第2009/026236号において開示されている。特に、この文書では、センサーの水和および安定化プロセスを補助するために追加の初期化をいつ実行すべきかを決定する手段として水和ルーチンおよび安定化ルーチンの両方でEIS技術を使用することが提案されている。EIS技術は、センサーの経年変化に関する情報を与えるためにも使用される。特に、異なる周波数の下で、センサーインピーダンスの振幅および位相角が変化する。これは、異なる周波数の下でインピーダンスの虚部(Y軸)に対して実部(X軸)をプロットすることによって「ナイキスト」プロットとして描画される。典型的には、ナイキストプロットは、直線によって連結された半円を示しており、連結する場所の変曲点は、分極および液抵抗の総和(R_p+R_s)の近似値を与える。これは、センサーの経年変化状態、安定化、および水和に関する情報を与える。EISは、センサーのインピーダンスが低インピーダンス閾値より低くなったときにそのことを検出することによってセンサー故障を検出することができるものとしても開示されている。センサーが汚染されたかどうかをチェックするための定期的EIS手順が企図される。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0015】

【特許文献1】国際公開第2009/026236号

【特許文献2】米国特許第4,562,751号

【特許文献3】米国特許第4,678,408号

【特許文献4】米国特許第4,685,903号

【特許文献5】米国特許第4,573,994号

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0016】

本発明の一態様によれば、少なくとも1つの作用電極を有する皮下または埋め込み型センサー上でリアルタイムセンサー診断を実行する方法は、第1の電気化学的インピーダンス分光法(EIS)手順を実行して少なくとも1つの作用電極に対するインピーダンス関係データの第1のセットを生成するステップと、所定の時間間隔の後に、第2のEIS手順を実行して少なくとも1つの電極に対するインピーダンス関係データの第2のセットを生成するステップと、インピーダンス関係データの第1および第2のセットのみに基づき、センサーが正常に機能しているかどうかを判定するステップとを含む。

【0017】

本発明の別の態様によれば、単一の融合センサーグルコース値を計算する方法が開示されている。融合センサーグルコース値は、複数の冗長検知電極からのグルコース測定信号に基づき、各電気化学的インピーダンス分光法(EIS)手順を、複数の冗長検知電極のそれぞれについて実行して、それぞれの検知電極に対する少なくとも1つのインピーダンスベースのパラメータの値を取得するステップと、複数の冗長検知電極のうちのそれぞれの電極について電極電流(I_{sig})を測定し、測定された I_{sig} のそれぞれを独立して較正して各較正されたセンサーグルコース値を取得するステップと、境界チェックおよびノイズチェックを、測定された I_{sig} および少なくとも1つのインピーダンスベースのパラメータの値に対して実行し、境界チェック信頼度指数およびノイズチェック信頼度指数を検知電極のそれぞれに割り当てるステップと、信号ディップ分析を、少なくとも1つのインピーダンスベースのパラメータのうちの1つまたは複数に基づき実行し、ディップ信頼度指数を検知電極のそれぞれに割り当てるステップと、感度損失分析を、少なくとも1つのインピーダンスベースのパラメータのうちの1つまたは複数に基づき実行し、感度損失指数を検知電極のそれぞれに割り当てるステップと、複数の電極のうちのそれぞれの電極について、全信頼度指数を、電極の境界チェック信頼度指数、ノイズチェック信頼度指数、ディップ信頼度指数、および感度損失信頼度指数に基づき計算するステップと、複数の電極のうちのそれぞれの電極について、重みを、電極の全信頼度指数に基づき計算するステップと、複数の冗長検知電極のうちのそれぞれの電極の各重みおよび較正されたセンサーグルコース値に基づき融合センサーグルコース値を計算するステップとによって計算される。

【0018】

本発明のさらに別の態様において、患者の体内に埋め込まれるか、または皮下的に配設されているグルコースセンサーの電極のすぐ近くにある干渉物質を検出するための方法が開示されている。EIS手順は、電極に対するインピーダンスの大きさの値を取得するために定期的に行われ、電極に対する測定された電流(I_{sig})の値が得られる。 I_{sig} および電極に対するインピーダンスの大きさの値は、何時間もの間監視される。監視されている I_{sig} に急激なスパイクが検出された場合、 I_{sig} スパイクのあたりで、インピーダンスの大きさの監視されている値の上昇が大きいかどうかについて判定がなされ、もしそうであれば、干渉物質が電極のすぐ近くに存在していると判定される。

【0019】

本発明の別の態様によれば、電気メッキされた電極の表面領域極性をテストするための方法が開示され、そこでは、EIS手順は、電極に対するインピーダンス関係パラメータの値を取得するために実行される。取得された値は、電極の電気化学的表面領域に相関し、この相関に基づき、インピーダンス関係パラメータの値に対する下方閾値および上方閾値が設定される。最後に、インピーダンス関係パラメータの値が下方閾値と上方閾値との間にあるかどうかに基づき電極が許容可能であるかどうかについて判定がなされる。

【0020】

本発明の別の態様によれば、センサー遷移期間中にセンサーを較正するための方法であって、電気化学的インピーダンス分光法(EIS)ベースのセンサー状態ベクトル(V)を複数のセンサー電流(I_{sig})/血糖(BG)の対のうちのそれぞれの対について定義するステップと、時間の経過とともに複数の I_{sig} /BG対に対する状態ベクトルを監視するステップと、第1の I_{sig} /BG対に対する第1の状態ベクトルとその後の I_{sig} /BG対に対するその後の状態ベクトル

10

20

30

40

50

ルとの間に差があるときにそのことを検出するステップであって、第1のオフセット値が第1のI_{sig}/BG対に割り当てられる、ステップと、この差の大きさが、所定の閾値より大きい場合に、第1のオフセット値と異なるその後のI_{sig}/BG対に対する動的オフセット値を割り当てて、その後のI_{sig}とBGとの間の実質的に直線的な関係を維持するステップとを実行することによって較正するための方法が開示される。

【0021】

本発明の別の態様によれば、センサーを較正する方法は、電気化学的インピーダンス分光法(EIS)手順をセンサーの作用電極に対して実行して、作用電極に対する少なくとも1つのインピーダンススペースのパラメータの値を取得するステップと、境界チェックを、少なくとも1つのインピーダンススペースのパラメータの値について実行して少なくとも1つのインピーダンススペースのパラメータが境界内にあるかどうかを判定し、境界チェックに基づき、作用電極に対する信頼度指数値を計算するステップと、信頼度指数の値に基づき、現時点で較正を実行すべきかどうか、または遅延させて後で実行すべきかどうかを決定するステップとを含む。

10

【0022】

本発明のさらなる態様により、センサーの作用電極に対する低始動のリアルタイム検出のための方法であって、センサーを皮下組織内に挿入するステップと、第1の電気化学的インピーダンス分光法(EIS)手順を実行して作用電極に対するインピーダンス関係データの第1のセットを生成するステップと、インピーダンス関係データの第1のセットに基づき、作用電極が低始動を受けているかどうかを判定するステップとを実行することによりリアルタイム検出のための方法が開示される。

20

【0023】

本発明の別の態様によれば、センサーの作用電極に対する信号ディップのリアルタイム検出のための方法は、電気化学的インピーダンス分光法(EIS)手順を定期的に行って電極に対する実インピーダンスの値を取得するステップと、時間の経過とともに実インピーダンスの値を監視するステップと、実インピーダンスの値に基づき、ディップが作用電極によって生成される信号内に存在しているかどうかを判定するステップとを含む。

【0024】

本発明のさらなる態様において、センサーの作用電極に対する感度損失のリアルタイム検出のための方法であって、電気化学的インピーダンス分光法(EIS)手順を定期的に行って作用電極に対するインピーダンス関係データの複数のセットを生成するステップと、インピーダンス関係データの複数のセットに基づき1つまたは複数のインピーダンス関係パラメータの値を計算するステップと、時間の経過とともに値を監視するステップと、値に基づき、作用電極が感度損失を受けているかどうかを判定するステップとを実行することによるリアルタイム検出のための方法が開示される。

30

【0025】

本発明のさらに別の態様によれば、センサーシステムは、複数の独立した作用電極、対向電極、および基準電極を有する皮下または埋め込み型センサー、ならびにセンサーに動作可能に結合されたセンサー電子機器を備える。次いで、センサー電子機器は、複数の独立した作用電極のうちの1つまたは複数について電気化学的インピーダンス分光法(EIS)手順を選択的に実行して1つまたは複数の作用電極についてインピーダンス関係データを生成するように構成された電子回路と、EIS手順を実行するための開始刺激および停止刺激を与えるように構成されたプログラム可能シーケンサと、センサー電子機器をマイクロコントローラに動作可能に結合するように構成されたマイクロコントローラインターフェースとを備える。

40

【0026】

本発明の実施形態の詳細な説明は、類似の番号が図中の対応する部分を示す添付図面を参照しつつなされる。図1~図14C、図16A、図17、図18、図19、図20、図21A、および図21Bは、特許文献1にも含まれる図の複製である。これらは、本発明の理解を助けるために背景資料としてここに記載されている。

50

【図面の簡単な説明】

【0027】

【図1】皮下センサー挿入セットの斜視図およびセンサー電子機器デバイスのブロック図である。

【図2A】電極構成を含む第1の側部と電子回路を含む第2の側部の2つの側部を有する基板を示す図である。

【図2B】センサーの出力を検知するための電子回路の一般的なブロック図である。

【図3】センサー電子機器デバイスおよび複数の電極を含むセンサーのブロック図である。

【図4】センサーおよびセンサー電子機器デバイスを備える代替的配置構成を示す図である。 10

【図5】センサー電極の電子ブロック図およびセンサー電極に印加される電圧を示す図である。

【図6A】安定化時間枠内でパルスを印加して安定化時間枠を短縮する方法を示す図である。

【図6B】センサーを安定化する方法を示す図である。

【図6C】センサーを安定化する際のフィードバックの利用を示す図である。

【図7】センサーを安定化する効果を示す図である。

【図8A】センサー電子機器デバイスおよび電圧発生デバイスを含むセンサーのブロック図である。 20

【図8B】図8Aの配置構成を実装するための電圧発生デバイスを示す図である。

【図8C】2つの電圧値を発生するための電圧発生デバイスを示す図である。

【図8D】3つの電圧発生システムを有する電圧発生デバイスを示す図である。

【図9A】電圧パルスを発生するためマイクロコントローラを備えるセンサー電子機器デバイスを示す図である。

【図9B】分析モジュールを備えるセンサー電子機器デバイスを示す図である。

【図10】水和電子機器を備えるセンサーシステムのブロック図である。

【図11】水和時間を決定するのを支援するための機械的スイッチを備える配置構成を示す図である。

【図12】水和の検出の方法を示す図である。 30

【図13A】センサーを水和する方法を示す図である。

【図13B】センサーの水和を確認するための追加の方法を示す図である。

【図14A】センサーを水和するステップとセンサーを安定化するステップとを組み合わせる方法を示す図である。

【図14B】センサーを水和するステップとセンサーを安定化するステップとを組み合わせる方法を示す図である。

【図14C】センサーを水和するステップとセンサーを安定化するステップとを組み合わせる方法を示す図である。

【図15A】周期的AC信号の印加に対するシステム応答のEISベースの分析を示す図である。 40

【図15B】電気化学的インピーダンス分光法に対する知られている回路モデルを示す図である。

【図16A】0.1Hzから1000MHzの選択された周波数スペクトルについて、AC電圧プラスDC電圧(DCバイアス)が作用電極に印加されるナイキストプロットの一例を示す図である。

【図16B】比較的低い周波数、および比較的高い周波数における実インピーダンスの値を近似する切片に対する直線適合によるナイキストプロットの別の例を示す図である。

【図16C】正弦波の作用電位に対する無限大のグルコースセンサー応答を示す図である。

【図16D】正弦波の作用電位に対する有限のグルコースセンサー応答を示す図である。

【図16E】大きさに対するボード線図である。 50

【図16F】位相に対するボード線図である。

【図17】センサーが経年変化するときのセンサーインピーダンスの変化するナイキストプロットを示す図である。

【図18】センサーを安定化し、その経過時間を検出する際にEIS技術を適用する方法を示す図である。

【図19】EIS手順の実行に対するスケジュールを示す図である。

【図20】EIS手順を是正措置と併せて使用してセンサーを検出し、修復する方法を示す図である。

【図21A】センサー是正措置の例を示す図である。

【図21B】センサー是正措置の例を示す図である。

【図22】センサー着用時間が経過するにつれ、ナイキスト勾配が徐々に増加し、切片が徐々に減少する、正常に機能しているセンサーに対するナイキストプロットである。

【図23A】2つの冗長作用電極からの生の電流信号(I_{sig})、および1kHzにおける電極の各実インピーダンスを示す図である。

【図23B】図23Aの第1の作用電極(WE1)に対するナイキストプロットを示す図である。

【図23C】図23Aの第2の作用電極(WE2)に対するナイキストプロットを示す図である。

【図24】2つの冗長作用電極に対する信号ディップ、および1kHzにおける電極の各実インピーダンスの例を示す図である。

【図25A】正常に機能しているグルコースセンサーに対する比較的高い周波数での実インピーダンス、虚インピーダンス、および位相の実質的グルコース独立性を示す図である。

【図25B】比較的低い周波数での実インピーダンスのグルコース依存性の変化するレベルの例を示す図である。

【図25C】比較的低い周波数での位相のグルコース依存性の変化するレベルの例を示す図である。

【図26】センサー挿入部位における酸欠の結果としてグルコースセンサーが感度を失ったときの1kHzの実インピーダンス、1kHzの虚インピーダンス、および比較的高い周波数の位相に対する傾向を示す図である。

【図27】異なるグルコース濃度における酸欠の生体外シミュレーションに対する I_{sig} および位相を示す図である。

【図28A】冗長作用電極WE1およびWE2、さらには電極のEISベースのパラメータとともに、酸欠によって引き起こされる感度損失の一例を示す図である。

【図28B】冗長作用電極WE1およびWE2、さらには電極のEISベースのパラメータとともに、酸欠によって引き起こされる感度損失の一例を示す図である。

【図28C】冗長作用電極WE1およびWE2、さらには電極のEISベースのパラメータとともに、酸欠によって引き起こされる感度損失の一例を示す図である。

【図28D】図28A～図28Cの例に対する生の I_{sig} におけるEISによって誘発されるスパイクを示す図である。

【図29】閉塞によって引き起こされる酸欠による感度損失の一例を示す図である。

【図30A】冗長作用電極WE1およびWE2、さらには電極のEISベースのパラメータとともに、生物付着による感度損失の一例を示す図である。

【図30B】冗長作用電極WE1およびWE2、さらには電極のEISベースのパラメータとともに、生物付着による感度損失の一例を示す図である。

【図30C】冗長作用電極WE1およびWE2、さらには電極のEISベースのパラメータとともに、生物付着による感度損失の一例を示す図である。

【図30D】図30A～図30Cの例に対する生の I_{sig} におけるEISによって誘発されるスパイクを示す図である。

【図31】センサー故障検出に対する診断手順を示す図である。

【図32A】センサー故障検出に対する別の診断手順を示す図である。

【図32B】センサー故障検出に対する別の診断手順を示す図である。

10

20

30

40

50

【図33A】電流(Isig)ベースの融合アルゴリズムを伴う最上位レベルの流れ図である。
 【図33B】センサーグルコース(SG)ベースの融合アルゴリズムを伴う最上位レベルの流れ図である。

【図34】図38Bのセンサーグルコース(SG)ベースの融合アルゴリズムの詳細図である。

【図35】図33Aの電流(Isig)ベースの融合アルゴリズムの詳細図である。

【図36】定常状態のセンサーに対する較正を示す図である。

【図37】遷移中のセンサーに対する較正を示す図である。

【図38A】EISベースの動的勾配(勾配調整を伴う)を示す図である。

【図38B】低始動検出を伴うEIS支援センサー較正を示す流れ図である。

【図39】センサーに近接近している干渉物質の生体外シミュレーションに対するセンサー電流(Isig)および1kHzインピーダンスの大きさを示す図である。

10

【図40A】図39に示されているシミュレーションに対する、位相のボード線図である。

【図40B】図39に示されているシミュレーションに対する、インピーダンスのボード線図である。

【図40C】図39に示されているシミュレーションに対するナイキストプロットを示す図である。

【図41】干渉物質による別の生体外シミュレーションを示す図である。

【図42-1】ASICブロック図である。

【図42-2】ASICブロック図である。

【図43】本発明の実施形態による冗長作用電極を備えるセンサーに対するポテンシオスタット構成を示す図である。

20

【図44】図43に示されているポテンシオスタット構成を備えるセンサーに対する等価なAC電極間回路を示す図である。

【図45】本発明の実施形態によるグルコースセンサーのアナログフロントエンドIC内のEIS回路の主ブロックのうちのいくつかを示す図である。

【図46-1】0度位相乗算による0度位相の電流について図45に示されているEIS回路の信号のシミュレーションを示す図である。

【図46-2】0度位相乗算による0度位相の電流について図45に示されているEIS回路の信号のシミュレーションを示す図である。

【図47-1】90度位相乗算による0度位相の電流について図45に示されているEIS回路の信号のシミュレーションを示す図である。

30

【図47-2】90度位相乗算による0度位相の電流について図45に示されているEIS回路の信号のシミュレーションを示す図である。

【発明を実施するための形態】

【0028】

以下の説明では、説明の一部をなす、本発明の複数の実施形態を例示する、付属の図面を参照する。他の実施形態が利用され得るか、または本発明の範囲から逸脱することなく構造および動作に関する変更が加えられ得ることは理解される。

【0029】

本明細書では、本発明は、方法、システム、デバイス、装置、ならびにプログラミングおよびコンピュータプログラム製品の流れ図図解を参照しつつ以下で説明される。流れ図図解のそれぞれのブロック、流れ図図解中のブロックの組み合わせは、コンピュータプログラム命令を含むプログラミング命令によって実装され得ることは理解されるであろう(メニュー画面は図中で説明されている場合がある)。これらのコンピュータプログラム命令がコンピュータまたは他のプログラム可能データ処理装置(センサー電子機器デバイス内のコントローラ、マイクロコントローラ、またはプロセッサなど)にロードされることでマシンが形成され、これにより、コンピュータまたは他のプログラム可能データ処理装置上で実行される命令が1つまたは複数の流れ図ブロック内で指定された機能を実行する命令を生成することができる。コンピュータ(または他のプログラム可能データ処理装置)を特定の方法で機能させることができるこれらのコンピュータプログラム命令は、さらに

40

50

、コンピュータ可読メモリに格納することもでき、これにより、コンピュータ可読メモリ内に格納される命令で、1つまたは複数の流れ図ブロックで指定された機能を実行する命令を収めた製造品を生産することができる。これらのコンピュータプログラム命令は、さらに、コンピュータまたは他のプログラム可能データ処理装置上にロードされ、これにより、コンピュータまたは他のプログラム可能装置上で一連の動作ステップが実行され、コンピュータまたは他のプログラム可能装置上で実行される命令が1つまたは複数の流れ図ブロックで指定された機能、および/または本明細書に示されているメニューを実装するステップを実現するようなコンピュータ実装プロセスを形成することができる。また、プログラミング命令は、センサーデバイス、装置、およびシステムと併用される集積回路(IC)および特定用途向け集積回路(ASIC)を含む、電子回路内に格納される、および/または電子回路を介して実装され得る。

10

【0030】

図1は、皮下センサー挿入セットの斜視図およびセンサー電子機器デバイスのブロック図である。図1に示されているように、皮下センサーセット10は、使用者の身体の選択された部位での可撓性センサー12(例えば、図2参照)の能動部分の皮下留置、または同様の操作のために用意される。センサーセット10の皮下または経皮的部分は、中空の溝付き挿入針14とカニューレ16とを備える。針14は、皮下挿入部位におけるカニューレ16の皮下留置を素早く、容易に行えるようにするために使用される。カニューレ16内に形成された窓22を通して1つまたは複数のセンサー電極20を使用者の体液に曝すように、カニューレ16の内側にはセンサー12の検知部分18がある。1つまたは複数のセンサー電極20は、対向電極、基準電極、および/または1つまたは複数の作用電極を備えることができる。挿入後、挿入針14が引き抜かれるが、その際に、カニューレ16は検知部分18およびセンサー電極20とともに選択された挿入部位に適切に残される。

20

【0031】

皮下センサーセット10は、使用者の状態を表す特定の血液パラメータを監視するために使用されるタイプの可撓性薄膜電気化学的センサー12の正確な留置を円滑にすることができる。センサー12は、体内のグルコースレベルを監視し、例えば、特許文献2～5で説明されているような、外部または埋め込み型の自動または半自動薬物注入ポンプと併せて使用することで、糖尿病患者へのインスリンの送達を制御することができる。

【0032】

可撓性電気化学的センサー12は、ポリイミドフィルムまたはシート、膜などの選択された絶縁材料の層の間に埋め込まれるか、または封じ込められている細長い薄膜導体を備えるように薄膜マスク技術に従って製作され得る。検知部分18の先端部のところのセンサー電極20は、センサー12の検知部分18(または能動部分)が挿入部位に皮下的に留置されているときに、患者の血液または他の体液と直接接触するため絶縁層のうちの1つを通して曝される。検知部分18は、絶縁層のうちの1つを通して曝される、導電性コンタクトパッド、または同様のものの中に終端する接続部分24に連結される。代替的实施形態では、化学ベース、光学ベース、または同様のものなどの、他のタイプの埋め込み型センサーが使用され得る。

30

【0033】

当技術分野において知られているように、接続部分24およびコンタクトパッドは、一般的に、センサー電極20から発せられる信号に応答してユーザーの状態を監視するための好適なモニターまたはセンサー電子機器デバイス100への直接的有線電気接続に適合されている。この一般的なタイプの可撓性薄膜センサーの詳細な説明は、参照により本明細書に組み込まれている、米国特許第5,391,250号、名称「METHOD OF FABRICATING THIN FILM SENSORS」に記載されている。接続部分24は、モニターまたはセンサー電子機器デバイス100に電気的に、または図示されているようにコネクタブロック28(または同様のもの)によって都合よく接続されるものとしてよく、これは参照により本明細書に組み込まれている米国特許第5,482,473号、名称「FLEX CIRCUIT CONNECTOR」で説明されている。したがって、皮下センサーセット10は、有線方式またはワイヤレス方式のいずれかの特性モニター

40

50

システムと協働するように構成されまたは形成され得る。

【0034】

センサー電極20は、さまざまな検知応用機器において使用され、またさまざまな方法で構成され得る。例えば、センサー電極20は、ある種の生体分子が触媒として使用される生理学的パラメータ検知応用機器において使用され得る。例えば、センサー電極20は、センサー電極20との反応を触媒するグルコースオキシダーゼ(GOx)酵素を有するグルコースおよび酸素センサーにおいて使用され得る。センサー電極20は、生体分子または他の何らかの触媒とともに、血管または非血管環境内の人体内に留置され得る。例えば、センサー電極20および生体分子は、静脈内に留置され、血流の作用を受けるか、または人体の皮下もしくは腹膜領域内に留置され得る。

10

【0035】

モニター100は、センサー電子機器デバイス100とも称され得る。モニター100は、電源110、センサーインターフェース122、処理電子機器124、およびデータ形式設定電子機器128を備えることができる。モニター100は、ケーブル102によって接続部分24のコネクタブロック28に電気的に結合されているコネクタを通じてセンサーセット10に結合され得る。あるいは、ケーブルは、省くこともできる。次いで、モニター100は、センサーセット10の接続部分104への直接的接続に適したコネクタを備えることができる。センサーセット10は、異なる配置で、例えば、センサーセットの上にモニター100を留置しやすくようにセンサーセットの上に位置決めされたコネクタ部分104を有するように修正され得る。

【0036】

センサーインターフェース122、処理電子機器124、およびデータ形式設定電子機器128は、個別の半導体チップとして形成され得るが、しかし、代替的配置構成では、さまざまな半導体チップを単一の、または複数のカスタマイズされた半導体チップ内に組み合わせることができる。センサーインターフェース122は、センサーセット10と接続されているケーブル102と接続する。

20

【0037】

電源110は電池であってもよい。電池は、3つの直列酸化銀357電池セルを備えることができる。リチウムベースの化学反応、アルカリ電池、ニッケル金属水素化物、または同様のものなどの、異なる電池化学反応を利用することができ、また異なる数の電池を使用することができる。モニター100は、ケーブル102およびケーブルコネクタ104を通して、電源110を介してセンサーセットに電力を供給する。一配置構成において、出力は、センサーセット10に供給される電圧である。一配置構成において、出力は、センサーセット10に供給される電流である。一配置構成において、出力は、特定の電圧のセンサーセット10に供給される電圧である。

30

【0038】

図2Aおよび2Bは、埋め込み型センサーおよび埋め込み型センサーを駆動するための電子機器を示している。図2Aは、2つの側部を有する基板220を示しており、第1の側部222は電極構成を含み、第2の側部224は電子回路を含む。図2Aを見るとわかるように、基板の第1の側部222は、基準電極248の対抗する側部にある2つの対向電極/作用電極対240、242、244、246を備える。基板の第2の側部224は、電子回路を備える。図示されているように、電子回路は、電子回路の保護ハウジングを構成する気密封止ケーシング226内に封入され得る。これにより、センサー基板220を血管環境または電子回路に流体の作用を受けさせ得る他の環境内に挿入することができる。電子回路を気密封止ケーシング226内に封止することによって、電子回路は、周囲の流体による短絡の危険なしで動作することができる。図2Aにも、電子回路の入力線および出力線が接続され得るパッド228が示されている。電子回路それ自体は、さまざまな方法で加工され得る。電子回路は、業界の共通技術を使用して集積回路として加工され得る。

40

【0039】

図2Bは、センサーの出力を検知するための電子回路の一般的なブロック図を示している。少なくとも一対のセンサー電極310が、データコンバータ312にインターフェースするこ

50

とができ、その出力は、カウンター314にインターフェースし得る。カウンター314は、制御ロジック316によって制御され得る。カウンター314の出力は、ラインインターフェース318に接続することができる。ラインインターフェース318は、入力および出力線320に接続され、また制御ロジック316にも接続し得る。入力および出力線320は、電力整流器322にも接続され得る。

【0040】

センサー電極310は、さまざまな検知応用機器において使用され、またさまざまな方法で構成され得る。例えば、センサー電極310は、ある種の生体分子が触媒として使用される生理学的パラメータ検知応用機器において使用され得る。例えば、センサー電極310は、センサー電極310との反応を触媒するグルコースオキシダーゼ(GOx)酵素を有するグルコースおよび酸素センサーにおいて使用され得る。センサー電極310は、生体分子または他の何らかの触媒とともに、血管または非血管環境内の人体内に留置され得る。例えば、センサー電極310および生体分子は、静脈中に留置され、血流の作用を受けるものとしてよい。

10

【0041】

図3は、センサー電子機器デバイスおよび複数の電極を含むセンサーのブロック図を示している。センサーセットまたはシステム350は、センサー355およびセンサー電子機器デバイス360を備える。センサー355は、対向電極365、基準電極370、および作用電極375を備える。センサー電子機器デバイス360は、電源380、レギュレータ385、信号処理部390、測定値処理部395、およびディスプレイ/送信モジュール397を備える。電源380は、出力(電圧、電流、または電流を含めた電圧のいずれかの形態の)をレギュレータ385に供給する。レギュレータ385は、安定化された電圧をセンサー355に送る。本発明の一実施形態において、レギュレータ385は、電圧をセンサー355の対向電極365に送る。

20

【0042】

センサー355は、測定される生理学的特性の集中度を示すセンサー信号を生成する。例えば、センサー信号は、血糖読取り値を示すことができる。皮下センサーを利用する配置構成において、センサー信号は、被験者体内の過酸化水素のレベルを表すものとしてよい。血液または頭蓋センサーが利用される配置構成では、酸素の量がセンサーによって測定されており、センサー信号によって表される。埋め込み型または長期的センサーを利用する配置構成では、センサー信号は、被験者体内の酸素のレベルを表すものとしてよい。センサー信号は、作用電極375のところで測定される。一配置構成において、センサー信号は、作用電極のところで測定される電流であってもよい。一配置構成において、センサー信号は、作用電極のところで測定される電圧であってもよい。

30

【0043】

信号処理部390は、センサー信号がセンサー355(例えば、作用電極)のところで測定された後、センサー信号(例えば、測定電流または電圧)を受け取る。信号処理部390は、センサー信号を処理し、処理されたセンサー信号を生成する。測定値処理部395は、処理されたセンサー信号を受け取り、基準値を利用して処理されたセンサー信号を較正する。一配置構成において、基準値は、基準値用メモリ内に格納され、測定値処理部395に送られる。測定値処理部395は、センサー測定値を生成する。センサー測定値は、測定値用メモリ(図示せず)内に格納され得る。センサー測定値は、ディスプレイ/送信デバイスに送られ、センサー電子機器を備えるハウジング内のディスプレイに表示されるか、または外部デバイスに送信されるものとしてよい。

40

【0044】

センサー電子機器デバイス360は、生理学的特性読取り値を表示するためのディスプレイを備えるモニターであってもよい。センサー電子機器デバイス360は、デスクトップコンピュータ、ページャー、通信機能を備えるテレビ受像機、ラップトップコンピュータ、サーバー、ネットワークコンピュータ、携帯情報端末(PDA)、コンピュータ機能を備える携帯電話、ディスプレイを備える輸液ポンプ、ディスプレイを備えるグルコースセンサー、および/または輸液ポンプ/グルコースセンサーの組み合わせに取り付けることもできる。

50

センサー電子機器デバイス360は、Blackberry、ネットワークデバイス、ホームネットワークデバイス、またはホームネットワークに接続されたアプライアンス内に収納され得る。

【0045】

図4は、センサーおよびセンサー電子機器デバイスを備える代替的配置構成を示す。センサーセットまたはセンサーシステム400は、センサー電子機器デバイス360およびセンサー355を備える。センサーは、対向電極365、基準電極370、および作用電極375を備える。センサー電子機器デバイス360は、マイクロコントローラ410およびデジタル/アナログコンバータ(DAC)420を備える。センサー電子機器デバイス360は、電流/周波数コンバータ(I/Fコンバータ)430も備えることができる。

10

【0046】

マイクロコントローラ410は、ソフトウェアプログラムコードを格納するか、またはプログラム可能なロジックを備え、ソフトウェアプログラムコードは、実行されると信号をDAC420に送信する動作をマイクロコントローラ410に行わせ、プログラム可能なロジックは信号をDAC420に送信する動作をマイクロコントローラ410に行わせ、信号は電圧レベルまたはセンサー355に印加される値を表す。DAC420は、信号を受信し、マイクロコントローラ410によって指令されたレベルで電圧値を発生する。マイクロコントローラ410は、信号の電圧レベルの表現を頻繁に変える場合も頻繁に変えない場合もある。図からわかるように、マイクロコントローラ410からの信号は、第1の電圧値を1秒間印加し、第2の電圧値を2秒間印加するようにDAC420に指令することができる。

20

【0047】

センサー355は、電圧レベルまたは値を受け取ることができる。対向電極365は、入力として、基準電圧とDAC420からの電圧値とを有する演算増幅器の出力を受け取ることができる。この電圧レベルが印加されると、センサー355は、測定される生理学的特性の集中度を示すセンサー信号を生成する。マイクロコントローラ410は、作用電極からのセンサー信号(例えば、電流値)を測定することができる。図からわかるように、センサー信号測定回路431が、センサー信号を測定し得る。センサー信号測定回路431は、抵抗器を備えることができ、電流がこの抵抗器を通ることで、センサー信号の値を測定することができる。センサー信号は、電流レベル信号であってもよく、センサー信号測定回路431は、電流/周波数(I/F)コンバータ430であってもよい。電流/周波数コンバータ430は、センサー信号を電流読取り値として測定し、それを周波数ベースのセンサー信号に変換し、その周波数ベースのセンサー信号をマイクロコントローラ410に送信することができる。マイクロコントローラ410は、周波数ベースのセンサー信号を、周波数ベースでないセンサー信号に比べて容易に受信できるものとしてよい。マイクロコントローラ410は、周波数ベースであるうと、周波数ベースでなかるうと、センサー信号を受信し、血糖値などの、被験者の生理学的特性に対する値を決定する。マイクロコントローラ410は、実行されるか、または動作したときに、センサー信号を受信し、そのセンサー信号を生理学的特性値に変換することができるプログラムコードを備えることができる。マイクロコントローラ410は、センサー信号を血糖値に変化し得る。本発明の一実施形態において、マイクロコントローラ410は、内部メモリ内に格納されている測定値を利用して被験者の血糖値を判定することができる。マイクロコントローラ410は、マイクロコントローラ410の外部のメモリ内に格納されている測定値を利用して被験者の血糖値の判定を補助することができる。

30

40

【0048】

生理学的特性値が、マイクロコントローラ410によって判定された後、マイクロコントローラ410は、数期間分の生理学的特性値の測定値を格納することができる。例えば、血糖値は、1秒おきに、または5秒おきにセンサーからマイクロコントローラ410に送信され、マイクロコントローラは、BG読取り値の5分または10分についてセンサー測定値を保存することができる。マイクロコントローラ410は、生理学的特性値の測定値をセンサー電子機器デバイス360上のディスプレイに転送することができる。例えば、センサー電子機器デバイス360は、被験者に対する血糖読取り値を与えるディスプレイを備えるモニター

50

であってよい。マイクロコントローラ410は、生理学的特性値の測定値をマイクロコントローラ410の出力インターフェースに転送することができる。マイクロコントローラ410の出力インターフェースは、生理学的特性値の測定値、例えば、血糖値を外部デバイス、例えば、輸液ポンプ、複合輸液ポンプ/グルコースメーター、コンピュータ、携帯情報端末、ページャー、ネットワークアプライアンス、サーバー、携帯電話、または何らかのコンピューティングデバイスに転送することができる。

【0049】

図5は、センサー電極の電子ブロック図およびセンサー電極に印加される電圧を示す図である。図5において、オペアンプ530または他のサーボ制御デバイスは、回路/電極インターフェース538を通じてセンサー電極510に接続する。センサー電極を通じてフィードバックを利用する、オペアンプ530は対向電極536における電圧を調整することによって基準電極532と作用電極534との間で規定電圧(DAC側で印加電圧がそうであるべきと望み得る電圧)を維持することを試みる。次いで、電流が対向電極536から作用電極534に流れ得る。そのような電流の測定を行って、センサー電極510とセンサー電極510の付近に留置され、触媒として使用されているセンサーの生体分子との間の電気化学反応を確認することができる。図5に開示されている回路は、長期的もしくは埋め込み型センサーで使用されるか、または短期的もしくは皮下センサーで利用され得る。

【0050】

長期的センサーでは、グルコースオキシダーゼ(GOx)酵素がセンサー内の触媒として使用される場合、電流は、対向電極536から作用電極534へ、酵素およびセンサー電極510の近くに酸素がある場合にのみ流れ得る。図からわかるように、基準電極532で設定されている電圧が約0.5ボルトに維持されている場合、対向電極536から作用電極534へ流れる電流の量は、酵素および電極の周りの領域に存在する酸素の量に対して1の勾配とかなり直線的な関係を有する。したがって、血液中の酸素の量を判定する精度は、基準電極532を約0.5ボルトに維持し、電流電圧曲線のこの領域を利用して血液酸素のレベルを変化させることによって高められる。異なる配置構成では、グルコースオキシダーゼ酵素以外の生体分子を有する異なるセンサーを利用することができ、したがって、基準電極で設定されている0.5ボルト以外の電圧を有するものとしてよい。

【0051】

上で説明されているように、センサー510を最初に埋め込む、または挿入するときに、センサー510は、センサーへの被験者の調整、さらにはセンサーで利用される触媒によって引き起こされる電気化学的副産物により、不正確な読取り値を出す可能性がある。多くのセンサーにとって安定化期間は必要であり、センサー510が被験者の生理学的パラメータの正確な読取り値を出すために必要である。安定化期間において、センサー510は、正確な血糖測定を行わない。センサーの使用者および製造業者は、被験者の体内に、または被験者の皮下層内に挿入した後にセンサーがすぐに利用可能なようにセンサーに対する安定化時間枠を改善することを望むこともあり得る。

【0052】

以前のセンサー電極システムでは、安定化期間または時間枠は1時間から3時間であった。安定化期間または時間枠を短縮し、センサーの精度の適時性を高めるために、センサー(またはセンサーの電極)は、1つのパルスの印加とそれに続く別の電圧の印加ではなく多数のパルスに曝され得る。図6Aは、安定化時間枠内でパルス印加して安定化時間枠を短縮する方法を示す図である。この配置構成では、電圧印加デバイスは、第1の電圧を第1の時間または期間に電極に印加する(600)。本発明では、第1の電圧はDC定電圧とすることができる。この結果、アノード電流が発生する。代替的配置構成では、デジタル/アナログコンバータまたは別の電圧源は、電圧を第1の期間に電極に供給することができる。アノード電流は、電子が電圧が印加される電極の方へ駆動されることを意味する。印加デバイスでは、電圧の代わりに電流を印加することができる。電圧がセンサーに印加される場合、第1の電圧が電極に印加された後に、電圧レギュレータは第2の時間、時間枠、または期間の間待機する(すなわち、電圧を印加しない)ものとしてよい(605)。言い換えると、電

10

20

30

40

50

圧印加デバイスは、第2の期間が経過するまで待機する。電圧が印加されない場合、結果として、カソード電流が生じ、その結果、電圧が印加されない電極によって電子の獲得が生じる。第1の期間に第1の電圧が電極に印加されることと、その後第2の期間に電圧が印加されないことが、何回も繰り返される(610)。これは、アノードおよびカソードサイクルと称され得る。安定化方法の総繰り返し回数は、典型的には、3回であってよく、すなわち、第1の期間に電圧を3回印加し、それぞれ、続いて第2の期間に電圧を印加しない。第1の電圧は、1.07ボルトとすることができる。第1の電圧は、0.535ボルトであってもよく、あるいは、第1の電圧は、約0.7ボルトであってもよい。

【0053】

電圧を繰り返し印加することと、電圧を印加しないことにより、結果として、センサー(および電極)がアノード/カソードサイクルを受ける。アノード/カソードサイクルの結果、センサーの挿入またはセンサーの埋め込みに反応して患者の体内に生じる電気化学的副産物が減少する。電気化学的副産物は、バックグラウンド電流の発生を引き起こし、その結果、被験者の生理学的パラメータの測定が不正確になる。電気化学的副産物は、排除されるとよい。他の動作条件の下で、電気化学的副産物は、低減されるか、または著しく低減され得る。安定化方法が成功すると、その結果、アノード/カソードサイクルは平衡状態に達し、電気化学的副産物は著しく低減され、バックグラウンド電流は最小にされる。

【0054】

センサーの電極に印加される第1の電圧は、正の電圧であってよい。あるいは、印加される第1の電圧は、負の電圧であってよい。第1の電圧は、作用電極に印加され得る。あるいは、第1の電圧は、対向電極または基準電極に印加され得る。

【0055】

電圧パルスの持続時間および電圧を印加しない時間は等しくてもよく、例えば、それぞれ3分間とすることができる。あるいは、電圧印加または電圧パルスの持続時間は、異なる値であってもよく、例えば、第1の時間と第2の時間は異なってもよい。第1の期間を5分とし、待機期間を2分とすることができる。あるいは、第1の期間を2分とし、待機期間(または第2の時間枠)を5分とすることができる。言い換えると、第1の電圧の印加の持続時間は2分であり、5分間は電圧印加がないということである。この時間枠は、例示的であることのみを意図されており、制限となるべきでない。例えば、第1の時間枠は2、3、5、または10分であり、第2の時間枠は、5分、10分、20分、または同様の時間とすることができる。時間枠(例えば、第1の時間と第2の時間)は、異なる電極、センサーの固有の特性、および/または患者の生理学的特性に依存し得る。

【0056】

グルコースセンサーを安定化するために、3つより多い、または少ないパルスを利用することができる。言い換えると、繰り返し回数は、3回より多くても、3回より少なくてもよいということである。例えば、4つの電圧パルス(例えば、高い電圧に続いて電圧なし)が電極の1つに印加され得るか、または6つの電圧パルスが電極の1つに印加され得る。

【0057】

図からわかるように、皮下埋め込みセンサーに対しては、1.07ボルトの3つの連続するパルス(その後各待機期間)で十分であり得る。一配置構成において、0.7ボルトの3つの連続するパルスが利用され得る。3つの連続するパルスは、血液または頭蓋内流体に埋め込まれたセンサー、例えば長期的もしくは永久的センサーに対して、負または正のいずれかの、より高い、または低い電圧値を有することができる。それに加えて、3つより多いパルス(例えば、5、8、12)を利用して、皮下、血液、または頭蓋内流体センサーのどれかにおけるアノード電流とカソード電流との間のアノード/カソードサイクリングを生じさせることができる。

【0058】

図6Bは、電圧印加デバイスが第1の電圧を第1の期間にセンサーに印加して(630)、センサーの電極においてアノードサイクルを開始することができるセンサーを安定化する方法を示している。電圧印加デバイスは、DC電源、デジタル/アナログコンバータ、または電

10

20

30

40

50

圧レギュレータとすることができる。第1の期間が経過した後、第2の電圧が第2の期間にセンサーに印加されて(635)、センサーの電極においてカソードサイクルを開始する。図からわかるように、電圧が印加されないのではなくむしろ、図6Aの方法に例示されているように、(第1の電圧と)異なる電圧が第2の時間枠においてセンサーに印加される。第1の期間の第1の電圧の印加と第2の期間の第2の電圧の印加は、何回も繰り返される(640)。第1の期間の第1の電圧の印加と第2の期間の第2の電圧の印加は、それぞれ、繰り返し回数ではなく、安定化時間枠、例えば、10分、15分、または20分について印加され得る。この安定化時間枠は、例えば、センサー(および電極)が安定化するまで、安定化シーケンスに対する時間枠全体である。この安定化方法の利点として、センサーのより高速なランイン、少ないバックグラウンド電流(言い換えると、バックグラウンド電流のある程度の抑制)、およびより良好なグルコース反応が挙げられる。

10

【0059】

特定の一例において、第1の電圧は、5分間印加される0.535ボルトであり、第2の電圧は、2分間印加される1.070ボルトであり、0.535ボルトの第1の電圧は、5分間印加され、1.070ボルトの第2の電圧は、2分間印加され、0.535ボルトの第1の電圧は、5分間印加され、1.070ボルトの第2の電圧は、2分間印加され得る。言い換えると、電圧パルス発生方式の3回の繰り返しがあり得るということである。このパルス発生方法は、第2の時間枠、例えば、第2の電圧の印加の時間枠が2分から5分、10分、15分、または20分に延長され得るという点で変更されるものとしてよい。それに加えて、3回の繰り返しが適用された後に、0.535の公称使用電圧が印加され得る。

20

【0060】

1.070および0.535ボルトは、例示的な値である。他の電圧値は、さまざまなファクターに基づき選択され得る。これらのファクターとして、センサー内で利用される酵素の種類、センサー内で利用される膜、センサーの動作期間、パルスの長さ、および/またはパルスの大きさが挙げられる。特定の動作条件の下で、第1の電圧は、1.00から1.09ボルトの範囲内であり、第2の電圧は、0.510から0.565ボルトの範囲内であるものとしてよい。他の動作実施形態では、第1の電圧と第2の電圧とを囲む範囲は、センサーの電極の電圧感度に応じて、より高い範囲、例えば、0.3ボルト、0.6ボルト、0.9ボルトをとり得る。他の動作条件の下で、電圧は、0.8ボルトから1.34ボルトの範囲内であり、他の電圧は、0.335から0.735の範囲内であるものとしてよい。他の動作条件の下で、より高い電圧の範囲は、より低い電圧の範囲より小さくてもよい。図からわかるように、より高い電圧は、0.9から1.09ボルトの範囲内であり、より低い電圧は、0.235から0.835ボルトの範囲内であるものとしてよい。

30

【0061】

一配置構成において、第1の電圧および第2の電圧は、正の電圧であるか、あるいは、負の電圧であってもよい。第1の電圧は、正であり、第2の電圧は、負であるか、あるいは、第1の電圧は、負であり、第2の電圧は、正であるものとしてよい。第1の電圧は、繰り返しのそれぞれについて異なる電圧レベルであってもよい。第1の電圧はDC定電圧とすることができる。あるいは、第1の電圧は、ランプ電圧、正弦波形電圧、ステップ電圧、または他の一般に利用される電圧波形とすることができる。第2の電圧は、D.C.定電圧、ランプ電圧、正弦波形電圧、ステップ電圧、または他の一般に利用される電圧波形とすることができる。さらなるオプションとして、第1の電圧または第2の電圧は、DC波形上に乗るAC信号であることが挙げられる。第1の電圧は、一方の種類の電圧、例えば、ランプ電圧であり、第2の電圧は、第2の種類の電圧、例えば、正弦波形電圧であるものとしてよい。第1の電圧(または第2の電圧)は、繰り返しのそれぞれについて異なる波形形状を有することができる。例えば、安定化方法に3つのサイクルがある場合、第1のサイクルで、第1の電圧はランプ電圧であり、第2のサイクルで、第1の電圧は定電圧であり、第3のサイクルで、第1の電圧は正弦波電圧であるものとしてよい。

40

【0062】

第1の時間枠の持続時間および第2の時間枠の持続時間は、同じ値を有することができる

50

か、あるいは、第1の時間枠および第2の時間枠の持続時間は、異なる値を有することができる。例えば、第1の時間枠の持続時間は、2分であり、第2の時間枠の持続時間は、5分であり、繰り返し回数は3であるものとしてよい。上で説明されているように、安定化方法は、多数の繰り返しを含み得る。安定化方法を異なる回数で繰り返すときに、第1の時間枠のそれぞれの時間枠の持続時間は、変化し、第2の時間枠のそれぞれの時間枠の持続時間も変化し得る。図からわかるように、アノード/カソードサイクリングの第1の繰り返しにおいて、第1の時間枠は、2分であり、第2の時間枠は、5分であるものとしてよい。第2の繰り返しのときに、第1の時間枠は、1分であり、第2の時間枠は、3分であるものとしてよい。第3の繰り返しのときに、第1の時間枠は、3分であり、第2の時間枠は、10分であるものとしてよい。

10

【0063】

一例において、0.535ボルトの第1の電圧がセンサー内の電極に2分間印加されてアノードサイクルを開始し、1.07ボルトの第2の電圧が電極に5分間印加されてカソードサイクルを開始する。次いで、0.535ボルトの第1の電圧が再び2分間印加されてアノードサイクルを開始し、1.07ボルトの第2の電圧が5分間センサーに印加される。第3の繰り返しで、0.535ボルトが2分間印加され、これにより、アノードサイクルを開始し、次いで、1.07ボルトが5分間印加される。次いで、センサーに印加される電圧は、センサーの実際の作業時間枠において、例えば、センサーが被験者の生理学的特性の読取り値を与えるときに、0.535である。

【0064】

20

より短い持続時間の電圧パルスは、図6Aおよび図6Bによって示されている方法において利用され得る。より短い持続時間の電圧パルスは、第1の電圧、第2の電圧、またはその両方を印加するために利用され得る。一例において、第1の電圧に対するより短い持続時間の電圧パルスの大きさは、-1.07ボルトであり、第2の電圧に対するより短い持続時間の電圧パルスの大きさは、高い大きさの約半分であり、例えば、-0.535ボルトである。あるいは、第1の電圧に対するより短い持続時間のパルスの大きさは、0.535ボルトとすることができ、第2の電圧に対するより短い持続時間のパルスの大きさは、1.07ボルトである。

【0065】

短い持続時間のパルスを利用する配置構成において、電圧が第1の期間全体にわたって連続的に印加されないことは1つのオプションである。その代わりに、電圧印加デバイスは、第1の期間に多数の短い持続時間のパルスを送ることができる。言い換えると、多数のミニ幅または短い持続時間の電圧パルスが、第1の期間にわたってセンサーの電極に印加され得るということである。ミニ幅または短い持続時間のパルスは、何ミリ秒もの幅を有することができる。図からわかるように、このパルス幅は、30ミリ秒、50ミリ秒、70ミリ秒、または200ミリ秒であってよい。これらの値は、例示的であることを意図されており、制限することを意図していない。図6Aに示されている方式では、これらの短い時間のパルスは、第1の期間にセンサー(電極)に印加され、次いで、第2の期間には電圧はいっさい印加されない。

30

【0066】

それぞれの短い持続時間のパルスは、第1の期間内で同じ持続時間を有することができる。例えば、それぞれの短い持続時間の電圧パルスは、50ミリ秒の時間幅を有し、パルス間のそれぞれのパルス遅延時間は、950ミリ秒であるものとしてよい。この例では、第1の時間枠について2分が測定された時間である場合、120個の短い持続時間の電圧パルスがセンサーに印加され得る。あるいは、短い持続時間の電圧パルスのそれぞれは、異なる持続時間を有するものとしてよい。一例において、短い持続時間の電圧パルスのそれぞれは、同じ振幅値を有する。代替的配置構成では、短い持続時間の電圧パルスのそれぞれは、異なる振幅値を有する。センサーに電圧を連続的に印加する代わりに短い持続時間の電圧パルスを利用することによって、同じアノードおよびカソードサイクリングが行われ、センサー(例えば、電極)は、時間の経過とともにより少ない全エネルギーまたは電荷を受ける。短い持続時間の電圧パルスを使用する場合、電極に電圧を連続的に印加するのと比べて

40

50

利用する電力は少ないが、それは、センサー(したがって電極)に印加されるエネルギーが少ないからである。

【0067】

図6Cは、センサーを安定化する際のフィードバックの利用を示す図である。センサーシステムは、センサーを安定化するために追加のパルスが必要かどうかを判定するためにフィードバックメカニズムを備えることができる。電極(例えば、作用電極)によって生成されるセンサー信号を分析して、センサー信号が安定化されているかどうかを判定することができる。第1の電圧が第1の時間枠で電極に印加され(630)、アノードサイクルを開始する。第2の電圧が第2の時間枠で電極に印加され(635)、カソードサイクルを開始する。次いで、分析モジュールが、センサー信号(例えば、センサー信号によって放射される電流、センサー内の特定の地点における抵抗、センサー内の特定のノードにおけるインピーダンス)を分析し、測定閾値に達したかどうかを判定する(637)(例えば、測定閾値と突き合わせて比較することによって正確な読取り値をセンサーが出しているかどうかを判定する)。センサー読取り値が正確であると判定された場合、これは電極(したがってセンサー)が安定している(642)ことを表しており、第1の電圧および/または第2の電圧の追加の印加が生じていない。安定を達成していなかった場合、追加のアノード/カソードサイクルが、第1の期間に第1の電圧を電極に印加し(630)、第2の期間に第2の電圧を電極に印加する(635)ことによって開始される。

10

【0068】

分析モジュールは、典型的には、第1の電圧および第2の電圧をセンサーの電極に3回印加するアノード/カソードサイクルの後に使用され得る。分析モジュールは、図6Cに示されているように、第1の電圧および第2の電圧を1回印加した後に使用され得る。

20

【0069】

分析モジュールは、電極の両端に、または2つの電極の間に電流が導入された後に放射される電圧を測定するために使用され得る。分析モジュールは、電極のところで、または受信レベルで、電圧レベルを監視することができる。典型的には、電圧レベルが特定の閾値より高い場合、これは、センサーが安定化されていることを意味し得る。電圧レベルが閾値レベルより低い場合、これは、センサーが安定化されており、読取り値を直ちにらせる状態にあることを示し得る。電流は、電極に、または2、3の電極の間に導入され得る。分析モジュールは、電極から放射される電流レベルを監視することができる。この配置構成において、分析モジュールは、電流がセンサー信号電流と一桁異なっているかどうか電流を監視することができるものとしてよい。電流が、電流閾値より高いか、または低い場合、これは、センサーが安定化されていることを意味するものとしてよい。

30

【0070】

分析モジュールは、その上、またはその代わりに、センサーの2つの電極の間のインピーダンスを測定することができる。分析モジュールは、インピーダンスを閾値または目標インピーダンス値と比較し、測定されたインピーダンスが目標または閾値インピーダンスより低い場合に、センサー(したがってセンサー信号)は、安定化され得る。一例において、分析モジュールは、センサーの2つの電極の間の抵抗を測定する。この場合、分析モジュールは抵抗を閾値または目標抵抗値と比較し、測定された抵抗値が閾値または目標抵抗値より小さい場合に、分析モジュールは、センサーが安定化され、センサー信号が利用できると判定することができる。

40

【0071】

図7は、上で説明されているように、センサーを安定化する効果を示している。直線705は、前の単一パルス安定化法が利用されたグルコースセンサーに対する血糖センサー読取り値を表している。直線710は、3つの電圧パルスが印加される場合のグルコースセンサーに対する血糖読取り値を表す(例えば、3つの電圧パルスは2分の持続時間を有し、それぞれの後に電圧が印加されない5分の持続時間が続く)。x軸715は、時間の長さを表す。点720、725、730、および735は、測定されたグルコースの読取り値を表しており、この測定は指先採血を利用して行われ、次いでグルコースメーター内に入力される。グラフで示され

50

ているように、以前の単一パルス安定化法では、所望のグルコース読取り値、例えば、100単位に合わせて安定化するために約1時間30分を要した。対照的に、3パルス安定化法では、グルコースセンサーを安定化するのに約15分しか要さず、その結果、安定化時間枠が大幅に改善された。

【0072】

図8Aは、センサー電子機器デバイスおよび電圧発生デバイスを含むセンサーのブロック図である。電圧発生または印加デバイス810は、電圧パルスを発生する電子機器、ロジック、または回路を備える。センサー電子機器デバイス360は、基準値および他の有用なデータを受信するための入力デバイス820も備えることができる。センサー電子機器デバイスは、センサー測定値を格納するための測定用メモリ830を備えることができる。電源380は、電力をセンサー電子機器デバイス360に供給するように構成される。動作時に、電源380は、電力をレギュレータ385に供給し、レギュレータ385は安定化された電圧を電圧発生または印加デバイス810に供給する。接続端子811は、センサー355をセンサー電子機器デバイス360に結合または接続する。

【0073】

図8Aに示されているように、電圧発生または印加デバイス810は、電圧、例えば、第1の電圧または第2の電圧を演算増幅器840の入力端子に供給する。電圧発生または印加デバイス810は、電圧をセンサー355の作用電極375にも供給することができる。演算増幅器840の別の入力端子は、センサーの基準電極370に結合される。電圧発生または印加デバイス810から演算増幅器840に電圧が印加されると、対向電極365で測定された電圧が作用電極375で印加される電圧に近くなるか、または等しくなる。あるいは、電圧発生または印加デバイス810は、対向電極と作用電極との間に所望の電圧を印加するために利用することも可能である。これは、固定された電圧を対向電極に直接印加することによっても生じ得る。

【0074】

図8Aに示されている配置構成で、図6Aおよび6Bに示されているシーケンスを実装するとき、電圧発生デバイス810は、第1の時間枠においてセンサーに印加される第1の電圧を発生する。電圧発生デバイス810は、次いで、この第1の電圧をオペアンプ840に送り、オペアンプ840はセンサー355の対向電極365のときの電圧を第1の電圧に駆動する。電圧発生デバイス810は、代替的に、第1の電圧を直接的に、センサー355の対向電極365に送ることも可能である。電圧発生デバイス810は、次いで、第2の時間枠の間、第1の電圧をセンサー355に送らない。言い換えると、電圧発生デバイス810は、オフにされるか、またはオフに切り換えられる。電圧発生デバイス810は、何回もの繰り返し、または安定化時間枠の間、例えば、20分間、第1の電圧を印加することと、電圧を印加しないこととのサイクリング動作を継続するようにプログラムされ得る。図8Bは、これを実装するための電圧発生デバイスを示している。電圧レギュレータ385は、安定化された電圧を電圧発生デバイス810に送る。制御回路860は、スイッチ850の開閉を制御する。スイッチ850が閉じられた場合、電圧が印加される。スイッチ850が開かれた場合、電圧は印加されない。タイマー865は、スイッチ850をオン、オフするよう制御回路860に指令する信号を制御回路860に送る。制御回路860は、何回(必要な繰り返しと一致する回数)もスイッチ850を開閉するよう回路に指令することができるロジックを備える。タイマー865は、安定化シーケンスが完了したこと、すなわち、安定化時間枠が経過したことを識別するための安定化信号を送信することもできる。

【0075】

図8Cは、第1の時間枠で第1の電圧を発生し、第2の時間枠で第2の電圧を発生することができる電圧発生デバイスを示している。このために、2位置スイッチ870が利用される。図からわかるように、第1のスイッチ位置871がタイマー865によってオンにされるか、または閉じられ制御回路860に指令を送る場合、電圧発生デバイス810は、第1の時間枠で第1の電圧を発生する。第1の電圧が第1の時間枠で印加された後、タイマーは、第1の時間枠が経過したことを指示する信号を制御回路860に送信し、制御回路860は、スイッチ870を第2の位置872に移動するように指令する。スイッチ870が、第2の位置872にあるときに、安定

10

20

30

40

50

化された電圧は、電圧ステップダウンまたはバックコンバータ880に送られ、これにより安定化された電圧をより低い値に下げる。次いで、より低い値は、第2の時間枠においてオペアンプ840に送られる。タイマー865が、第2の時間枠は経過したことを示す信号を制御回路860に送信した後、制御回路860は、スイッチ870を第1の位置に戻す。これは、所望の繰り返し回数に達するまで、または安定化時間枠が経過してしまうまで続けられる。センサー安定化時間枠が経過した後、センサーはセンサー信号350を信号処理部390に送信することができる。

【0076】

図8Dは、センサーに対する電圧の複雑な印加を実行するために利用される電圧印加デバイス810を示している。電圧印加デバイス810は、制御デバイス860、スイッチ890、正弦波電圧発生デバイス891、ランプ電圧発生デバイス892、および定電圧発生デバイス893を備えることができる。他の配置構成では、電圧印加は、DC信号または他のさまざまな電圧パルス波形の上にAC波を発生することができる。図8Dに例示されているように、制御デバイス860は、スイッチを3つの電圧発生システム891(正弦波)、892(ランプ)、893(DC定電圧)のうちの1つに切り換えることができる。この結果、電圧発生システムのそれぞれは識別された電圧波形を発生することになる。いくつかの動作条件の下で、例えば、正弦波パルスが3つのパルスに対して印加される場合、制御デバイス860は、スイッチ890に電圧レギュレータ385の電圧を正弦波電圧発生器891に接続させて、電圧印加デバイス810が正弦波電圧を発生するようにできる。他の動作条件の下で、例えば、ランプ電圧が3つのパルスのうちの第1のパルスについて第1の電圧としてセンサーに印加され、正弦波電圧が3つのパルスのうちの第2のパルスについて第1の電圧としてセンサーに印加され、DC定電圧が3つのパルスのうちの第3のパルスについて第1の電圧としてセンサーに印加される場合、制御デバイス860は、スイッチ890に、アノード/カソードサイクルの第1の時間枠内で、電圧発生または印加デバイス810からの電圧をランプ電圧発生システム892に、次いで正弦波電圧発生システム891に、次いでDC定電圧発生システム893に切り換えて接続させることができる。制御デバイス860は、第2の時間枠において、例えば、第2の電圧の印加時に、電圧発生サブシステムのうちのいくつかをレギュレータ385からの電圧に接続するように、スイッチに指令するか、または制御することもできる。

【0077】

図9Aは、電圧パルスを発生するためマイクロコントローラを備えるセンサー電子機器デバイスを示す。高度センサー電子機器デバイスは、マイクロコントローラ410(図4を参照)、デジタル/アナログコンバータ(DAC)420、オペアンプ840、およびセンサー信号測定回路431を備えることができる。センサー信号測定回路は、電流/周波数(1/F)コンバータ430であってもよい。図9Aに示されている配置構成において、マイクロコントローラ410内のソフトウェアまたはプログラム可能なロジックは、DAC420に信号を送信する命令を送り、次いで、特定の電圧を演算増幅器840に出力するようDAC420に指令する。マイクロコントローラ410は、図9Aの直線911によって示されているように、特定の電圧を作用電極375に出力するようにも指令され得る。上で説明されているように、特定の電圧を演算増幅器840および作用電極375に印加することによって、対向電極のところで測定された電圧を特定の電圧の大きさに駆動することができる。言い換えると、マイクロコントローラ410は、センサー355(例えば、センサー355に結合された演算増幅器840)に印加されるべき電圧もしくは電圧波形を示す信号を出力する。あるいは、固定された電圧を、基準電極と作用電極375との間にDAC420から直接的に電圧を印加することによって設定することができる。また、類似の結果は電圧を電極のそれぞれに印加することによっても得られ、差は基準電極と作用電極との間に印加される固定された電圧に等しい。それに加えて、固定された電圧は、基準電極と対向電極との間に電圧を印加することによって設定され得る。いくつかの動作条件の下で、マイクロコントローラ410は、特定の大きさの電圧がセンサーに印加されるべきであるということを表すとDAC420側で認識する特定の大きさのパルスを発生することができる。第1の時間枠の後に、マイクロコントローラ410は(プログラムまたはプログラム可能なロジックを介して)電圧を出力しないように(センサー電子機器デバイス360

10

20

30

40

50

が図6Aで説明されている方法に従って動作する場合)、または第2の電圧を出力するように(センサー電子機器デバイス360が図6Bで説明されている方法に従って動作する場合)DAC420に指令する第2の信号を出力する。マイクロコントローラ410は、第2の時間枠が経過した後に、次いで、印加されるべき第1の電圧(第1の時間枠に対して)を示す信号を送信し、次いで電圧はいつさい印加されないこと、または第2の電圧が印加されるべきであること(第2の時間枠に対して)を指令する信号を送信するサイクルを繰り返す。

【0078】

他の動作条件の下で、マイクロコントローラ410は、ランプ電圧を出力するようにDACに指令するDAC420への信号を発生することができる。他の動作条件の下で、マイクロコントローラ410は、正弦波電圧をシミュレートする電圧を出力するようにDAC420に指令するDAC 10
420への信号を発生することができる。これらの信号は、前の段落または本出願の前の方で上述されているパルス発生方法のうちのどれかに組み込むことも可能である。マイクロコントローラ410は、命令および/またはパルスのシーケンスを生成することができ、これをDAC420が受信し、パルスの特定のシーケンスが印加されるべきであることを意味するものと認識する。例えば、マイクロコントローラ410は、第1の時間枠の第1の繰り返しに対する定電圧、第2の時間枠の第1の繰り返しに対するランプ電圧、第1の時間枠の第2の繰り返しに対する正弦波電圧、および第2の時間枠の第2の繰り返しについて2つの値を有する方形波を生成するようにDAC420に指令する命令シーケンスを(信号および/またはパルスを介して)送信することができる。

【0079】

マイクロコントローラ410は、安定化時間枠または多数の繰り返しについてこのサイクリングを続けるためのプログラム可能なロジックまたはプログラムを備えることができる。図からわかるように、マイクロコントローラ410は、いつ第1の時間枠または第2の時間枠が経過したかを識別するための計数ロジックを備えることができる。図からわかるように、マイクロコントローラ410は、安定化時間枠が経過したことを識別するための計数ロジックを備えることができる。先行する時間枠のどれかが経過した後に、計数ロジックは、新しい信号を送信するか、またはDAC420への信号の送信を停止するようマイクロコントローラに指令することができる。

【0080】

マイクロコントローラ410を使用することで、さまざまな大きさの電圧を多数の持続時間 30
にわたって多数のシーケンスで印加することができる。マイクロコントローラ410は、1分の第1の期間に大きさが約1.0ボルトである電圧パルスを送出し、次いで、4分の第2の期間に大きさが約0.5ボルトである電圧パルスを送出し、4回このサイクルを繰り返すようにデジタル/アナログコンバータ420に指令する制御ロジックまたはプログラムを備えることができる。マイクロコントローラ410は、それぞれの繰り返しでそれぞれの第1の電圧に対して同じ大きさの電圧パルスを印加することをDAC420に行わせる信号を送信するようにプログラムされ得る。マイクロコントローラ410は、それぞれの繰り返しでそれぞれの第1の電圧に対して異なる大きさの電圧パルスを印加することをDACに行わせる信号を送信するようにプログラムされ得る。この場合、マイクロコントローラ410は、それぞれの繰り返しでそれぞれの第2の電圧に対して異なる大きさの電圧パルスを印加することをDAC420に 40
行わせる信号を送信するようにもプログラムされ得る。図からわかるように、マイクロコントローラ410は、第1の繰り返しで約1.0ボルトの第1の電圧パルスを印加すること、第1の繰り返しで約0.5ボルトの第2の電圧パルスを印加すること、第2の繰り返しで0.7ボルトの第1の電圧および0.4ボルトの第2の電圧を印加すること、ならびに第3の繰り返しで1.2ボルトの第1の電圧および0.8ボルトの第2の電圧を印加することをDAC420に行わせる信号を送信するようにプログラムされ得る。

【0081】

マイクロコントローラ410は、第1の時間枠において多数の短い持続時間の電圧パルスを送るようにDAC420に指令するようにもプログラムされ得る。この配置構成において、第1の時間枠全体にわたって(例えば、2分間に)1つの電圧が印加されるのではなく、多数のよ 50

り短い持続時間のパルスがセンサーに印加され得る。マイクロコントローラ410は、第2の時間枠において多数の短い持続時間の電圧パルスをセンサーに送るようにDAC420に指令するようにもプログラムされ得る。図からわかるように、マイクロコントローラ410は、短い持続時間が50ミリ秒または100ミリ秒である多数の短い持続時間の電圧パルスを印加することをDACに行わせる信号を送信することができる。これらの短い持続時間のパルスの中に、DACは、電圧をいっさい印加しないか、またはDACは、最低電圧を印加することができる。マイクロコントローラは、第1の時間枠、例えば、2分間に短い持続時間の電圧パルスを印加することをDAC420に行わせることができる。次いで、マイクロコントローラ410は、電圧を印加しないか、または第2の時間枠で第2の電圧の大きさの短い持続時間の電圧パルスを印加することのいずれかをDACに行わせる信号をセンサーに送信することができる。例えば、第2の電圧は0.75ボルトとし、第2の時間枠を5分とすることができる。マイクロコントローラ410は、第1の時間枠および/または第2の時間枠で短い持続時間のパルスのそれぞれに対して異なる大きさの電圧を印加することをDAC420に行わせる信号をDAC420に送信することができる。同じことだが、マイクロコントローラ410は、第1の時間枠または第2の時間枠で電圧の大きさのパターンを短い持続時間の電圧パルスに施すことをDAC420に行わせる信号をDAC420に送信することができる。例えば、マイクロコントローラは、第1の時間枠で30個の20ミリ秒パルスをセンサーに印加するようDAC420に指令する信号またはパルスを送信することができる。30個の20ミリ秒パルスは、同じ大きさを有していても、異なる大きさを有していてもよい。この場合、マイクロコントローラ410は、第2の時間枠で短い持続時間のパルスを印加するようDAC420に指令するか、または第2の時間枠で別の電圧波形を印加するようDAC420に指令することができる。

【0082】

図6～図8の開示では、電圧の印加を開示しているが、安定化プロセスを開始するために電流をセンサーに印加することもできる。図からわかるように、図6Bに示されている配置構成において、第1の電流は、アノードまたはカソード応答を開始するために第1の時間枠で印加され、第2の電流は、反対のアノードまたはカソード応答を開始するために第2の時間枠で印加され得る。第1の電流および第2の電流の印加は、多数の繰り返しの間、続けることができるか、または安定化時間枠において続けることができる。一例において、第1の電流は、第1の時間枠で印加され、第1の電圧は、第2の時間枠で印加され得る。言い換えると、アノードまたはカソードサイクルのうち的一方が、センサーに印加されている電流によってトリガーされ、アノードまたはカソードサイクルのうち他方が、センサーに印加されている電圧によってトリガーされ得るということである。上で説明されているように、印加される電流は、定電流、ランプ電流、ステップパルス電流、または正弦波限流とすることができる。いくつかの動作条件の下で、電流は、第1の時間枠で短い持続時間のパルスのシーケンスとして印加され得る。

【0083】

図9Bは、分析モジュールを安定化期間におけるフィードバックに利用するセンサーおよびセンサー電子機器を示している。図9Bでは、分析モジュール950を電子機器デバイス360に導入している。分析モジュール950は、センサーからのフィードバックを利用して、センサーが安定化しているかどうかを判定する。一例において、マイクロコントローラ410は、DAC420が電圧または電流をセンサー355の一部に印加するようDAC420を制御する命令またはコマンドを備えることができる。図9Bは、電圧または電流を基準電極370と作用電極375との間に印加することが可能であることを示している。しかし、電圧または電流は、電極間に、または直接的に電極のうち一方に印加することができ、本発明は、図9Bに示されている実施形態によって制限されるべきでない。電圧または電流の印加は、点線955によって示されている。分析モジュール950は、センサー355内の電圧、電流、抵抗、またはインピーダンスを測定することができる。図9Bは、測定は作用電極375で行われることを示しているが、これは、本発明の他の実施形態ではセンサーの電極間、または直接的に、基準電極370もしくは対向電極365のいずれかのところの電圧、電流、抵抗、またはインピーダンスを測定することができるので、本発明を制限すべきでない。分析モジュール

10

20

30

40

50

ル950は、測定された電圧、電流、抵抗、またはインピーダンスを受信することができ、その測定値を格納されている値(例えば、閾値)と比較することができる。点線956は、分析モジュール950が電圧、電流、抵抗、またはインピーダンスを読み取るか、または測定を行うことを表す。いくつかの動作条件の下で、測定された電圧、電流、抵抗、またはインピーダンスが、閾値より高い場合、センサーは安定化しており、センサー信号は患者の生理学的状態の正確な測定値を出している。他の動作条件の下では、測定された電圧、電流、抵抗、またはインピーダンスが、閾値より低い場合、センサーは安定化している。他の動作条件の下で、分析モジュール950は、測定された電圧、電流、抵抗、またはインピーダンスが特定の時間枠において、例えば、1分もしくは2分の間、安定していることを検証することができる。これは、センサー355が安定化していること、およびセンサー信号が被験者の生

10

理学的パラメータ、例えば、血糖値の正確な測定値を伝えていることを表すものとしてよい。分析モジュール950が、センサーが安定化し、センサー信号が正確な測定値を出していると判定した後、分析モジュール950は、センサーが安定化しており、マイクロコントローラ410がセンサー355のセンサー信号を使用すること、または受信することを開始できることを示す信号(例えば、センサー安定化信号)をマイクロコントローラ410に送信することができる。これは、点線957により表されている。

【0084】

図10は、水和電子機器を備えるセンサーシステムのブロック図を示している。センサーシステムは、コネクタ1010、センサー1012、およびモニターまたはセンサー電子機器デバイス1025を備える。センサー1012は、電極1020および接続部分1024を備える。センサー1012は、コネクタ1010とケーブルとを介してセンサー電子機器デバイス1025に接続され得る。センサー1012は、センサー電子機器デバイス1025に直接接続され得る。あるいは、センサー1012は、センサー電子機器デバイス1025と同じ物理デバイス内に組み込むことができる。モニターまたはセンサー電子機器デバイス1025は、電源1030、レギュレータ1035、信号処理部1040、測定値処理部1045、および処理部1050を備えることができる。モニターまたはセンサー電子機器デバイス1025は、水和検出回路1060を備えることもできる。水和検出回路1060は、センサー1012の電極1020が十分に水和されているかどうかを判定するためにセンサー1012とインターフェースする。電極1020が十分に水和されていない場合、電極1020は、正確なグルコース読取り値を出さず、したがって、電極1020がいつ十分に水和されるかを知ることが重要である。電極1020が十分に水和されると、正確なグルコース読取り値が得られる。

20

30

【0085】

図10に示されている配置構成では、水和検出回路1060は、遅延またはタイマーモジュール1065および接続検出モジュール1070を備える。短期的センサーまたは皮下センサーを利用する配置構成では、センサー1012が皮下組織内に挿入された後、センサー電子機器デバイスまたはモニター1025は、センサー1012に接続される。接続検出モジュール1070は、センサー電子機器デバイス1025がセンサー1012に接続されたことを識別し、信号をタイマーモジュール1065に送信する。これは、検出器1083が接続を検出し、センサー1012がセンサー電子機器デバイス1025に接続されたことを示す信号を接続検出モジュール1070に送信することを表す矢印1084によって図10に例示されている。埋め込み型または長期的センサーが利用される配置構成では、接続検出モジュール1070が、埋め込み型センサーが体内に挿入されたことを識別する。タイマーモジュール1065は、接続信号を受信し、設定された、または確立された水和時間の間待機する。図からわかるように、水和時間は、2分、5分、10分、または20分であるものとしてよい。これらの実施例は、例示的であることを意図されており、制限することを意図していない。時間枠は、設定された分数でなくてもよく、任意の秒数を含んでいてよい。適宜、タイマーモジュール1065が、設定された水和時間の間待機した後、タイマーモジュール1065は、センサー1012が水和されたことを水和信号を送信することによって処理部1050に通知することができるが、これは直線1086によって示されている。

40

50

【 0 0 8 6 】

この配置構成において、処理部1050は、水和信号を受信し、水和信号が受信された後のみセンサー信号(例えば、センサー測定値)を利用することを開始することができる。別の配置構成では、水和検出回路1060は、センサー(センサー電極1020)と信号処理部1040との間に結合される。この場合、水和検出回路1060は、設定された水和時間が経過したことをタイマーモジュール1065が水和検出回路1060に通知するまでセンサー信号が信号処理部1040に送信されるのを防ぐ。これは、参照番号1080および1081のラベルが付けられている点線によって示されている。図からわかるように、タイマーモジュール1065は、接続信号をスイッチ(またはトランジスタ)に送って、スイッチをオンにし、センサー信号を信号処理部1040に進ませることができる。代替的配置構成では、タイマーモジュール1065は、接続信号を送信し、水和検出回路1060内のスイッチ1088をオンにして(またはスイッチ1088を閉じて)、水和時間が経過した後にレギュレータ1035からの電圧がセンサー1012に印加できるようにする。言い換えると、レギュレータ1035からの電圧は、水和時間が経過した後でないセンサー1012に印加されないということである。

10

【 0 0 8 7 】

図11は、水和時間を決定するのに支援するための機械的スイッチを備える配置構成を示す。単一のハウジングが、センサーアセンブリ1120およびセンサー電子機器デバイス1125を備えることができる。あるいは、センサーアセンブリ1120は、一方のハウジング内にあり、センサー電子機器デバイス1125は、それとは別のハウジング内であってもよい。センサーアセンブリ1120およびセンサー電子機器デバイス1125は一緒に接続することができる。これらの配置構成では、接続検出モジュール1160は、機械スイッチであってよい。機械スイッチは、センサー1120がセンサー電子機器デバイス1125に物理的に接続されていることを検出することができる。タイマー回路1135も、機械スイッチ1160がセンサー1120がセンサー電子機器デバイス1125に接続されていることを検出したときに起動することができる。言い換えると、機械スイッチが閉じて、信号が、タイマー回路1135に送られるものとしてよい。水和時間が経過した後、タイマー回路1135は、信号をスイッチ1140に送って、レギュレータ1035が電圧をセンサー1120に印加できるようにする。言い換えると、水和時間が経過するまで電圧は印加されないということである。代替的配置構成において、電流は、水和時間が経過するとセンサーに印加されるものとして電圧の代わりに使用できる。一オプションとして、機械スイッチ1160が、センサー1120がセンサー電子機器デバイス1125に物理的に接続されていることを識別したときに、電力は、最初にセンサー1120に印加され得る。電力がセンサー1120に送られるとその結果、センサー信号がセンサー1120内の作用電極から出力される。センサー信号が測定され、処理部1175に送信され得る。処理部1175は、カウンター入力を備えることができる。いくつかの動作条件の下で、センサー信号が処理部1175内に入力されたときから設定された水和時間が経過した後に、処理部1175は、被験者の体内のグルコースの正確な測定値としてセンサー信号を処理することを開始することができる。言い換えると、処理部1175は、一定の時間の間、ポテンシオスタット回路1170からセンサー信号をすでに受信しているが、水和時間が経過したことを識別する命令を処理部のカウンター入力から受け取るまで信号を処理しないということである。ポテンシオスタット回路1170は、電流/周波数コンバータ1180を備えることができる。この場合、電流/周波数コンバータ1180は、センサー信号を電流値として受信し、その電流値を周波数値に変換することができ、周波数値は、処理部1175での取り扱いが容易である。

20

30

40

【 0 0 8 8 】

適宜、機械スイッチ1160は、センサー1120がセンサー電子機器デバイス1125から切断されたときにそのことを処理部1175に通知することもできる。これは、図11において点線1176によって表されており、結果として、典型的には、処理部1170がセンサー電子機器デバイス1125の多数のコンポーネント、チップ、および/または回路への電源を切るか、または出力を下げることになる。センサー1120が接続されていない場合、センサー電子機器デバイス1125のコンポーネントまたは回路が電源オン状態にあると、電池または電源の電力

50

がなくなることがある。したがって、機械スイッチ1160が、センサー1120がセンサー電子機器デバイス1125から物理的に切断されたことを検出した場合、機械スイッチは、このことを処理部1175に指示し、処理部1175は、センサー電子機器デバイス1125の電子回路、チップ、またはコンポーネントのうちの1つまたは複数への電源を切るか、または出力を下げるができる。

【0089】

図12は、センサーの接続を検出するための電氣的検出メカニズムが利用され得る水和の検出の電氣的方法を示している。この配置構成において、水和検出回路1250は、ACソース1255および検出回路1260を備えることができる。水和検出電子機器1250をセンサー電子機器デバイス1225内に配置することができる。センサー1220は、対向電極1221、基準電極1222、および作用電極1223を備えることができる。図12に例示されているように、ACソース1255は、電圧設定デバイス1275、基準電極1222、検出回路1260に結合される。この配置構成において、ACソースからのAC信号は、図12の点線1291によって示されているように、基準電極接続部に印加される。AC信号は、好ましくは、インピーダンスを通じてセンサー1220に結合され、結合された信号は、センサー1220がセンサー電子機器デバイス1225に接続されている場合に著しく減衰される。したがって、低レベルAC信号は、検出回路1260への入力のところ存在する。これは、大きく減衰された信号または高レベルの減衰を有する信号とも称され得る。いくつかの動作条件の下で、AC信号の電圧レベルは $V_{applied} * (C_{coupling}) / (C_{coupling} + C_{sensor})$ とすることができる。検出回路1260が、検出回路1260の入力端子のところ高レベルのAC信号(低減衰信号)が存在していることを検出した場合、センサー1220は十分に水和または活性化されていないため、マイクロコントローラ410に割り込みは送られない。例えば、検出回路1260の入力は、比較器であってよい。センサー1220が十分に水和(湿潤)されている場合、対向電極と基準電極との間に有効静電容量(例えば、図12の静電容量 C_{r-c})が形成され、基準電極と作用電極との間に有効静電容量(例えば、図12の静電容量 C_{w-r})が形成される。言い換えると、有効静電容量は、2つのノード間に形成される静電容量に関係し、実際のキャパシタが2つの電極の間の回路内に置かれていることを表さない。一実装において、例えば、ACソース1255からのAC信号は、静電容量 C_{r-c} および C_{w-r} によって十分に減衰され、検出回路1260は、検出回路1260の入力端子のところACソース1255からの低レベルの、または大きく減衰されたAC信号の存在を検出する。これは、センサー1120とセンサー電子機器デバイス1125との間の既存の接続部の利用によりセンサーへの接続部の数が低減されるので著しい。言い換えると、図11に開示されている機械スイッチは、センサー1120とセンサー電子機器デバイス1125との間のスイッチおよび関連する接続部を必要とする。センサー1120は、連続的にサイズを縮小し、コンポーネントをなくすことでこのサイズ縮小を達成しやすくなるので、機械スイッチをなくすと有利である。代替的配置構成において、AC信号が、異なる電極(例えば、対向電極または作用電極)に印加されるものとしてよく、本発明も同様の動作をすることができる。

【0090】

上で指摘されているように、検出回路1260が、検出回路1260の入力端子に低レベルAC信号が存在していることを検出した場合、検出回路1260は、後から、減衰が低い高レベルAC信号が入力端子のところ存在していることを検出することができる。これは、センサー1220がセンサー電子機器デバイス1225から切断されていること、またはセンサーが正常に動作していないことを表す。センサーがセンサー電子機器デバイス1225から切断されている場合、ACソースは、減衰がほとんどないかまたは低いまま、検出回路1260の入力に結合され得る。上で指摘されているように、検出回路1260は、マイクロコントローラへの割り込みを発生することができる。この割り込みは、マイクロコントローラが受け取り、マイクロコントローラは、センサー電子機器デバイス1225内の1つまたは多数のコンポーネントまたは回路への電力を低減するか、または電力供給を停止することができる。これは、第2の割り込みと称することができる。ここでもまた、これは、センサー電子機器デバイス1225の電力消費を低減するのを、特にセンサー1220がセンサー電子機器デバイス1225に接続されていないときに助ける。

10

20

30

40

50

【 0 0 9 1 】

図12に例示されているように、AC信号は、参照番号1291によって例示されているように、基準電極1222に印加され、インピーダンス測定デバイス1277は、センサー1220内の一領域のインピーダンスを測定することができる。図からわかるように、この領域は、図12の点線1292によって示されているように、基準電極と作用電極との間の一領域であるものとしてよい。いくつかの動作条件の下で、インピーダンス測定デバイス1277は、測定されたインピーダンスがインピーダンス閾値または他の設定基準より低い値に減少した場合に信号を検出回路1260に送信することができる。これは、センサーが十分に水和されていることを表す。他の動作条件の下で、インピーダンス測定デバイス1277は、インピーダンスがインピーダンス閾値より高くなると、信号を検出回路1260に送信することができる。次いで、検出回路1260は、割り込みをマイクロコントローラ410に送る。別の配置構成では、インピーダンス測定デバイス1277は、割り込みまたは信号を直接マイクロコントローラに送ることができる。

10

【 0 0 9 2 】

代替の実現では、ACソース1255はDCソースで置き換えられ得る。DCソースが利用される場合、抵抗測定素子が、インピーダンス測定素子1277の代わりに利用され得る。抵抗が抵抗閾値または設定基準より低い値にまで低下すると、抵抗測定素子は、センサーが十分に水和されていること、および電力がセンサーに印加され得ることを示す信号を、検出回路1260(点線1293によって表されている)または直接的にマイクロコントローラに送信することができる。

20

【 0 0 9 3 】

図12を参照すると、検出回路1260が、ACソースからの低レベルの、または大きく減衰されたAC信号を検出した場合、割り込みが、マイクロコントローラ410に対して発生する。この割り込みは、センサーが十分に水和されていることを指示する。本発明のこの実施例において、割り込みに応答して、マイクロコントローラ410は、電圧または電流をセンサー1220に印加することをデジタル/アナログコンバータ420に指令するか、または行わせるためにデジタル/アナログコンバータ420に伝えられる信号を発生する。図6A、6B、または6Cまたはパルスの印加を説明している関連する文において上述されているパルスまたは短い持続時間のパルスの異なるシーケンスのどれかがセンサー1220に印加され得る。図からわかるように、DAC420からの電圧が、オペアンプ1275に印加されるものとしてよく、その出力がセンサー1220の対向電極1221に印加される。この結果、センサー信号が、センサー、例えば、センサーの作用電極1223によって生成される。割り込みによって識別されるように、センサーは十分に水和されているので、作用電極1223で生成されるセンサー信号は、グルコースを正確に測定している信号である。センサー信号は、センサー信号測定デバイス431によって測定され、センサー信号測定デバイス431は、そのセンサー信号をマイクロコントローラ410に送信し、そこで被験者の生理学的状態のパラメータが測定される。割り込みの発生は、センサーが十分に水和されていること、およびセンサー1220が正確なグルコース測定値を現在供給していることを表す。この配置構成において、水和期間は、センサーのタイプおよび/またはメーカー、また被験者の体内への挿入または埋め込みへのセンサーの反応に依存し得る。図からわかるように、1つのセンサー1220は5分の水和時間を有し、1つのセンサー1220は1分、2分、3分、6分、または20分の水和時間を有するものとしてよい。ここでもまた、センサーに対して水和時間の許容可能な長さは何でもよいが、より短い時間が好ましい。

30

40

【 0 0 9 4 】

センサー1220が接続されているが、十分に水和または湿潤されていない場合、有効静電容量 C_{r-c} および C_{w-r} は、ACソース1255からのAC信号を減衰し得ない。センサー1220内の電極は、挿入前に乾燥しており、電極が乾燥しているため、2つの電極の間に良好な電気的経路(または導電経路)は存在しない。したがって、高レベルのAC信号または減衰の少ないAC信号は、そのまま、検出回路1260によって検出され、割り込みは発生し得ない。センサーが挿入されると、電極は、導電性の体液中に浸漬される。この結果、DC抵抗の低い漏れ

50

経路が生じる。また、境界層キャパシタが、金属/流体界面に形成される。言い換えると、金属/流体界面の間はかなり大きな静電容量が形成され、この大きな静電容量は、センサーの電極の間に直列に接続される2つのキャパシタのように見える。これは、有効静電容量と称することができる。実際、電極の上にある電解質の導電度が測定される。本発明のいくつかの実施形態では、グルコース制限膜(GLM)は、インピーダンスブロッキングの電気効率をさらに示す。未水和のGLMであるとインピーダンスが高くなるが、高水分のGLMであるとインピーダンスは低くなる。正確なセンサー測定値を得るためには、低インピーダンスが望ましい。

【0095】

図13Aは、センサーがセンサー電子機器デバイスに物理的に接続される(1310)センサーを水和する方法を示している。接続の後、タイマーまたはカウンターが起動されて、水和時間をカウントする(1320)。水和時間が経過した後、信号は、センサー電子機器デバイス内のサブシステムに送られ(1330)、センサーへの電圧の印加を開始する。上述のように、マイクロコントローラは、信号を受け取って、DACに電圧をセンサーに印加するように指令することができるか、あるいはスイッチがレギュレータに電圧をセンサーに印加させるための信号を受け取ることができる。水和時間は、5分、2分、10分であり、被験者、さらにはセンサーのタイプに応じて変化し得る。

【0096】

あるいは、センサーがセンサー電子機器デバイスに接続された後に、AC信号(例えば、低電圧AC信号)がセンサー、例えば、センサーの基準電極に印加され得る(1340)。AC信号が印加され得るのは、センサーをセンサー電子機器デバイスに接続することでAC信号をセンサーに印加することができるからである。AC信号が印加された後、電圧が印加されるセンサー内の電極と他の2つの電極との間に有効静電容量が形成される(1350)。検出回路は、検出回路の入力にどのようなレベルのAC信号が存在するかを判定する(1360)。有効静電容量が電極の間に良好な導電路を形成し、その結果AC信号が減衰することで、低レベルAC信号(または減衰の大きいAC信号)が検出回路の入力のところに存在する場合、検出回路によって割り込みが発生し(1370)、割り込みがマイクロコントローラに送られる。

【0097】

マイクロコントローラは、検出回路が発生した割り込みを受け取り、電圧をセンサーの電極、例えば、対向電極に印加することをデジタル/アナログコンバータに指令するか、または行わせる信号をデジタル/アナログコンバータに送信する(1380)。センサーの電極に電圧を印加するとその結果、センサーはセンサー信号1390を引き起こすかまたは発生する。センサー信号測定デバイス431は、発生したセンサー信号を測定し、そのセンサー信号をマイクロコントローラに送信する。マイクロコントローラは、作用電極に結合されている、センサー信号測定デバイスからセンサー信号を受信し(1395)、そのセンサー信号を処理して被験者または患者の生理学的特性測定値を抽出する。

【0098】

図13Bは、センサーがセンサー電子機器デバイスに物理的に接続される(1310)センサーの水和を検証するための追加の方法を示している。本発明の一実施形態において、AC信号が、センサー内の電極、例えば、基準電極に印加される(1341)。あるいは、DC信号が、センサー内の電極に印加される(1341)。AC信号が印加された場合、インピーダンス測定素子は、センサー内の一地点においてインピーダンスを測定する(1351)。あるいは、DC信号が印加された場合、抵抗測定素子は、センサー内の一地点において抵抗を測定する(1351)。抵抗またはインピーダンスが、それぞれ抵抗閾値またはインピーダンス閾値(他の設定基準)より低い場合、インピーダンス(または抵抗)測定素子は、検出回路に送信を行い(または信号を送信させることができ)(1361)、検出回路は、センサーが水和されていることを識別する割り込みをマイクロコントローラに送る。参照番号1380、1390、および1395は、図13Aおよび図13Bにおいて同じであるが、それは、同じ動作を表しているからである。

【0099】

マイクロコントローラは、割り込みを受け取り、電圧をセンサーに印加するための信号

10

20

30

40

50

をデジタル/アナログコンバータに送信する(1380)。あるいは、デジタル/アナログコンバータは、上述のように、電流をセンサーに印加することができる。センサー、例えば、作用電極は、患者の生理学的パラメータを表す、センサー信号を生成する(1390)。マイクロコントローラは、センサー信号測定デバイスからセンサー信号を受信し(1395)、センサー内の電極、例えば、作用電極でセンサー信号を測定する。マイクロコントローラは、センサー信号を処理して、被験者または患者の生理学的特性、例えば、患者の血糖値の測定値を抽出する。

【0100】

図14Aおよび図14Bは、センサーの水和を、センサー電子機器デバイスに接続されている(1405)センサーを安定化することと組み合わせる方法を例示している。AC信号は、センサーの電極に印加される(1410)。検出回路は、検出回路の入力にどのようなレベルのAC信号が存在するかを判定する(1420)。検出回路は、低レベルのAC信号が入力のところに存在していると判定する場合(これはAC信号への減衰の高いレベルを表す)、割り込みが、マイクロコントローラに送られる(1430)。割り込みが、マイクロコントローラに送られると、マイクロコントローラは、上で説明されているように、安定化シーケンス、すなわち、多数の電圧パルスを送ることを始めるか、または開始することを始める(1440)。例えば、マイクロコントローラは、デジタル/アナログコンバータに、3つの電圧パルス(+0.535ボルトの大きさを有する)を送ることを行わせることができ、3つの電圧パルスのそれぞれの後に、電圧パルス(印加される1.07ボルトの大きさを有する)3つ分の期間が続く。これは、電圧の安定化シーケンスを送信するよりも好ましい場合がある。マイクロコントローラは、リードオンリーメモリ(ROM)またはランダムアクセスメモリ内のソフトウェアプログラムを実行することによってこれを行わせることができる。安定化シーケンスが実行を終了した後、センサーは、測定され、マイクロコントローラに送信される、センサー信号を発生することができる(1450)。

【0101】

検出回路は、閾値水和時間が経過した後でも、高レベルのAC信号が検出回路の入力(例えば、比較器の入力)に存在し続けていると判定する(1432)ことができる。例えば、閾値水和時間は、10分であるものとしてよい。10分が経過した後、検出回路は高レベルのAC信号が存在していることを依然として検出している可能性がある。この時点で、検出回路は、水和補助信号をマイクロコントローラに送信する(1434)ことができる。マイクロコントローラが水和補助信号を受信した場合、マイクロコントローラは、電圧パルスまたは一連の電圧パルスを印加してセンサーの水和を補助することをDACに行わせる信号を送信する(1436)ことができる。本発明の一実施形態において、マイクロコントローラは、安定化シーケンスまたは他の電圧パルスの一部を印加して、センサーの水和を補助することをDACに行わせる信号を送信することができる。この配置構成において、電圧パルスを印加すると、その結果、低レベルのAC信号(または減衰の大きい信号)が検出回路において検出され得る(1438)。この時点で、検出回路は、ステップ1430で開示されているように、割り込みを送り、マイクロコントローラは、安定化シーケンスを開始することができる。

【0102】

図14Bは、水和方法とフィードバックが安定化プロセスにおいて利用される安定化方法との第2の組み合わせを示している。センサーは、センサー電子機器デバイスに接続される(1405)。AC信号(またはDC信号)がセンサーに印加される(1411)。一配置構成において、AC信号(またはDC信号)は、センサーの電極、例えば、基準電極に印加される。インピーダンス測定デバイス(または抵抗測定デバイス)は、センサーの指定された領域内のインピーダンス(または抵抗)を測定する(1416)。基準電極と作用電極との間のインピーダンス(または抵抗)が測定され得る。測定されたインピーダンス(または抵抗)は、インピーダンスまたは抵抗値と比較され(1421)、これにより、そのインピーダンス(または抵抗)がセンサー内で十分に低く、センサーが水和されることを示していることを調べることができる。インピーダンス(または抵抗)がインピーダンス(または抵抗)値または他の設定基準(閾値であってもよい)より低い場合、マイクロコントローラに割り込みが送られる(1431)。割

10

20

30

40

50

り込みを受け取った後、マイクロコントローラは、安定化シーケンスの電圧(または電流)をセンサーに印加することをDACに指令する信号をDACに送信する(1440)。安定化シーケンスがセンサーに印加された後、センサー信号が、センサー内に(例えば、作用電極に)生成され、センサー信号測定デバイスによって測定され、センサー信号測定デバイスによって送信され、マイクロコントローラによって受信される(1450)。センサーは水和され、安定化シーケンスの電圧がセンサーに印加されているので、センサー信号は、生理学的パラメータ(例えば、血糖)を正確に測定したものとなっている。

【0103】

図14Cは、安定化方法および水和方法が組み合わされた第3の配置構成を示している。この場合、センサーは、センサー電子機器デバイスに接続される(1500)。センサーが、センサー電子機器デバイスに物理的に接続された後、AC信号(またはDC信号)は、センサーの電極(例えば、基準電極)に印加される(1510)。それと同時に、または同時ぐらいに、マイクロコントローラは、安定化電圧シーケンスをセンサーに印加する(1520)ことをDACに行わせる信号を送信する。あるいは、安定化電流シーケンスが、安定化電圧シーケンスの代わりに、センサーに印加され得る。検出回路は、検出回路の入力単位にどのようなレベルのAC信号(またはDC信号)が存在するかを判定する(1530)。検出回路の入力端子に、減衰が大きいAC信号(またはDC信号)を表す、低レベルAC信号(またはDC信号)が存在している場合、割り込みが、マイクロコントローラに送られる(1540)。マイクロコントローラは、安定化シーケンスをすでに開始しているため、マイクロコントローラは、割り込みを受け取り、センサーが十分に水和されていることを示す第1のインジケータを設定する(1550)。安定化シーケンスが完了した後、マイクロコントローラは、安定化シーケンスの完了を示す第2のインジケータを設定する(1555)。安定化シーケンス電圧を印加するとその結果、センサー、例えば作用電極は、センサー信号測定回路によって測定され、マイクロコントローラに送信される、センサー信号を生成する(1560)。安定化シーケンスが完了していることを示す第2のインジケータが設定され、水和が完了していることを示す第1のインジケータが設定された場合、マイクロコントローラは、センサー信号を利用する(1570)ことができる。これらのインジケータの一方または両方が設定されていない場合、マイクロコントローラは、センサー信号を利用できないが、それは、センサー信号が被験者の生理学的測定値の正確な測定値を代表し得ないからである。

【0104】

上述の水和および安定化プロセスは、一般的に、より大きな連続的グルコース監視(CGM)方法の一部として使用され得る。連続的グルコース監視における現在の最先端技術は、もっぱら補助として使われる、すなわち、CGMデバイス(例えば、埋め込み型または皮下センサーを含む)から得られる読取り値は、臨床決定を下すために基準値なしでは使用できないということである。さらに、基準値は、例えば、BGメーターを使用して、指先採血から得なければならない。基準値が必要なのは、センサー/検知コンポーネントから利用可能な情報の量が制限されているからである。特に、処理のため検知コンポーネントによって現在提供されている唯一の情報、生のセンサー値(すなわち、センサー電流または I_{sig})とカウンター電圧であり、これは、対向電極と基準電極との間の電圧である(例えば、図5)。したがって、分析時に、生のセンサー信号が異常であるように思われる場合(例えば、信号が減少している場合)、この唯一の手段で、センサーの故障と使用者/患者体内の生理学的変化(すなわち、体内のグルコースレベルの変化)とを、指先採血を用いて基準グルコース値を取得することによって区別することができる。知られているように、基準指先採血も、センサーの較正に使用される。

【0105】

本明細書で説明されている本発明の実施形態は、連続的グルコース監視の向上と改善を行い、結果として、より自律性の高いシステム、さらには関係するデバイスおよび方法を実現し、基準指先採血の要件を低くし、またはなくし、それによって、臨床決定を、高い信頼度レベルで、センサー信号だけから得られる情報に基づいて行えるようにすることを対象とする。センサー設計の観点からは、そのような自律性は、電極冗長性、センサー診

10

20

30

40

50

断、およびIsigおよび/またはセンサーグルコース(SG)融合を通じて達成され得る。「冗長性」は、工学的な意味で使用され、システムの信頼性を高めることを意図するシステムのクリティカルなコンポーネントまたは機能の複製を意味する。

【0106】

さらに以下で調べるように、冗長性は、複数の作用電極を(例えば、対向電極および基準電極に加えて)使用して患者の血糖(BG)レベルを示す複数の信号を発生することを通じて実現され得る。そして、複数の信号を使用して、(作用)電極の相対的ヘルス、センサーの全体的信頼性、および仮にあったとして較正基準値が必要になる頻度を評価することができる。

【0107】

センサー診断は、センサーのヘルスをリアルタイムで調べられるようにする追加の(診断)情報を使用することを含む。この点に関して、電気化学的インピーダンス分光法(EIS)から、異なる周波数におけるセンサーインピーダンスおよびインピーダンス関係パラメータの形態でそのような追加情報を得られることが発見されている。さらに、都合のよいことに、いくつかの周波数範囲について、インピーダンスおよび/またはインピーダンス関係データが実質的にグルコース独立であることがさらに発見されている。そのようなグルコース独立性により、ロバストで信頼性の高いセンサーグルコース値を(融合方法を通じて)生成することだけでなく、個別の電極の、またグルコース依存のIsigから実質的に独立しているセンサー全体の状態、ヘルス、寿命、および効率を評価することにも、さまざまなEISベースのマーカ―またはインジケータの使用が可能になる。

【0108】

例えば、グルコース独立のインピーダンスデータの分析により、例えば、1kHzの実インピーダンス、1kHzの虚インピーダンス、およびナイキスト勾配に対する値を使用して、センサーがどれだけ速く水和し、データ収集に使用できるようになるかについて、センサーの効率に関する情報が得られる(以下でさらに詳しく説明する)。さらに、グルコース独立のインピーダンスデータからは、センサー膜表面上に存在し得る、グルコースがセンサー内を通過するのを一時的に妨げ、信号がディップすることを引き起こし得る、潜在的閉塞に関する情報が得られる(例えば、1kHzの実インピーダンスに対する値を使用して)。それに加えて、グルコース独立のインピーダンスデータからは、例えば、1kHz以上の周波数における位相角および/または虚インピーダンスに対する値を使用して長時間の着用時のセンサー感度損失--潜在的に挿入部位の局部的酸欠による--に関する情報が得られる。

【0109】

電極冗長性およびEISを背景として、融合アルゴリズムを使用することで、それぞれの冗長電極についてEISによって提供される診断情報を受け取り、それぞれの電極の信頼性を独立して評価することができる。次いで、それぞれの独立した信号について信頼性の尺度である、重みを加えることができ、患者/被験者に見えるとおりのセンサーグルコース値を生成するために使用され得る単一の融合信号が計算され得る。

【0110】

上記のことからわかるように、冗長性、EISを使用したセンサー診断、およびEISベースの融合アルゴリズムを組み合わせて使用することにより、CGMシステム全体の信頼性を現在利用可能なものに比べて高めることができる。冗長性は、少なくとも2つの点に関して有益である。第1に、冗長性があると、複数の信号を送ることによって単一の障害発生点のリスクが取り除かれる。第2に、単一の電極で十分であると思われる場合にも複数の(作用)電極を備えることによって、冗長電極の出力を主電極に対するチェックとして使用することができ、それによって、頻繁な較正の必要性を軽減し、場合によっては必要でなくすることもできる。それに加えて、EIS診断では、基準グルコース値(指先採血)を必要とすることなくそれぞれの電極のヘルスを自律的に精査し、それによって必要な基準値の数を減らせる。しかし、EIS技術およびEIS診断方法の使用は、冗長システム、すなわち、複数の作用電極を有するシステムに限定されない。むしろ、本発明の実施形態に関連して以下で説明されるように、EISは、単一および/または複数電極センサーと接続して使用する

10

20

30

40

50

と都合がよい。

【0111】

EISまたはACインピーダンス方法では、周期性を有する小振幅AC信号の印加へのシステム応答を調べる。これは、図15Aに図解で示されており、Eは印加される電位、Iは電流、およびインピーダンス(Z)は E/I として定義されている。しかし、インピーダンスは、本質的に、 E/I として数学的に単純に定義され得るが、これまで、EIS技術の連続的グルコース監視への応用の商業化に成功していない。これは、一部は、グルコースセンサーが非常に複雑なシステムであり、今までのところ、グルコースセンサーに対するEIS出力の複雑さを完全に説明することができる数学的モデルがまだ開発されていないことによる。

10

【0112】

電気化学的インピーダンス分光法を記述するために使用される単純化された電気回路モデルの1つが図15Bに示されている。この図において、IHPはInner Helmholtz Plane(内部ヘルムホルツ面)の略であり、OHPはOuter Helmholtz Plane(外部ヘルムホルツ面)の略であり、CEは対向電極であり、WEは作用電極であり、 C_d は二重層容量であり、 R_p は分極抵抗であり、 Z_w はワールブルクインピーダンスであり、 R_s は液抵抗である。後の4つの要素--二重層容量(C_d)、ワールブルクインピーダンス(Z_w)、分極抵抗(R_p)、および液抵抗(R_s)--は、センサーの性能に関して重要な役割を果たし、低または高周波交流作動電位を印加することによって別々に測定され得る。例えば、ワールブルクインピーダンスは、電気化学系の拡散インピーダンス--もっぱら低周波インピーダンスである--に密接に関係し、したがって、すべての拡散制限のある電気化学的センサー内に存在する。したがって、これらの要素のうちの1つまたは複数をグルコースセンサーの1つまたは複数の要素および/または層に相関させることによって、EIS技術をセンサー診断ツールとして使用することができる。

20

【0113】

知られているように、インピーダンスは、その大きさと位相に関して定義され得るものであり、大きさ(|Z|)は電圧差振幅と電流振幅との比であり、位相(θ)は電流が電圧より先に進んでいる位相ずれである。回路が直流(DC)のみで駆動される場合、インピーダンスは抵抗と同じである、すなわち、抵抗は、位相角がゼロである、インピーダンスの特別な場合である。しかし、複素量としてのインピーダンスは、その実部と虚部とで表すこともできる。この点で、実および虚のインピーダンスは、以下の式を使用してインピーダンスの大きさおよび位相から求めることができる。

30

実インピーダンス(Z_r)=大きさ($|Z|$) $\times \cos(\theta/180^\circ)$

虚インピーダンス(Z_i)=大きさ($|Z|$) $\times \sin(\theta/180^\circ)$

ただし、 θ は大きさ(オーム)と位相(度)が測定される入力周波数を表す。一方のインピーダンスと他方の電流および電圧との関係--前者が後者の測定値に基づきどのように計算され得るかを含めて--については、本発明の実施形態において使用するために開発された特定用途向け集積回路(ASIC)を含むセンサー電子機器と関連してさらに詳しく以下で調べることにする。

【0114】

40

図15Bに示されている回路モデルを続きとして使用すると、システム全体のインピーダンスは

【0115】

【数1】

$$Z_t(\omega) = Z_w(\omega) + R_s + \frac{R_p}{1 + \omega^2 R_p^2 C_d^2} - j \frac{\omega R_p^2 C_d}{1 + \omega^2 R_p^2 C_d^2}$$

【0116】

として簡略化できる。

50

ただし、 $Z_w(\omega)$ はワールブルクインピーダンスであり、 ω は角速度であり、 j は虚数単位(電流と混同しないように、伝統的な「 i 」の代わりに使用する)、 C_d 、 R_p 、および R_s はそれぞれ二重層容量、分極抵抗、および液抵抗である(すでに定義されているとおりである)。ワールブルクインピーダンスは、

【0117】

【数2】

$$Z_w(\omega) = Z_0 \frac{\tanh((j\omega)^m)}{(j\omega)^m}$$

10

$$s = \frac{L^2}{\omega/D} = \left(\frac{\text{膜厚さ}}{\text{周波数依存拡散長}} \right)^2$$

$$Z_0 = \frac{RTL}{n^2 F^2 DC}$$

【0118】

として計算することができる。

ただし、 D は拡散率であり、 L はセンサー膜厚さであり、 C は過酸化濃度であり、 $m:1/2$ は 45° のナイキスト勾配に対応する。

20

【0119】

ナイキストプロットは、グラフ表現であり、インピーダンスの実部(Real Z)は、その周波数帯上で虚部(Im Z)に対してプロットされる。図16Aは、ナイキストプロットの一般化された例を示しており、 X の値はインピーダンスの実部であり、 Y の値はインピーダンスの虚部である。位相角は、インピーダンス点(X, Y)--大きさ $|Z|$ を有するベクトルを定義する--と X 軸とがなす角度である。

【0120】

図16Aのナイキストプロットは、0.1Hzから1000MHzまでの選択された周波数で作用電極と対向電極との間にAC電圧をDC電圧(DCバイアス)とともに印加することによって生成される(すなわち、周波数掃引)。右から始めて、周波数は0.1Hzから高くなってゆく。それぞれの周波数で、実および虚インピーダンスが計算され、プロットされ得る。図示されているように、電気化学系の典型的なナイキストプロットは、変曲点のところで直線と交わる半円のような形状をとるものとしてよく、この半円と直線はプロットされたインピーダンスを示す。いくつかの実施形態において、変曲点でのインピーダンスは、ナイキストプロットで識別するのが最も容易であり、切片を定義することができるので、特に重要である。典型的には、変曲点は、 X 軸に近く、変曲点の X の値は、分極抵抗と液抵抗との和($R_p + R_s$)を近似する。

30

【0121】

図16Bを参照すると、ナイキストプロットは、典型的には、低周波領域1610と高周波数領域1620とに関して記述することができ、「より高い周波数」および「より低い周波数」というラベルは、相対的な意味で使用されており、制限することを意図していない。したがって、例えば、低周波領域1610は、例示的に、約0.1Hzから約100Hz(またはそれ以上の周波数)の周波数範囲について得られるデータ点を含み、高周波領域1620は、例示的に、約1kHz(またはそれ以下の周波数)から約8kHz(およびそれ以上の周波数)の周波数範囲について得られるデータ点を含み得る。低周波領域1610では、ナイキスト勾配は、ナイキストプロット内の低周波データ点の直線適合1630の傾きを表す。図示されているように、高周波領域1620では、虚インピーダンスの値は最小値であり、無視できるくらい小さいものであり得る。したがって、切片1600は、本質的に、より高い周波数(例えば、この場合にはおおよそ1kHzから8kHzの範囲内)の実インピーダンスの値である。図16Bでは、切片1600は

40

50

、約25kオームである。

【0122】

図16Cおよび図16Dは、グルコースセンサーが正弦波(すなわち、交流)作動電位にどのように応答するかを示している。これらの図において、GLMはセンサーのグルコース制限膜であり、APは接着促進剤であり、HSAはヒト血清アルブミンであり、GOXはグルコースオキシダーゼ酵素(層)であり、 E_{dc} はDC電位であり、 E_{ac} はAC電位であり、 $C'_{peroxide}$ はAC印加時の過酸化物質濃度である。図16Cに示されているように、AC電位周波数、分子拡散率、および膜厚さの関数である、センサー拡散長が、膜(GOX)長さに比べて小さい場合、システムは、一定の位相角(すなわち、無限大)の比較的直線的な応答を与える。対照的に、拡散長が膜(GOX)長さに等しい場合、システム応答は有限となり、その結果、図16Dに示されているように、半円のナイキストプロットが得られる。後者は、通常、低周波EISについて当てはまり、非ファラデープロセスは無視できるくらい小さい。

10

【0123】

EIS分析を実行する際に、さまざまな周波数のAC電圧、およびDCバイアスが、例えば、作用電極と基準電極との間に印加され得る。この点で、EISは、印加を単純なDC電流または単一周波数のAC電圧に制限している可能性のある以前の方法に対する改善となっている。一般的に、EISは、 μ HzからMHzの範囲内の周波数で実行され得るが、本発明の実施形態では、より狭い周波数範囲(例えば、約0.1Hzから約8kHzの範囲)で十分な場合がある。したがって、約0.1Hzから約8kHzの周波数範囲内に収まり、プログラム可能な振幅が少なくとも最大100mVまで、好ましくは約50mVであるAC電位を印加することができる。

20

【0124】

上述の周波数範囲内では、比較的高い周波数--すなわち、一般的に約1kHzから約8kHzの範囲内に収まる周波数--が、センサーの静電容量に関する性質を精査するために使用される。膜の厚さおよび透磁率に応じて、比較的高い周波数のインピーダンスの典型的な範囲は、例えば、約500オームから25kオームとすることができ、位相に対する典型的な範囲は、例えば、0度から-40度の範囲内とすることができ、その一方で、比較的低い周波数--すなわち、一般的に約0.1Hzから約100Hzの範囲内に収まる周波数--は、センサーの抵抗に関する性質を精査するために使用される。ここで、電極設計および電極配線の程度に応じて、出力実インピーダンスに対する典型的な機能範囲は、例えば、約50kオームから300kオームの範囲とすることができ、位相に対する典型的な範囲は、約-50度から約-90度までの範囲とすることができ、上記の例示的な範囲は、例えば、図16Eおよび図16Fのボード線図に示されている。

30

【0125】

すでに指摘されているように、「より高い周波数」および「より低い周波数」という言い回しは、絶対的な意味ではなく、互いに関して相対的に使用されることが意図されており、これらは、上述の典型的なインピーダンスおよび位相範囲とともに、例示的であり、制限することを意図していない。しかしながら、基本原理は、依然として同じであり、センサーの静電容量および抵抗に関する挙動は、周波数帯にわたるインピーダンスデータを分析することによって精査することができ、典型的には、より低い周波数は、抵抗のより大きい要素(例えば、電極など)に関する情報を与えるが、より高い周波数は、容量性要素(例えば、膜)に関する情報を与える。しかし、それぞれの場合における実際の周波数範囲は、例えば、電極のタイプ、電極の表面積、膜厚さ、膜の透磁率、および同様の特性を含む、全体的設計に依存する。高周波回路コンポーネントとセンサー膜との間、さらには低周波回路コンポーネントと例えば電極を含むファラデープロセスとの間の一般的対応関係に関しては図15Bも参照。

40

【0126】

EISは、センサーが単一作用電極を備えるセンサーシステム、さらにセンサーが複数の(冗長)作用電極を備えるセンサーシステムにおいて使用され得る。一実施形態において、EISは、センサーの寿命(または老化)に関する貴重な情報を提供する。特に、異なる周波数において、インピーダンスの大きさおよび位相角は変化する。図17からわかるように、セ

50

ンサーインピーダンス--特に、 R_p と R_s との和--は、センサー寿命、さらには、センサーの動作状態を反映する。したがって、新しいセンサーは、通常、図17の異なるプロットからわかるように、使用済みセンサーに比べて高いインピーダンスを有する。この方法で、 R_p と R_s の和のX値を考慮することによって、閾値を使用してセンサーの寿命がセンサーの指定動作寿命を超えたときにそのことを判定することができる。図17～図21に示され、以下で説明されている実例に関して、変曲点における実インピーダンスの値(すなわち、 R_p+R_s)が、センサーの老化、状態、安定化、および水和を判定するために使用されるが、代替的实施形態では、実インピーダンスに加えて、またはその代わりに、例えば、虚インピーダンス、位相角、ナイキスト勾配などの他のEISベースのパラメータを使用することができることに留意されたい。

10

【0127】

図17は、センサーの耐用期間にわたるナイキストプロットの一例を示している。矢印で示されている点は、周波数帯上の掃引のそれぞれに対する各変曲点である。例えば、初期化前(時刻 $t=0$ において)、 R_s+R_p は、8.5kオームより高く、初期化後(時刻 $t=0.5$ 時間)、 R_s+R_p の値は、8kオーム以下に低下した。次の6日間にわたって、 R_s+R_p は減少し続け、指定されたセンサー寿命の終わりに、 R_s+R_p は6.5kオームより低い値に下がった。このような例に基づき、閾値は、 R_s+R_p 値がセンサーの指定された動作寿命の終わりをいつ示すかを指定するように設定することができる。したがって、EIS技術を使用することで、センサーが指定された動作寿命を超えて再利用されることを許す抜け穴を閉じることができる。言い換えると、センサーがその指定された寿命に達した後に患者がセンサーの接続を切断し、その後再び再接続することによってセンサーを再利用しようとした場合に、EISは、異常に低いインピーダンスを測定し、それによって、システムがセンサーを拒絶し、患者に新しいセンサーを使用するよう求めることが可能になる。

20

【0128】

それに加えて、EISは、センサーのインピーダンスがセンサーが摩耗しすぎて正常に動作できないことを示す低インピーダンス閾値レベル以下に下がったときにそのことを検出することによってセンサー故障を検出することを可能にし得る。次いで、システムは、指定された動作寿命の前にセンサーを終了することができる。以下でさらに詳しく調べるが、センサーインピーダンスも、他のセンサー故障(モード)を検出するために使用することができる。例えば、また、さまざまな理由からセンサーが低電流状態(すなわち、センサー故障)に入ったときに、センサーインピーダンスは特定の高インピーダンス閾値を超えて高くなり得る。例えばタンパク質もしくはポリペプチドファウリング、マクロファーゼ附着、または他の要因によりインピーダンスがセンサー動作時に異常に高くなる場合に、システムは、指定されたセンサー動作寿命の前にセンサーを終了することもできる。

30

【0129】

図18は、センサー安定化のときに、またセンサーの寿命を検出する際に、EIS技術をどのように応用できるかを示している。図18のロジックは、すでに説明されている水和手順およびセンサー初期化手順が完了した後に1800から始まる。言い換えると、センサーは、十分に水和されているとみなされており、第1の初期化手順がセンサーを初期化するために適用されている。初期化手順は、すでに詳細な説明で説明されているように電圧パルスの形態をとるのが好ましい。しかし、初期化手順に対して、異なる波形が使用され得る。例えば、正弦波が、パルスの代わりに使用され、これにより、センサーの湿潤または状態調節を加速することができる。それに加えて、波形の一部がセンサーの通常動作電圧より高い、すなわち、0.535ボルトであることが必要になることがある。

40

【0130】

ブロック1810において、EIS手順が適用され、インピーダンスが、第1の高閾値と第1の低閾値の両方と比較される。第1の高および第1の低閾値の一例は、それぞれ、7kオームおよび8.5kオームであるが、これらの値は、必要に応じてより高くまたはより低く設定することができる。インピーダンス、例えば、 R_p+R_s が第1の高閾値より高い場合、センサーは、ブロック1820で追加の初期化手順(例えば、1つまたは複数の追加のパルスの印加)を受

50

ける。理想的には、センサーを初期化するために適用される全初期化手順の数は、センサーの電池寿命とセンサーを安定化するために要する総時間数の両方に対する影響を制限するように最適化される。したがって、EISを適用することによって、最初に実行する初期化を少なくすることができ、また初期化回数を徐々に増やしていったセンサーをすぐに使えるように初期化のちょうど正しい回数を求めることができる。同様に、代替的实施形態では、EISを水和手順に適用して、図13～図14で説明されているように水和プロセスを補助するのに必要な初期化の回数を最小にすることができる。

【0131】

他方、インピーダンス、例えば、 R_p+R_s が第1の低閾値以下である場合、センサーは、ブロック1860で故障していると判定され、即座に終了させられる。センサーを交換し、水和プロセスを再開するようにメッセージが使用者に送られる。インピーダンスが高閾値と低閾値との間にある場合、センサーは、ブロック1830で通常動作を開始する。次いで、ロジックはブロック1840に進み、そこで、追加のEISを実行してセンサーの寿命をチェックする。始めてロジックがブロック1840に達すると、マイクロコントローラは、EISを実行して、センサーの寿命を計って、使用者が同じセンサーを抜き差しすることができるという抜け穴を閉じる。EIS手順の将来の繰り返しにおいてロジックがブロック1840に戻ると、マイクロプロセッサは、センサーの指定された寿命の間に固定された間隔でEISを実行する。好ましい一実施形態において、固定された間隔は、2時間毎に設定されるが、より長いまたはより短い周期を容易に使用することができる。

【0132】

ブロック1850で、インピーダンスを高および低閾値の第2のセットと比較する。そのような第2の高および低閾値の一例は、それぞれ、5.5kオームおよび8.5kオームであるものとしてよいが、これらの値は、必要に応じてより高くまたはより低く設定することができる。インピーダンス値が第2の高および低閾値の範囲内に留まっている限り、ロジックはブロック1830に進み、そこで、センサーは指定されたセンサー寿命、例えば、5日に達するまで正常に動作している。もちろん、ブロック1840に関して説明されているように、EISは、指定されたセンサー寿命全体を通してスケジュールされた定期的間隔で実行される。しかし、EISが実行された後に、ブロック1850でインピーダンスが第2のより低い閾値以下に下がるか、または第2のより高い閾値以上に上昇したと判定された場合、センサーはブロック1860で終了する。さらなる代替的实施形態において、故障しているセンサーの測定値について二次的チェックを実行することができる。例えば、EISが、インピーダンスが第2の高および低閾値の範囲外となっていることを示した場合、ロジックは、第2のEISを実行して、閾値の第2のセットの条件が実際には満たされていないことを確認してから(または第1のEISが正しく実行されたことを確認してから)ブロック1860でセンサーの終わりを判定することができる。

【0133】

図19は、上記の説明に基づいており、診断EIS手順を実行するために可能なスケジュールを詳しく示している。それぞれの診断EIS手順は、オプションであり、必要とみなされたときに、診断EIS手順をスケジュールしないか、または1つまたは複数の診断EIS手順の任意の組み合わせを有することが可能である。図19のスケジュールは、点1900におけるセンサー挿入から始まる。センサー挿入の後に、センサーは、水和期間1910に入る。この水和期間は重要であるが、それは、十分に水和されていないセンサーは、すでに説明されているように、使用者に不正な読取り値を与える可能性があるからである。点1920における第1のオプションの診断EIS手順は、この水和期間1910でスケジュールされ、センサーが十分に水和されることを確実にする。第1の診断EIS手順1920は、センサーインピーダンス値を測定して、センサーが十分に水和されているかどうかを判定する。第1の診断EIS手順1920が、十分な水和を示す、インピーダンスが設定された高および低閾値の範囲内にあると判定した場合、センサーコントローラは、点1930においてセンサーの電源オンを許す。逆に、第1の診断EIS手順1920が、不十分な水和を示す、インピーダンスが設定された高および低閾値の範囲外にあると判定した場合、センサー水和期間1910は延長され得る。延長さ

れた水和の後に、センサーの電極間で特定の静電容量に達した後、このことはセンサーが十分に水和されていることを意味し、点1930で電源オンを行うことができる。

【0134】

第2のオプションの診断EIS手順1940は、点1930でセンサーが電源オンになってから点1950でセンサー初期化が開始する前までにスケジュールされる。ここでスケジュールされると、第2の診断EIS手順1940は、センサーが1950で初期化の開始前に再利用されているかどうかを検出することができる。センサーが再利用されているかどうかを判定するテストについては、図18の説明で詳述された。しかし、図18に関する前の説明とは異なり、初期化が完了した後に老化テストが実行される場合に、老化テストが図19に初期化前に実行されるものとして示されている。図19で説明されているEIS手順の時刻表は、本出願の全体的な教示に影響を及ぼすことなく組み直すことができること、またステップのいくつかの順序を入れ替えることができることを理解することは重要である。すでに説明されているように、第2の診断EIS手順1940は、センサーのインピーダンス値を決定し、次いでそれを設定されている高および低閾値と比較することによって再利用されるセンサーを検出する。インピーダンスが設定されている閾値を外れている場合、センサーが再利用されていることを示しており、したがってセンサーは拒絶され、使用者に新しいセンサーと交換するように求めることができる。これにより、古いセンサーを再利用したことで発生するおそれのある合併症が防止される。逆に、インピーダンスが設定された閾値の範囲内にある場合、センサー初期化1950は、新しいセンサーが使用されている確信の下で開始することができる。

【0135】

第3のオプションの診断EIS手順1960は、点1950で初期化が開始した後にスケジュールされる。第3の診断EIS手順1960は、センサーのインピーダンス値をテストして、センサーが完全に初期化されているかどうかを判定する。第3の診断EIS手順1960は、センサーが完全に初期化されるのに必要な最短時間で実行されるべきである。このときに実行されると、センサーの寿命は、完全に初期化されたセンサーが未使用である時間を制限することによって最大化され、初期化過剰は、初期化が行われすぎる前にセンサーの完全な初期化を確認することによって回避される。初期化過剰を防止することは、初期化過剰の結果、電流が抑制されて不正確な読取り値を生じる可能性があるため重要である。しかし、初期化不足もまた問題であり、したがって、第3の診断EIS手順1960が、センサーが初期化不足であることを示している場合、センサーを完全に初期化するために点1970におけるオプションの初期化が実行され得る。初期化不足は、過剰な電流が生じる結果、実際のグルコース濃度に関係しなくなるため不都合である。初期化不足および初期化過剰は危険であるため、第3の診断EIS手順は、使用されるときにセンサーが正常に機能していることを確認する上で重要な役割を果たす。

【0136】

それに加えて、オプションの定期的診断EIS手順1980は、センサーが完全に初期化された後の時間についてスケジュールされ得る。EIS手順1980は、任意の設定された間隔でスケジュールすることができる。以下でさらに詳しく説明されるように、EIS手順1980は、異常な電流または異常な対向電極電圧などの他のセンサー信号によってもトリガーされる。それに加えて、EIS手順1980を望みに応じて減らしてまたは増やしてスケジュールすることができる。好ましい実施形態では、水和プロセス、センサー寿命チェック、初期化プロセス、または定期的診断テストで使用されるEIS手順は、同じ手順である。いくつかの代替的实施形態では、EIS手順は、特定のインピーダンス範囲に注目する必要があるかどうかに応じてさまざまなEIS手順に対して短縮または延長することができる(すなわち、チェックされる周波数範囲を減らしたり増やしたりする)。定期的診断EIS手順1980は、インピーダンス値を監視して、センサーが最適なレベルで動作し続けているかどうかを確認する。

【0137】

センサーは、汚染化学種、センサー寿命、または汚染化学種とセンサー寿命との組み合

10

20

30

40

50

わせによりセンサー電流が低下した場合には最適なレベルで動作し得ない。特定の長さを超えて老化したセンサーは、もはや有用ではないが、汚染化学種によって損なわれたセンサーは場合によっては修復可能である。汚染化学種は、電極の表面積または検体および反応副産物の拡散経路を縮小する可能性があり、それによって、センサー電流が低下する。これらの汚染化学種が帯電し、特定の電圧の下で電極または膜表面に徐々に集まる。以前であれば、汚染化学種はセンサーの有用性を損なうであろう。現在では、定期的診断EIS手順1980が、汚染化学種の存在を示すインピーダンス値を検出した場合に、是正措置を講じることができる。是正措置がいつ講じられるかについては、図20に関して説明されている。したがって、定期的診断EIS手順1980は、極端に有用なものとなっているが、それは、場合によってはセンサー電流を通常レベルに回復し、センサーの寿命を延ばすことができるセンサー是正措置をトリガーし得るからである。センサー是正措置の2つの可能な実施形態が、図21Aおよび図21Bの説明において後述されている。

10

【0138】

それに加えて、スケジュールされた診断EIS手順1980は、いくつかの事象が切迫していると判定されたときに一時的に中断されるか、または再スケジュールされ得る。そのような事象は、例えば、センサーを較正するために患者がテストストリップメーターを使用して自分のBGレベルを測定するとき、較正エラー、および再度テストストリップメーターを使用して患者のBGレベルを測定する必要があることを患者に警告するとき、または高血糖もしくは低血糖警告が発行されたが受領確認されていないときを含む、患者側でセンサー読取り値をチェックすることを必要とする状況を含み得る。

20

【0139】

図20は、本発明の実施形態により診断EIS手順をセンサー是正措置と組み合わせる方法を示している。ブロック2000の診断手順は、図19で詳述されているように定期的診断EIS手順1980のどれかであってよい。この方法のロジックは、センサーのインピーダンス値を検出するために診断EIS手順がブロック2000で実行されたときに開始する。指摘されているように、特定の実施形態において、EIS手順は、DCバイアスと周波数が変化するAC電圧との組み合わせを印加し、EIS手順を実行することによって検出されるインピーダンスは、ナイキストプロット上にマッピングされ、ナイキストプロット内の変曲点は、分極抵抗と液抵抗との和を近似する(すなわち、実インピーダンス値)。ブロック2000の診断EIS手順がセンサーのインピーダンス値を検出した後、ロジックはブロック2010に移動する。

30

【0140】

ブロック2010で、インピーダンス値を設定された高および低閾値と比較してそれが正常であるかどうかを判定する。ブロック2010で、インピーダンスが高および低閾値の設定された境界内にある場合、正常なセンサー動作が、ブロック2020で再開され、図20のロジックは、別の診断EIS手順がスケジュールされる時まで終了する。逆に、ブロック2010で、インピーダンスが異常である(すなわち、高および低閾値の設定された境界外にある)場合、ブロック2030の是正措置がトリガーされる。センサー寿命期間中に許容可能である高および低閾値の一例は、それぞれ、5.5kオームおよび8.5kオームであるが、これらの値は、必要に応じてより高くまたはより低く設定することができる。

【0141】

40

ブロック2030の是正措置は、異常なインピーダンス値を引き起こした可能性のある、汚染化学種を除去するために実行される。好ましい実施形態では、是正措置は、作用電極と基準電極との間に逆電流または逆電圧を印加することによって実行される。是正措置の詳細は、図21に関してさらに詳しく説明される。ブロック2030で是正措置が実行された後、インピーダンス値はブロック2040で診断EIS手順によって再びテストされる。次いで、是正措置の成功は、ブロック2040の診断EIS手順からのインピーダンス値を設定された高または低閾値と比較したときにブロック2050で判定される。ブロック2010と同様に、インピーダンスが設定された閾値内にある場合、正常であるとみなされ、インピーダンスが設定された閾値を外れている場合、異常であるとみなされる。

【0142】

50

センサーのインピーダンス値がブロック2050で正常な値に回復されたと判定された場合、正常なセンサー動作がブロック2020で行われる。インピーダンスがまだ正常でなく、いずれかのセンサー寿命が異常なインピーダンスの原因であるか、または是正措置が汚染化学種を除去するのに成功しなかったことを示している場合、センサーは、ブロック2060で終了する。いくつかの代替的实施形態では、センサーを直ちに終了する代わりに、センサーが、使用者に待機し、設定された期間が経過した後にさらなる是正措置を実行することを最初に要求するセンサーメッセージを生成することができる。この代替的ステップは、インピーダンス値が最初の是正措置が実行された後に高および低閾値の境界の範囲内にあるという状況に近づいているかどうかを判定するために別のロジックと組み合わせることができる。例えば、センサーインピーダンス値に変化が見られない場合、センサーは終了することを決定することができる。しかし、最初の是正措置の後にセンサーインピーダンス値がプリセットされた境界に近づいていて、それでもまだ、境界から外れている場合に、追加の是正措置を実行することが可能である。さらに別の代替的实施形態において、センサーは、指先採血のメーター測定を行ってセンサーが本当に故障しているかどうかを確認することによってセンサーを校正するように使用者に要求するメッセージを生成することができる。上記の実施形態はすべて、正確な読取り値を出力する故障センサーを使用者が使用することを防ぐように働く。

【0143】

図21Aは、すでに述べたセンサー是正措置の一例を示しており、汚染化学種によって形成される閉塞は、作用電極と基準電極との間のセンサーに印加される電圧を逆にすることによって除去される。逆にされたDC電圧は、帯電した汚染化学種を電極または膜表面から持ち上げて、拡散経路から不要物を除去する。不要物が除去された経路により、センサーの電流は正常レベルに復帰し、センサーは正確な読取り値を与えることができる。したがって、この是正措置は、他の何らかの形で有効なセンサーの交換に付随する時間と費用の負担を使用者から取り除く。

【0144】

図21Bは、作用電極と基準電極との間に印加される逆にされたDC電圧がAC電圧と結合される代替的センサー是正措置を示している。AC電圧を加えることによって、表層に強く吸着されているいくつかの化学種は、AC電圧がその力を電極からさらに遠くまで及ぼし、センサーのすべての層を貫通することができるので除去され得る。AC電圧は、任意の数の異なる波形をとり得る。使用することが可能な波形のいくつかの例として、方形波、三角波、正弦波、またはパルスが挙げられる。前の実施形態と同様に、汚染化学種が除去された後、センサーは、正常な動作に戻り、センサーの寿命と精度の両方が改善される。

【0145】

上記の例は、もっぱらセンサー診断における実インピーダンスデータの使用を示しているが、本発明の実施形態は、センサー診断手順における他のEISベースの、また実質的に検体独立の、パラメータ(実インピーダンスに加えて)の使用も対象としている。例えば、すでに述べているように、例えば、1kHzの実インピーダンスおよび1kHzの虚インピーダンスに対する値などの、(実質的に)グルコース独立のインピーダンスデータ、さらにはナイキスト勾配の分析から、水和し、データ収集に使用できるようになるまでの速さについてセンサーの効率に関する情報が得られる。さらに、例えば1kHzの実インピーダンスに対する値などの、(実質的に)グルコース独立のインピーダンスデータから、センサー膜表面上に存在し得る、グルコースがセンサー内を通過するのを一時的に妨げ、信号がディップすることを引き起こし得る、潜在的閉塞に関する情報が得られる。

【0146】

それに加えて、例えば、1kHz以上の周波数におけるより高い周波数の位相角および/または虚インピーダンスに対する値などの、(実質的に)グルコース独立のインピーダンスデータから、長時間の着用時のセンサー感度損失に関する情報が得られるが、この感度損失は潜在的に挿入部位の局部的酸欠によるものとしてよい。この点で、酸欠によって引き起こされる感度損失に対する基本的なメカニズムについて以下で説明することができる。局

10

20

30

40

50

部の酸素が欠乏すると、センサー出力(すなわち、 I_{sig} およびSG)は、グルコースではなく酸素に依存し、したがって、センサーはグルコースに対する感度を失う。0.1Hzの実インピーダンス、対向電極電圧(V_{cntr})、および I_{sig} におけるEIS誘導スパイクを含む、他のマーカーも、酸欠によって引き起こされる感度損失の検出に使用され得る。さらに、冗長センサーシステムにおいて、2つまたはそれ以上の作用電極の間の1kHzの実インピーダンス、1kHzの虚インピーダンス、および0.1Hzの実インピーダンスの相対的差を、バイオフィウリングによる感度損失の検出に使用することができる。

【0147】

EISベースのセンサー診断は、少なくとも3つの主要因、すなわち、潜在的センサー故障モードである(1)信号始動、(2)信号ディップ、および(3)感度損失のうちの1つまたは複数 10
 に関係するEISデータの考察および分析を伴う。著しいのは、パラメータが実質的に検体独立である場合に、そのような診断分析および手順で使用されるインピーダンス関係パラメータの大半が1つの周波数で、または周波数範囲内で調べることができるというここの発見により、患者の体内の検体のレベルとは無関係にセンサー診断手順を実行できることである。したがって、EISベースのセンサー診断は、例えば、検体に依存する I_{sig} の大きな変動によってトリガーされ得るが、そのようなセンサー診断手順において使用されるインピーダンス関係パラメータは、検体のレベルとはそれ自体実質的に無関係である。以下でさらに詳しく調べるが、グルコースがEISベースのパラメータの大きさ(または他の特性)に影響を及ぼすと見ることができるといえる状況の大半において、そのような効果は、通常、
 20
 例えば、IC内のソフトウェアを介して、測定値から取り除くことができるくらい十分に小さい--例えば、EISベースの測定とそれに対するグルコースの効果との間の差が少なくとも一桁である--効果であることもわかっている。

【0148】

定義により、「始動」は、挿入後の最初の数時間(例えば、 $t=0\sim 6$ 時間)の間のセンサー信号の完全性を指す。例えば、電流デバイスにおいて、挿入後の最初の2時間間の信号は、信頼できないものとみなされ、したがって、センサーグルコース値は、患者/使用者から隠される。センサーが水和に長時間を要する状況では、センサー信号は、挿入後数時間は低い。EISの使用により、センサーが挿入された後すぐに追加のインピーダンス情報が利用可能である(EIS手順を実行することによって)。この点で、全インピーダンスの式が、1kHzの実インピーダンスを使用して低始動検出の背後にある原理を説明するために使 30
 用され得る。比較的高い周波数--この場合、1kHz以上--では、虚インピーダンスは非常に小さく(生体内データで確認されるように)、全インピーダンスは

【0149】

【数3】

$$Z_t(\omega) = R_s + \frac{R_p}{1 + \omega^2 R_p^2 C_d^2}$$

【0150】

に減少する。

【0151】

センサー湿潤が徐々に完了すると、二重層容量(C_d)が増大する。その結果、全インピーダンスは、上記の式で示されているように、全インピーダンスは C_d (の平方)に反比例するので、減少する。これは、例えば、図16Bに示されている実インピーダンスの軸上の切片1600の形態で示される。重要なのは、1kHzの虚インピーダンスも、同じ目的に使用することができることであり、これは容量成分も含み、また容量成分に反比例する。

【0152】

低始動検出に対する別のマーカーは、ナイキスト勾配であり、これは、比較的低い周波数のインピーダンスだけに依存し、次いで、これは全インピーダンスのワールブルクインピーダンス成分に対応する(例えば、図15Bを参照)。図22は、正常に機能しているセンサ 50

ーに対するナイキストプロットを示しており、矢印Aは、 $t=0$ から始まる、時間の進行、すなわち、センサー着用時間を示す。したがって、比較的低い周波数でのEISは、センサー挿入のすぐ後($t=0$)に実行され、これは第1の(ナイキスト)勾配を有する第1の直線適合2200でプロットされる実および虚インピーダンスデータを生成する。 $t=0$ の後の時間間隔において、第1のナイキスト勾配より大きい第2の(ナイキスト)勾配を有する第2の直線適合2210を生成する第2の(より低い)周波数掃引が実行され、同様のことが続けられる。センサーの水和が進むにつれ、ナイキスト勾配は増大し、接点は減少し、直線2200、2210などで反映されるように、より急勾配になり、Y軸に近づく。低始動検出に関連して、臨床データは、典型的にはセンサーの挿入および初期化の後のナイキスト勾配の劇的な増大があり、その後特定のレベルに安定化することを示している。これに対する1つの説明は、センサーが徐々に湿潤するにつれ、化学種拡散率、さらには濃度が、劇的な変化を受けるとい

10

【0153】

図23Aにおいて、第1の作用電極WE1に対する $I_{sig}2230$ は、予想より低く(約10nA)始まり、第2の作用電極WE2に対する $I_{sig}2240$ に追いつくのにある程度の時間を要する。したがって、この特定の例では、WE1は、低始動を有するものとして指定される。EISデータは、この低始動を2つの仕方で反映する。第1に、図23Aに示されているように、WE1の1kHz(2235)の実インピーダンスは、WE2の1kHzの実インピーダンス2245よりかなり高い。第2に、WE2に対するナイキスト勾配(図23C)と比較したときに、WE1に対するナイキスト勾配(図23B)は、より低く始まり、より大きな切片2237を有し、安定化するのにさらに時間を要する。後で説明するように、これら2つのシグネチャ--1kHzの実インピーダンスとナイキスト勾配--を融合アルゴリズムにおける診断入力として使用して、融合信号を計算するときに2つの電極のうちのどちらがより大きな重みを有することができるかを決定することができる。それに加えて、これらのマーカーのうち的一方または両方を診断手順で使用して、センサーが全体として許容可能かどうか、または終了して交換すべきかどうかを判定することができる。

20

【0154】

定義により、信号(または I_{sig})ディップは、たいてい事実上一時的、例えば、数時間程度である、低センサー信号の場合を指す。そのような低信号は、例えば、センサー表面上の生物学的閉塞の何らかの形態によって、または挿入部位に印加される圧力(例えば、横になって寝ている間の)によって引き起こされ得る。この期間中、センサーデータは、信頼できないものとみなされるが信号は最終的に復元する。EISデータにおいて、このタイプの信号ディップ--患者の身体内の血糖の変化によって引き起こされるものとは反対に--は、図24に示されているように1kHzの実インピーダンスデータに反映される。

30

【0155】

特に、図24において、第1の作用電極WE1に対する $I_{sig}2250$ と第2の作用電極WE2に対する $I_{sig}2260$ の両方が、左端で約25nAから始まる(すなわち、6pmで)。時間が進むにつれ、両方の I_{sig} が変動するが、これはセンサーの付近のグルコース変動を反映する。最初の12時間かそこらの間(すなわち、午前6時ぐらいまで)、各1kHzの実インピーダンス2255、2265のように、両方の I_{sig} はかなり安定している。しかし、約12時間から18時間までの間--すなわち、午前6時から正午までの間--では、WE2に対する $I_{sig}2260$ は、ディップを開始し、次の数時間の間、午後9時ぐらいまで、下降の傾向を続ける。この期間中、WE1にする $I_{sig}2250$ は、ある程度のディッピングも示すが、 $I_{sig}2250$ は、WE2に対する $I_{sig}2260$ に比べてかなり安定しており、またディップは相当小さい。WE1およびWE2に対する I_{sig} の挙動も、各1kHzの実インピーダンスデータに反映される。したがって、図24に示されているように、上記の期間中に、WE1に対する1kHzの実インピーダンス(2255)はかなり安定を保つが、WE2に対する1kHzの実インピーダンス(2265)では顕著な増加がある。

40

【0156】

定義により、感度損失は、センサー信号(I_{sig})が長い期間では低くなり応答しなくなる、通常は復元可能でない場合を指す。感度損失は、さまざまな理由で発生し得る。例えば

50

、電極被毒は、作用電極の活性表面積を大幅に減らし、それによって、電流の振幅をひどく制限する。感度損失は、挿入部位における、低酸素、または酸欠によっても生じ得る。それに加えて、感度損失は、センサー膜を通るグルコースおよび酸素の両方の通過を制限するいくつかの形態の極端な表面閉塞(すなわち、生物学的または他の要因によって引き起こされるより永続的な形態の信号ディップ)によって生じる可能性があり、それによって、電極内に電流を発生する化学反応の数/頻度を減らし、最終的に、センサー信号(I_{sig})を低下させる。上で述べた感度損失のさまざまな原因は、短期的(7~10日間の着用)と長期的(6ヶ月間の着用)の両方のセンサーに当てはまることに留意されたい。

【0157】

EISデータにおいて、感度損失には、位相の絶対値(|位相|)と虚インピーダンスの絶対値(|虚インピーダンス|)の増大が比較的高い周波数範囲(例えば、それぞれ128Hz以上、および1kHz以上)で先行することが多い。図25Aは、センサー電流2500がグルコースにตอบสนองする--すなわち、 $I_{sig}2500$ がグルコースの変動に追従する--が、例えば1kHzの実インピーダンス2510、1kHzの虚インピーダンス2530、および約128Hz以上の周波数に対する位相(2520)などの、関連するすべてのインピーダンス出力は、定常状態にあり、実質的にグルコース独立である、正常に機能しているグルコースセンサーの一例を示している。

【0158】

特に、図25Aの上のグラフは、最初の数時間後に、1kHzの実インピーダンス2510が約5kオームでかなりの定常状態を保つ(1kHzの虚インピーダンス2530は約-400オームでかなりの定常状態を保つ)ことを示している。言い換えると、1kHzでは、実インピーダンスデータ2150および虚インピーダンスデータ2530は、実質的にグルコース独立であり、これらは、分析対象の特定のセンサーのヘルス、状態、および最終的に、信頼性に対するシグネチャ、または独立したインジケータとして使用され得る。しかし、すでに述べたように、異なるインピーダンス関係パラメータは、異なる周波数範囲においてグルコース独立性を示すものとしてよく、範囲は、それぞれの場合において、全体的センサー設計、例えば、電極のタイプ、電極の表面積、膜の厚さ、膜の透磁率などに依存し得る。

【0159】

したがって、図25Bの例--90%の短いチューブレス電極設計の場合--では、上のグラフは、ここでもまた、センサー電流2501が、グルコースにตอบสนองすること、および最初の数時間の後に、1kHzの実インピーダンス2511は約7.5kオームでかなりの定常状態を保つことを示している。図25Bの下のグラフは、0.1Hz(2518)と1kHz(2511)との間の周波数に対する実インピーダンスデータを示している。これからわかるように、0.1Hz(2518)における実インピーダンスデータは、まったくグルコース依存である。しかし、参照番号2516、2514、および2512で示されているように、実インピーダンスは、周波数が0.1Hzから1kHzまで高くなるにつれ、すなわち、インピーダンスデータを測定する際の周波数が1kHzに近ければ近いほど、ますますグルコース独立になる。

【0160】

図25Aを再び参照すると、真ん中のグラフは、比較的高い周波数における位相2520が、実質的にグルコース独立であることを示している。しかし、分析対象のセンサーに対するこのパラメータ(位相)に関連する「比較的高い周波数」は、128Hz以上の周波数を意味することに留意されたい。この点で、グラフは、128Hzから8kHzまでの範囲のすべての周波数に対する位相は、図示されている期間全体にわたって安定していることを示している。その一方で、図25Cの下のグラフを見ると、128Hz(以上)の位相2522は安定しているが、位相2524は次第に128Hzより低くなっていく周波数において変動する--すなわち、ますますグルコース依存になり、程度も変化する--ことがわかる。図25Cの例に対する電極設計は、図25Bで使用されているものと同じであること、および前者の上のグラフは、後者の上のグラフと同一であることに留意されたい。

【0161】

図26は、挿入部位における酸欠による感度損失の一例を示す図である。この場合、挿入部位は、4日目の直後(図26の暗色垂直線によって示されている)に酸欠になり、センサー

10

20

30

40

50

電流2600が低くなり、応答しなくなる。1kHzの実インピーダンス2610は安定したままであり、センサーに物理的閉塞が生じていないことを示している。しかし、各下向きの矢印によって示されているように、比較的高い周波数の位相2622および1kHzの虚インピーダンス2632の変化は、感度損失と呼応しており、このタイプの損失が挿入部位における酸欠によるものであることを示している。特に、図26は、より高い周波数(2620)における位相および1kHzの虚インピーダンス(2630)は、センサーが感度を失う前に--暗色垂直線で示されている--より負になり、センサー感度損失が続くと下に向かう傾向を続ける。したがって、上で指摘されているように、この感度損失に、比較的高い周波数範囲(例えば、それぞれ128Hz以上、および1kHz以上)における位相の絶対値(|位相|)と虚インピーダンスの絶対値(|虚インピーダンス|)の増大が先行するか、または感度損失は、この増大によって予測される。

10

【0162】

上で説明されているシグネチャは、生体外テストによって検証することができ、その一例は図27に示されている。図27は、センサーの生体外テストの結果を示しており、そこでは異なるグルコース濃度における酸欠がシミュレートされている。上のグラフでは、 I_{sig} は、グルコース濃度が100mg/dl(2710)から200mg/dl(2720)、300mg/dl(2730)、400mg/dl(2740)と上昇し、次いで200mg/dl(2750)まで下がって戻るときにグルコース濃度とともに変動している。下のグラフでは、比較的高い周波数における位相は、一般的に安定しており、それがグルコース独立であることを示している。しかし、例えば、0.1% O_2 などの非常に低い酸素濃度では、比較的高い周波数の位相は、丸で囲まれている領域と矢印2760、2770で示されているように、変動する。変動の大きさおよび/または方向(すなわち、正または負)は、さまざまな要因に依存することに留意されたい。例えば、グルコース濃度対酸素濃度の比が高ければ高いほど、位相の変動の大きさは高くなる。それに加えて、特定のセンサー設計、さらにはセンサーの寿命(すなわち、埋め込み後の時間で測定されるような)は、そのような変動に影響を及ぼす。したがって、例えば、センサーが古ければ古いほど、摂動の影響を受けやすい。

20

【0163】

図28A~図28Dは、冗長作用電極WE1およびWE2で酸欠によって引き起こされる感度損失の別の例を示している。図28Aに示されているように、1kHzの実インピーダンス2810は、センサー電流2800が変動し、最終的に応答しなくなるとしても定常状態にある。また、前のように、1kHzの虚インピーダンス2820の変化は、センサーの感度損失と呼応している。しかし、それに加えて、図28Bは、0.105Hzにおける実インピーダンスデータおよび虚インピーダンスデータ(それぞれ、2830および2840)を示している。後者は、「0.1Hzデータ」とより一般的に称され得るもので、0.1Hzにおける虚インピーダンスはかなりの定常状態にあるように見えるが、0.1Hzの実インピーダンス2830は、センサーが感度を失うにつれかなり増大することを示している。さらに、図28Cに示されているように、酸欠による感度損失があると、 $V_{c_{nt,r}}$ 2850は1.2ボルトにレールする。

30

【0164】

要するに、図は、酸欠によって引き起こされる感度損失が、より低い1kHzの虚インピーダンス(すなわち、後者はより負になる)、より高い0.105Hzの実インピーダンス(すなわち、後者はより正になる)、および $V_{c_{nt,r}}$ レールと結び付けられるという発見を示している。さらに、酸欠プロセスおよび $V_{c_{nt,r}}$ レールは、電気化学的回路内の静電容量成分の増大と結び付けられることが多い。後で説明する診断手順のいくつかにおいて、0.105Hzの実インピーダンスは、この比較的低い周波数の実インピーダンスデータが検体依存であり得るように見えるため、使用され得ないことに留意されたい。

40

【0165】

最後に、図28A~28Dの例に関連して、1kHz以上の周波数のインピーダンスの測定は、典型的には、 I_{sig} においてEIS誘導スパイクを引き起こすことに留意されたい。これは、図28Dに示されており、WE2に対する生の I_{sig} は、時間に関してプロットされている。スパイクが始まったときの I_{sig} の大幅な増大は、二重層容量充電による、非ファラデープロセス

50

である。したがって、酸欠によって引き起こされる感度損失も、上で説明されているように、より低い1kHzの虚インピーダンス、より高い0.105Hzの実インピーダンス、および $V_{c_{nr}}$ レールに加えて、より高いEIS誘導スパイクと結び付けられ得る。

【0166】

図29は、感度損失の別の例を示している。この場合は、図24と関連して上で説明されている I_{sig} ディップの極端なバージョンとして考えることができる。ここで、センサー電流2910は、挿入時から低いものとして観察され、挿入手順に問題があり、その結果電極閉塞が生じたことを示している。1kHzの実インピーダンス2920は、著しく高いが、比較的高い周波数の位相2930および1kHzの虚インピーダンス2940は、両方とも、図25Aに示されている正常に機能しているセンサーに対する同じパラメータ値と比較したときにより大きく負である値にシフトされている。比較的高い周波数の位相2930および1kHzの虚インピーダンス2940は、感度損失が酸欠によるものであり、次いで酸欠はセンサー表面の閉塞によって引き起こされた可能性があることを示している。

10

【0167】

図30A~図30Dは、別の冗長センサーシステムに対するデータを示しており、ここでは、2つまたはそれ以上の作用電極の間の1kHzの実インピーダンスと1kHzの虚インピーダンス、さらには0.1Hzの実インピーダンスの相対的差を、バイオフィアウリングによる感度損失の検出に使用することができる。この例では、WE1は、WE2に対するより高い1kHzの実インピーダンス3010、より低い1kHzの虚インピーダンス3020、および0.105Hzにおけるかなり高い実インピーダンス(3030)から明らかのように、WE2に比べて大きな感度損失を示している。しかし、それに加えて、この例では、 $V_{c_{nr}}$ 3050はレベルしない。さらに、図30Dに示されているように、生の I_{sig} データにおけるスパイクの高さは、時間が進行してもあまり変化しない。これは、バイオフィアウリングによる感度損失に関して、 $V_{c_{nr}}$ レールとスパイクの高さの増大とが相関していることを示している。それに加えて、生の I_{sig} データにおけるスパイクの高さは時間とともにあまり変化しないという事実は、回路の容量成分が時間とともに著しく変化することはなく、したがってバイオフィアウリングによる感度損失が回路の抵抗成分(すなわち、拡散)に関係することを示している。

20

【0168】

上で説明されているインピーダンス関係パラメータのうちのさまざまなものが、個別に、または組み合わせて、(1)EISベースのセンサー診断手順、および/または(2)より信頼性の高いセンサーグループコース値を生成するための融合アルゴリズムへの入力として使用され得る。前者に関して、図31は、EISベースのデータ--すなわち、インピーダンス関係パラメータ、または特性--が、センサーが正常に動作しているかどうか、または交換すべきかどうかをリアルタイムで判定するために診断手順でどのように使用できるかを示している。

30

【0169】

図31の流れ図に示されている診断手順は、分析対象の特定のセンサーに適切である限り、例えば、1時間毎、30分毎、10分毎、または他の任意の時間間隔--連続の間隔を含む--などの周期的間隔でのEISデータの収集に基づく。それぞれのそのような間隔において、周波数帯全体(すなわち、「完全掃引」)についてEISが実行されるか、または選択された周波数範囲、または単一周波数であっても、実行され得る。したがって、例えば、1時間毎のデータ収集方式では、EISは、 μ HzからMHzの範囲内の周波数で実行されるか、または上で説明されているように、例えば、約0.1Hzから約8kHzなどの、周波数のより狭い範囲で実行され得る。本発明の実施形態では、EISデータ収集は、完全掃引とより狭い範囲のスペクトルとで交互に、または他の方式に従って実装され得る。

40

【0170】

EIS実装の時間周波数およびデータ収集は、さまざまな要因によって決定され得る。例えば、EISのそれぞれの実装では、特定の量の電力を消費し、この電力は、典型的にはセンサーの電池、すなわち、後で説明されるASICを含む、センサー電子機器を動作させる電池によって供給される。したがって、電池容量は、残りのセンサー寿命とともに、EISが

50

動作する回数、さらにはそのような動作毎にサンプリングされた周波数の幅を決定するのに役立つ。それに加えて、本発明の実施形態では、特定の周波数でのEISパラメータ(例えば、1kHzでの実インピーダンス)は、第1のスケジュール(例えば、数秒に1回、または数分に1回)に基づき監視されるが、他のパラメータ、および/または他の周波数における同じパラメータは、第2のスケジュール(例えば、頻度を減らして)に基づき監視され得る状況を企図している。これらの状況において、診断手順を特定のセンサーおよび要件に合わせて手直しし、これにより、電池電力を温存し、不要な、および/または冗長なEISデータ収集を回避することができる。

【0171】

本発明の実施形態において、図31に示されているような診断手順は、センサーのリアルタイム監視を実行するために実装された一連の個別の「テスト」を伴うことに留意されたい。複数のテスト、またはマーカ--「マルチマーカ」とも称される--は、EISが動作する毎に(すなわち、EIS手順が実行される毎に)、例えば、センサーが故障しているか、または故障しつつあるかを含む、センサーの状態もしくは品質を検出するために使用することができる、複数のインピーダンススペースのパラメータ、または特性に関するデータが収集され得るので実装される。センサー診断を実行する際に、故障を示すことができる診断テストがあり得るが、他の診断は、故障がないことを示し得る。したがって、複数のインピーダンス関係パラメータが利用可能であること、およびマルチテスト手順の実装は、これらの複数のテストのうちいくつかは他のテストのうちいくつかに対する妥当性チェックとして働き得るので、有益である。したがって、マルチマーカ手順を使用するリアルタイム監視は、ある程度の組み込み冗長性を含み得る。

【0172】

上記を念頭に置き、図31に示されている診断手順のロジックは、EISデータを入力として供給するために、センサーが挿入され/埋め込まれ、EIS実行が行われた後に、3100から始まる。3100において、EISデータを入力として使用することにより、最初に、センサーがまだ適所にあるかどうか判定される。そのため、 $|Z|$ 勾配が、テストされる周波数帯域(または範囲)にわたって一定であることが判明し、および/または位相角が約 -90° である場合に、センサーがもはや適所ないと判定され、例えば、患者/使用者に、センサー引き出しが生じていることを示す警告が送信される。センサーの引き出しを検出するための本明細書で説明されている特定のパラメータ(および各値)は、センサーが身体から外に出され、膜がもはや水和されなくなると、インピーダンススペクトル応答がちょうどキャパシタのように見えるという発見に基づく。

【0173】

センサーがまだ適所にあると判定された場合、ロジックはステップ3110に進み、センサーが適切に初期化されているかどうかを判定する。図示されているように、「Init. Check」が、(i)1kHzで $|(Z_n - Z_1)/Z_1| > 30\%$ であるかどうかを、ただし式中、 Z_1 は最初に測定された実インピーダンスであり、 Z_n は上で説明されているように次の間隔における測定されたインピーダンスであるとして、また(2)位相角が0.1Hzで 10° より大きいかどうかを、判定することによって実行される。これらの質問のいずれか1つに対する答えが「yes」である場合、テストは満足のいくものである、すなわち、テスト1は不合格でない。そうでない場合、テスト1は、不合格としてマークされる。

【0174】

ステップ3120で、テスト2は、位相角 -45° で、2つの連続するEIS動作の間の周波数の差($f_2 - f_1$)は、10Hzより大きい。ここでもまた、「No」の答えは、不合格としてマークされ、そうでない場合、テスト2は、合格している。

【0175】

ステップ3130におけるテスト3は、水和テストである。ここで、電流インピーダンス Z_n が1kHzにおける初期化後インピーダンス Z_{p_i} より小さいかどうかの問い合わせがある。もしそうであれば、このテストは合格であり、そうでなければ、テスト3は、不合格としてマークされる。ステップ3140におけるテスト4も水和テストであるが、このときにはより

低い周波数である。したがって、このテストでは、初期化後のセンサーの動作時に Z_n が0.1Hzで300kオームより小さいかどうかを尋ねる。ここでもまた、「No」の答えは、センサーがテスト4に失敗したことを示す。

【0176】

ステップ3150において、テスト5は、低周波ナイキスト勾配が、0.1Hzから1Hzまで全体的に増大しているかどうかを問い合わせる。すでに説明されているように、正常に動作しているセンサーの場合、比較的低い周波数のナイキスト勾配は時間の経過とともに増大してゆくべきである。したがって、このテストは、問い合わせに対する答えが「yes」であれば合格であり、そうでなければ、テストは不合格としてマークされる。

【0177】

ステップ3160は、診断手順のこの実施形態に対する最後のテストである。ここで、問い合わせは、実インピーダンスが全体的に減少しているかどうかというものである。ここでもまた、すでに説明されたように、正常に動作しているセンサーでは、時間が経過するにつれ、実インピーダンスは減少してゆくべきであることが期待される。したがって、ここでの「Yes」の答えは、センサーが正常に動作していることを意味し、そうでなければ、センサーはテスト6に不合格である。

【0178】

6つのテストすべてが実行された後、センサーが正常に動作しているかどうか、または故障しているかどうかに関する決定が3170で下される。この実施形態では、センサーは、6つのテストのうち少なくとも3つに合格した場合に正常に動作している(3172)と判定される。言い換えると、故障している(3174)と判定されるためには、センサーは、6つのテストのうち少なくとも4つで不合格になっていなければならない。いくつかの代替的实施形態では、センサー故障に対して正常な動作を評価するために異なるルールが使用され得る。それに加えて、本発明の実施形態では、テストのそれぞれに重みを付けることができ、センサー動作全体を判定する際に(正常対故障)、割り当てられた重みは、例えば、そのテストの重要性、またはそのテストについて問い合わせられる特定のパラメータの重要性を反映する。例えば、1つのテストに別のテストの2倍の重み、ただし、第3のテストの重みの半分の重みを付ける、などとすることができる。

【0179】

他の代替的实施形態では、それぞれのテストについて異なる数のテストおよび/またはEISベースのパラメータの異なるセットが使用され得る。図32Aおよび図32Bは、7つのテストを含むリアルタイム監視の診断手順の一例を示している。図32Aを参照すると、ロジックは、センサーが挿入され/埋め込まれ、EIS手順が実行された後に、3200から始まり、EISデータを入力として供給することがわかる。3200において、EISデータを入力として使用することにより、最初に、センサーがまだ適所にあるかどうか判定される。そのため、 $|Z|$ 勾配が、テストされる周波数帯域(または範囲)にわたって一定であることが判明し、および/または位相角が約 -90° である場合に、センサーがもはや適所ないと判定され、例えば、患者/使用者に、センサー引き出しが生じていることを示す警告が送信される。その一方で、センサーが、適所にあると判定された場合、ロジックは、診断チェックの開始(3202)に進む。

【0180】

3205において、テスト1は、瞬時テスト1で後の測定 Z_n を最初の測定から2時間してから行うよう指定することを除き、図31に関連して上で説明されている診断手順のテスト1と類似している。したがって、この例では、 $Z_n=Z_{2hr}$ である。さらに具体的には、テスト1で、(センサー埋め込みと)初期化から2時間後の実インピーダンスを初期化前値と比較する。同様に、テスト1の第2の部分では、初期化から2時間後の位相と初期化前位相との間の差が、0.1Hzで 10° より大きいかどうかを尋ねる。前のように、問い合わせのいずれか1つへの答えが肯定的であれば、センサーは正常に水和されて初期化されていると判定され、テスト1は合格し、そうでなければ、センサーはこのテストで不合格となっている。瞬時テストで初期化から2時間後にインピーダンスおよび位相の変化を問い合わせるとしても

10

20

30

40

50

、2つの連続するEISの実行の間の時間間隔は、例えば、センサー設計、電極冗長性のレベル、診断手順が冗長テストを含む程度、電池電力などを含む、さまざまな要因に応じて短くも長くもなり得ることに留意されたい。

【0181】

3210に進むと、ロジックは、次に、感度損失チェックを、2時間の間隔(n+2)の後に、1kHzにおけるインピーダンスの大きさのパーセンテージの変化、さらには I_{sig} の変化が、30%より大きいかどうかを問い合わせることによって実行する。両方の問い合わせに対する答えが「yes」である場合、センサーは感度を失っていると判定され、したがって、テスト2は、不合格と判定される。テスト2は、ここでは、30%の好ましいパーセンテージ差に基づいて示されているが、他の実施形態では、1kHzにおけるインピーダンスの大きさのパーセンテージ差および I_{sig} のパーセンテージ差は、このテストを実施することを目的として10%~50%の範囲内にあるものとしてよいことに留意されたい。

10

【0182】

テスト3(3220の)は、図31に例示されているアルゴリズムのテスト5に類似している。ここで、前のように、質問は、低周波ナイキスト勾配が、0.1Hzから1Hzまで全体的に増大しているかどうかである。もしそうであれば、このテストは合格であり、そうでなければ、テストは、不合格である。3220に示されているように、このテストは、センサーが故障しているとみなされるか、または少なくとも、さらなる診断テストをトリガーし得る限度となる、低周波ナイキスト勾配のパーセント変化に対して、閾値の設定、または許容可能な範囲の設定の影響も受けやすい。本発明の実施形態では、低周波ナイキスト勾配のパーセント変化に対するそのような閾値/許容可能な範囲は、約2%から約20%の範囲内に収まり得る。いくつかの好ましい実施形態において、閾値は、約5%とすることができる。

20

【0183】

ロジックは、次に、別の低周波テストである3230に進むが、このときは、位相およびインピーダンスの大きさを伴う。より具体的には、位相テストでは、0.1Hzの位相が時間の経過とともに連続的に増大するかどうかを問い合わせる。もしそうであれば、テストは不合格である。パラメータの傾向が監視されている他のテストと同様に、テスト4の低周波位相テストは、センサーが故障しているとみなされるか、または少なくとも、懸念を引き起こし得る限度となる、低周波位相のパーセント変化に対して、閾値の設定、または許容可能な範囲の設定の影響も受けやすい。本発明の実施形態では、低周波位相のパーセント変化に対するそのような閾値/許容可能な範囲は、約5%から約30%までの範囲内に収まり得る。いくつかの好ましい実施形態において、閾値は、約10%とすることができる。

30

【0184】

指摘されているように、テスト4は、低周波インピーダンスの大きさのテストも含み、そこでは、問い合わせは、0.1Hzにおけるインピーダンスの大きさが時間の経過とともに連続的に増大しているかどうかである。もしそうであれば、テストは不合格である。テスト4は、位相テストまたはインピーダンスの大きさのテストのいずれかに失敗した場合に「不合格」と考えられることに留意されたい。テスト4の低周波のインピーダンスの大きさのテストは、センサーが故障しているとみなされるか、または少なくとも、懸念を引き起こし得る限度となる、低周波のインピーダンスの大きさのパーセント変化に対して、閾値の設定、または許容可能な範囲の設定の影響も受けやすい。本発明の実施形態では、低周波のインピーダンスの大きさのパーセント変化に対するそのような閾値/許容可能な範囲は、約5%から約30%までの範囲内に収まり得る。いくつかの好ましい実施形態において、閾値は、約10%とすることができ、その場合、正常なセンサーのインピーダンスの大きさに対する範囲は、一般的に、約100Kオームから約200Kオームの間である。

40

【0185】

テスト5(3240における)は、テスト2の補助として考えられ得る別の感度損失チェックである。ここで、 I_{sig} のパーセンテージおよび1kHzにおけるインピーダンスの大きさのパーセンテージ変化の両方が30%を超える場合、センサーは感度損失から回復していると判定される。言い換えると、センサーは、感度損失が何らかの理由からテスト2によって検出

50

されなかったとしても、すでに何らかの感度損失を被っていると判定される。テスト2と同様に、テスト5は、30%の好ましいパーセンテージ差に基づいて示されているが、他の実施形態では、 I_{sig} のパーセンテージ差および1kHzにおけるインピーダンスの大きさのパーセンテージ差は、このテストを実施することを目的として10%~50%の範囲内にあるものとしてよい。

【0186】

3250に進むと、テスト6で、観察されたデータおよび特定のセンサー設計に基づき判定された特定の故障基準を用いてセンサー機能性テストを行う。特に、一実施形態では、センサーは、以下の3つの基準のうちの少なくとも2つが満たされている場合に、故障していると判定され、したがって、グルコースに応答する可能性がないと判定され得る。(1) I_{sig} は、10nA未満であり、(2)1kHzにおける虚インピーダンスは、-1500オーム未満であり、(3)1kHzにおける位相は、 -15° 未満である。したがって、テスト6は、(1)~(3)のうちどれか2つが満たされていない場合に合格したと判定される。他の実施形態では、このテストの I_{sig} 分岐は、 I_{sig} が約5nA未満から約20nAである場合に不合格であるものとしてよいことに留意されたい。同様に、第2の分岐は、1kHzにおける虚インピーダンスが約-1000オーム未満から約-2000オームである場合に不合格であるものとしてよい。最後に、位相分岐は、1kHzにおける位相が約 -10° 未満から約 -20° である場合に不合格であるものとしてよい。

【0187】

最後に、ステップ3260で、別の感度チェックを行い、その際に、パラメータは低周波数で評価される。したがって、テスト7では、0.1Hzにおいて、一方の、虚インピーダンスと $I_{sig}(n+2)$ との比と、他方の、比の前の値との差の大きさは比の前の値の大きさの30%より大きいかどうかを問い合わせる。もしそうであれば、テストは不合格であり、そうでなければ、テストは、合格である。ここで、テスト7は、30%の好ましいパーセンテージ差に基づいて示されているが、他の実施形態では、パーセンテージ差は、このテストを実施することを目的として10%~50%の範囲内に収まるものとしてよい。

【0188】

7つのテストすべてが実行された後、センサーが正常に動作しているかどうか、またはセンサーが故障している(もしくは故障しようとしている)ことを示す警告が送り出されるべきかどうかに関する決定が3270で下される。図示されているように、この実施形態では、センサーは、7つのテストのうち少なくとも4つに合格した場合に正常に動作している(3272)と判定される。言い換えると、故障している、または少なくとも懸念を引き起こす(3274)と判定されるためには、センサーは、7つのテストのうち少なくとも4つで不合格でなければならない。センサーが「不良」である(3274)と判定された場合、その影響に対する警告が、例えば、患者/使用者に送信され得る。すでに指摘されているように、代替的实施形態において、センサー故障/懸念に対して正常な動作を評価するために異なるルールが使用され得る。それに加えて、本発明の実施形態では、テストのそれぞれに重みを付けることができ、センサー動作全体を判定する際に(正常対故障)、割り当てられた重みは、例えば、そのテストの重要性、またはそのテストについて問い合わせられる特定のパラメータの重要性を反映する。

【0189】

すでに指摘されているように、本発明の実施形態では、上述のインピーダンス関係パラメータのうちさまざまなものが、個別に、または組み合わせで、より信頼性の高いセンサーグルコース値を生成するための1つまたは複数の融合アルゴリズムへの入力として使用され得る。特に、単一センサー(すなわち、単一作用電極)システムとは異なり、複数の検知電極では、2つまたはそれ以上の作用電極から得られる複数の信号を融合して単一のセンサーグルコース値を得ることができるので、より信頼性の高いグルコース読み出し値を出力することが知られている。そのような信号融合では、EISによって与えられる定量的入力を利用して、冗長作用電極から最も信頼性の高い出力センサーグルコース値を計算する。次の考察で冗長電極として第1の作用電極(WE1)および第2の作用電極(WE2)に関して

10

20

30

40

50

さまざまな融合アルゴリズムを説明することができるが、これは、例示するものであって、制限するものではなく、本明細書で説明されているアルゴリズムおよびそれらの基本原理は、2つより多い作用電極を有する冗長センサーシステムに適用可能であり、そのような冗長センサーシステムにおいて使用され得ることに留意されたい。

【0190】

図33Aおよび図33Bは、2つの代替的方法に対する最上位の流れ図を示しており、それぞれ融合アルゴリズムを含む。特に、図33Aは、電流(Isig)ベースの融合アルゴリズムを伴う流れ図であり、図33Bは、センサーグルコース(SG)融合を対象とする流れ図である。図を見るとわかるように、2つの方法の主な違いは、較正の時間である。したがって、図33Aは、Isig融合について、融合3540が完了してから較正3590が実行されることを示している。つまり、WE1からWEnへの冗長Isigは、単一のIsig3589に融合され、次いで、単一のセンサーグルコース値3598を出力するように較正される。その一方で、SG融合について、較正3435が、WE1からWEnへのそれぞれの個別のIsigについて完了し、作用電極のそれぞれに対する較正されたSG値(例えば、3436、3438)を出力する。したがって、SG融合アルゴリズムは、複数のIsigのそれぞれの独立した較正を行い、これは本発明の実施形態において好ましいものとしてよい。較正された後、複数の較正済みSG値は、単一のSG値3498に融合される。

10

【0191】

図33Aおよび33Bに示されている流れ図のそれぞれは、スパイクフィルター処理プロセス(3520、3420)を含むことに留意することが重要である。感度損失に関係する考察において上で説明されたように、1kHz以上の周波数のインピーダンスの測定では、典型的に、EIS誘導スパイクがIsig内に生じる。したがって、EIS手順がSG融合およびIsig融合の両方について電極WE1からWEnのそれぞれに対して実行された後、最初にIsig3410、3412などおよび3510、3512などをフィルター処理して、各フィルター処理済みIsig3422、3424などおよび3522、3524などを得ることが好ましい。次いで、フィルター処理済みIsigは、Isig融合において使用されるか、または最初に較正され、次いで、SG融合において使用されるが、これは以下で説明する。次の考察で明らかになるように、融合アルゴリズムは両方とも、さまざまな要因に基づく重みの計算および割り当てを伴う。

20

【0192】

図34は、SG融合に対する融合アルゴリズム3440の詳細を示している。本質的に、融合重みが決定される前にチェックする必要のある要因が4つある。第1に、完全性チェック3450は、正常なセンサー動作に対する指定された範囲内(例えば、所定の下方閾値および上方閾値)に、パラメータ(i)Isig、(ii)1kHzの実および虚インピーダンス、(iii)0.105Hzの実および虚インピーダンス、および(iv)ナイキスト勾配のそれぞれが収まっているかどうかを判定することを伴う。図示されているように、完全性チェック3450は、境界チェック3452およびノイズチェック3456を含み、これらのチェックのそれぞれについて、上述のパラメータは入力パラメータとして使用される。簡単のため、1つまたは複数の周波数における実および/または虚インピーダンスは、図33A~図35上に、単にインピーダンスの略記号「Imp」で表されていることに留意されたい。それに加えて、実および虚インピーダンスは両方とも、インピーダンスの大きさおよび位相(図33Aおよび図33B上に入力として示されてもいる)を使用して計算され得る。

30

40

【0193】

境界チェック3452およびノイズチェック3458のそれぞれからの出力は、冗長作用電極のそれぞれに対する各信頼度指数(RI)である。そのため、境界チェックからの出力は、例えば、RI_bound_We₁(3453)およびRI_bound_We₂(3454)を含む。同様に、ノイズチェックについては、その出力は、例えば、RI_noise_We₁(3457)およびRI_noise_We₂(3458)を含む。それぞれの作用電極に対する境界およびノイズの信頼度指数は、正常なセンサー動作に対する上述の範囲への適合に基づき計算される。したがって、どれかのパラメータが特定の電極に対する指定された範囲外にある場合、その特定の電極に対する信頼度指数は減少する。

50

【0194】

上述のパラメータに対する閾値、または範囲は、特定のセンサーおよび/または電極設計を含む、さまざまな要因に依存し得ることに留意されたい。それでもなお、好ましい一実施形態において、上述のパラメータのうちのいくつかに対する典型的な範囲は、例えば以下のとおりであってよい。1kHzの実インピーダンスに対する境界閾値=[$0.3e+4$ $2e+4$]、1kHzの虚インピーダンスに対する境界閾値=[$-2e+3,0$]、0.105Hzの実インピーダンスに対する境界閾値=[$2e+4$ $7e+4$]、0.105Hzの虚インピーダンスに対する境界閾値=[$-2e+5$ $-0.25e+5$]、およびナイキスト勾配に対する境界閾値=[2 5]。ノイズは、例えば、二次中心差分法を使用して計算することができ、この方法では、ノイズがそれぞれの変数バッファに対する中央値のあるパーセンテージ(例えば、30%)を超えた場合に、ノイズ限界から外

10

【0195】

第2に、センサーディップは、センサー電流(Isig)と1kHzの実インピーダンスとを使用して検出され得る。したがって、図34に示されているように、Isigおよび「Imp」は、ディップ検出3460の入力として使用される。ここで、第1のステップは、Isig間に発散があるかどうか、およびそのような発散が1kHzの実インピーダンスデータに反映されるかどうかを判定することである。これは、Isig類似度指数(RI_sim_isig12)3463と1kHzの実インピーダンス類似度指数(RI_sim_imp12)3464との間のマッピング3465を使用することによって実行され得る。このマッピングは重要であり、ディップが実でない場合に偽陽性を回避するのに役立つ。Isig発散が実である場合、アルゴリズム側でより高いIsigを有するセン

20

【0196】

本発明の実施形態によれば、2つの信号(例えば、2つのIsig、または2つの1kHzの実インピーダンスデータ点)の発散/収束は、以下のように計算することができる。

$$\text{diff_va1}=\text{abs}(\text{va1}-(\text{va1}+\text{va2})/2);$$

$$\text{diff_va2}=\text{abs}(\text{va2}-(\text{va1}+\text{va2})/2);$$

$$\text{RI_sim}=1-(\text{diff_va1}+\text{diff_va2})/(\text{mean}(\text{abs}(\text{va1}+\text{va2}))/4)$$

ただし式中、va1およびva2は2つの変数であり、RI_sim(類似度指数)は信号の収束または発散を測定する指数である。この実施形態では、RI_simは、0と1との間を境界としなければならない。したがって、上で計算されたRI_simが0未満である場合、これは0に設定され

30

【0197】

マッピング3465は、通常線形回帰(OLR)を使用することによって実行される。しかし、OLRではうまくいかない場合、ロバスト中央値勾配線形回帰(robust median slope linear regression)(RMSLR)が使用され得る。例えば、Isig類似度指数および1kHzの実インピーダンス指数では、(i)Isig類似度指数を1kHzの実インピーダンス類似度指数にマッピングする手順、(ii)1kHzの実インピーダンス類似度指数をIsig類似度指数にマッピングする手順の2つの手順が必要である。両方のマッピング手順で、res12とres21の2つの残余が生成される。ディップ信頼度指数3467、3468のそれぞれを以下のように計算することができる。

$$\text{RI_dip}=1-(\text{res12}+\text{res21})/(\text{RI_sim_isig}+\text{RI_sim_1K_real_impedance}).$$

40

【0198】

第3の要因は感度損失3470であり、これは、例えば、過去8時間以内の、1kHzの虚インピーダンスの傾向を使用して検出され得る。1つのセンサーの傾向が負に変わると、アルゴリズムは他のセンサーを利用する。両方のセンサーが感度を失った場合、単純平均を取る。傾向は、ノイズが多くなる傾向を有するが強いローパスフィルターを使用して1kHzの虚インピーダンスを平滑化することによって、また例えば過去8時間内の時間に関して相関係数または線形回帰を使用して相関係数が負であるか、または勾配が負であるかを判定することによって計算され得る。感度損失信頼度指数3473、3474のそれぞれに、1または0の二進値を割り当てる。

【0199】

50

we_1 、 we_2 、...、 we_n のそれぞれに対する全信頼感指数(RI)は、以下のように計算される

$$RI_{we_1} = RI_{dip_{we_1}} \times RI_{sensitivity_loss_{we_1}} \times RI_{bound_{we_1}} \times RI_{noise_{we_1}}$$

$$RI_{we_2} = RI_{dip_{we_2}} \times RI_{sensitivity_loss_{we_2}} \times RI_{bound_{we_2}} \times RI_{noise_{we_2}}$$

$$RI_{we_3} = RI_{dip_{we_3}} \times RI_{sensitivity_loss_{we_3}} \times RI_{bound_{we_3}} \times RI_{noise_{we_3}}$$

$$RI_{we_4} = RI_{dip_{we_4}} \times RI_{sensitivity_loss_{we_4}} \times RI_{bound_{we_4}} \times RI_{noise_{we_4}}$$

:

$$RI_{we_n} = RI_{dip_{we_n}} \times RI_{sensitivity_loss_{we_n}} \times RI_{bound_{we_n}} \times RI_{noise_{we_n}}$$

【 0 2 0 0 】

個別の作用電極の各信頼度指数を計算した後、電極のそれぞれに対する重みを以下のように計算することができる。

$$weight_{we_1} = RI_{we_1} / (RI_{we_1} + RI_{we_2} + RI_{we_3} + RI_{we_4} + \dots + RI_{we_n})$$

$$weight_{we_2} = RI_{we_2} / (RI_{we_1} + RI_{we_2} + RI_{we_3} + RI_{we_4} + \dots + RI_{we_n})$$

$$weight_{we_3} = RI_{we_3} / (RI_{we_1} + RI_{we_2} + RI_{we_3} + RI_{we_4} + \dots + RI_{we_n})$$

$$weight_{we_4} = RI_{we_4} / (RI_{we_1} + RI_{we_2} + RI_{we_3} + RI_{we_4} + \dots + RI_{we_n})$$

:

$$weight_{we_n} = RI_{we_n} / (RI_{we_1} + RI_{we_2} + RI_{we_3} + RI_{we_4} + \dots + RI_{we_n})$$

【 0 2 0 1 】

次いで、上記に基づき、融合されたSG3498が以下のように計算される。

$$SG = weight_{we_1} \times SG_{we_1} + weight_{we_2} \times SG_{we_2} + weight_{we_3} \times SG_{we_3} + weight_{we_4} \times SG_{we_4} + \dots + weight_{we_n} \times SG_{we_n}$$

【 0 2 0 2 】

最後の係数は、センサー融合の瞬時重み変化によって引き起こされるような、最終的なセンサー読み出し値中のアーチファクトに関係する。これは、ローパスフィルター3480を適用して、それぞれの電極に対するRIを平滑化するか、またはローパスフィルターを最終的SGに適用することによって回避され得る。前者が使用される場合、フィルター処理された信頼度指数--例えば、 RI_{we1} *および RI_{we2} *(3482、3484)--は、それぞれの電極に対する重みの計算、したがって融合されたSG3498の計算において使用される。

【 0 2 0 3 】

図35は、Isig融合に対する融合アルゴリズム3540の詳細を示している。図からわかるように、このアルゴリズムは、2つのことを除き、SG融合に対する図34に示されているものと実質的に類似している。第1に、すでに指摘されているように、Isig融合では、較正はプロセスの最終ステップをなし、単一の融合されたIsig3589が較正されて単一のセンサーグルコース値3598を生成する。図33Bも参照のこと。第2に、SG融合では複数の電極に対するSG値を使用して、最終的SG値3498を計算しているが、融合されたIsig値3589は、複数の電極に対するフィルター処理されたIsig(3522、3524など)を使用して計算される。

【 0 2 0 4 】

糖尿病に罹っていない母集団を伴う1つの閉ループ研究において、上述の融合アルゴリズムが1日目に、低始動問題が最も重大であり、したがってセンサーの精度および信頼性に実質的な影響を及ぼし得るときに、ならびに全体の期間(すなわち、センサーの7日間の寿命)にわたって平均絶対的相対的差異(MARD)のかなりの改善をもたらすことが判明した。この研究では、以下の3つの異なる方法を使用して高電流密度(公称)メッキによる88%の分散レイアウト設計に対するデータを評価した。(1)Medtronic MinimedのFerrari Algorithm 1.0(上で説明されているようなSG融合アルゴリズム)を使用する融合を介した1つのセンサーグルコース値(SG)の計算、(2)1kHzのEISデータを使用してより良好なISIG値を識別することによる1つのSGの計算(上で説明されているIsigアルゴリズムを通じて)、および(3)より高いISIG値を使用することによる(すなわち、EISを使用しない)1つのSGの計算。この研究に対するデータの詳細を以下に示す。

【 0 2 0 5 】

【表 1】

(1)高電流密度(公称)メッキによる88%分散レイアウトに対するFerrari 1.0 Algに基づく
SG

平均 ARD パーセンテージ								
日	1	2	3	4	5	6	7	合計
040-080	19.39	17.06		22.27	17.50	37.57	11.43	19.69
080-120	19.69	09.18	09.34	08.64	10.01	08.31	11.33	11.56
120-240	19.01	17.46	12.44	07.97	11.75	08.82	12.15	12.92
240-400		10.25	08.36	14.09	10.86	12.84	22.70	12.88
合計	19.52	11.71	10.14	09.30	10.83	09.49	11.89	12.28

10

平均絶対バイアス(sg-bg)								
日	1	2	3	4	5	6	7	合計
040-080	14.86	11.78		15.81	11.07	29.00	07.26	14.05
080-120	19.53	09.37	09.49	08.78	09.88	08.44	11.61	11.62
120-240	30.04	29.73	19.34	14.45	18.25	12.66	18.89	20.60
240-400		26.75	22.23	39.82	29.00	33.00	61.36	35.19
合計	21.62	15.20	12.79	13.21	12.04	10.84	15.04	14.79

20

平均符号付きバイアス(sg-bg)								
日	1	2	3	4	5	6	7	合計
040-080	12.15	09.78		15.81	11.07	29.00	07.26	13.01
080-120	-04.45	-04.92	-00.90	00.18	01.21	00.85	00.03	-01.44
120-240	-10.18	-27.00	-16.89	-02.91	-05.40	-01.24	-11.58	-10.71
240-400		11.25	02.23	-00.07	-27.00	-33.00	-61.36	-10.29
合計	-04.81	-09.77	-05.09	-00.23	-00.22	00.67	-04.98	-03.56

評価点								
日	1	2	3	4	5	6	7	合計
040-080	007	004	000	002	006	003	004	026
080-120	090	064	055	055	067	056	047	434
120-240	028	025	022	021	016	032	026	170
240-400	000	002	004	008	003	001	002	020
合計	125	095	081	086	092	092	079	650

30

【 0 2 0 6 】

【表 2】

(2)高電流密度(公称)メッキによる 88%分散レイアウトに対する 1kHz の EIS を使用する
より良好な ISIG に基づく SG

平均 ARD パーセンテージ								
日	1	2	3	4	5	6	7	合計
040-080	16.66	18.78		21.13	16.21	43.68	09.50	18.14
080-120	16.22	11.96	08.79	10.49	09.75	08.04	10.34	11.36
120-240	15.08	17.50	12.68	07.72	08.74	08.84	13.02	12.16
240-400		07.66	06.42	11.10	07.52	15.95	21.13	09.84
合計	15.96	13.70	09.92	09.95	09.96	09.40	11.31	11.83

10

平均絶対バイアス(sg-bg)								
日	1	2	3	4	5	6	7	合計
040-080	12.71	13.00		15.00	10.17	33.50	06.00	12.83
080-120	15.70	12.17	08.57	10.89	09.62	08.26	10.49	11.32
120-240	24.43	29.82	19.43	13.79	14.60	12.97	20.27	19.58
240-400		20.00	17.00	32.50	20.00	41.00	60.00	27.29
合計	17.72	17.20	12.56	13.55	10.95	11.21	14.12	14.20

20

平均符号付きバイアス(sg-bg)								
日	1	2	3	4	5	6	7	合計
040-080	08.71	13.00		15.00	10.17	33.50	06.00	11.67
080-120	-04.30	-08.62	-01.11	-03.64	02.52	00.40	-01.56	-02.52
120-240	-11.30	-29.64	-17.09	-08.74	-10.87	-07.23	-15.09	-14.05
240-400		20.00	00.50	09.50	-17.33	-41.00	-60.00	-03.18
合計	-05.30	-12.56	-06.20	-03.63	-00.10	-02.29	-06.35	-05.21

評価点								
日	1	2	3	4	5	6	7	合計
040-080	007	004	000	001	006	002	004	024
080-120	082	053	044	045	058	043	041	366
120-240	030	022	023	019	015	030	022	161
240-400	000	002	004	006	003	001	001	017
合計	119	081	071	071	082	076	068	568

30

【 0 2 0 7 】

【表 3】

(3)高電流密度(公称)メッキによる88%分散レイアウトに対するより高いISIGに基づくSG

平均 ARD パーセンテージ								
日	1	2	3	4	5	6	7	合計
040-080	17.24	19.13		21.13	17.31	43.68	10.38	18.79
080-120	17.69	11.77	09.36	10.70	10.19	08.34	10.68	11.86
120-240	16.80	17.63	13.04	07.38	09.04	08.52	13.25	12.50
240-400		07.47	06.02	10.85	07.52	15.95	21.13	09.63
合計	17.44	13.60	10.37	10.00	10.40	09.36	11.66	12.26

10

平均絶対バイアス(sg-bg)								
日	1	2	3	4	5	6	7	合計
040-080	13.14	13.25		15.00	11.00	33.50	06.50	13.29
080-120	17.23	11.98	09.22	11.02	10.08	08.59	10.86	11.85
120-240	27.40	30.09	19.75	13.26	14.93	12.45	20.65	20.09
240-400		19.50	16.00	32.00	20.00	41.00	60.00	26.82
合計	19.53	17.09	13.00	13.35	11.37	11.18	14.53	14.67

平均符号付きバイアス(sg-bg)								
日	1	2	3	4	5	6	7	合計
040-080	08.29	12.75		15.00	11.00	33.50	06.50	11.79
080-120	-04.72	-08.83	-02.35	-01.56	01.75	-00.18	-01.52	-02.70
120-240	-15.13	-29.73	-17.67	-08.42	-11.47	-07.03	-15.43	-14.86
240-400		19.50	01.50	06.33	-17.33	-41.00	-60.00	-04.12
合計	-06.57	-12.70	-07.11	-02.46	-00.63	-02.56	-06.47	-05.57

20

評価点								
日	1	2	3	4	5	6	7	合計
040-080	007	004	000	001	006	002	004	024
080-120	083	054	046	048	060	044	042	377
120-240	030	022	024	019	015	031	023	164
240-400	000	002	004	006	003	001	001	017
合計	120	082	074	074	084	078	070	582

30

【0208】

上記のデータにおいて、第1のアプローチを取った場合、1日目のMARD(%)は19.52%であり、全体的なMARDは12.28%であることがわかった。第2のアプローチでは、1日目のMARDは、15.96%であり、全体的なMARDは、11.83%であった。最後に、第3のアプローチでは、MARDは、1日目に17.44%であり、全体で12.26%であった。したがって、冗長電極を使用するこの設計では、1kHzのEIS(すなわち、第2の方法)を使用するより良好なISIGに基づくSGの計算で最大の利益が得られるように見える。特に、より低い1日目のMARDは、例えば、EISを使用するより良好な低始動検出に起因するものとしてよい。それに加えて、全体的なMARDのパーセンテージは、この研究のWE1およびWE2に対する13.5%の総平均MARDより1%以上低い。上述のアプローチでは、データ遷移は、例えば、図33A～図35に関連して上で説明されているようなローパスフィルター3480などを使用することによって遷移の重大さを最小にするフィルター処理方法によって処理できる。

40

【0209】

ここで、例えば低始動、感度損失、および信号ディップ事象を含むセンサー診断は、セ

50

ンサー設計、電極の数(すなわち、冗長性)、電極分布/構成などを含む、さまざまな要因に依存することを繰り返しておく。したがって、EISベースのパラメータが実質的にグルコース独立であるものとしてよい実際の周波数、または周波数範囲、したがって、上述の故障モードのうちの1つまたは複数に対する独立したマーカー、もしくは予測因子も、特定のセンサー設計に依存し得る。例えば、上で説明されているように、感度損失は、比較的高い--虚インピーダンスが実質的にグルコース独立である--周波数の虚インピーダンスを使用して予測され得ることが発見されているが、グルコース依存性のレベル、したがって、感度損失に対するマーカーとして虚インピーダンスを使用するための特定の周波数範囲は、実際のセンサー設計に応じて(高い方に、または低い方に)ずれる可能性がある。

【0210】

10

より具体的には、センサー設計が冗長作用電極の使用に向かうほど、後者はセンサーの全体的サイズを維持するために次第に小型化していかなければならない。そのため、電極のサイズは、特定の診断について問い合わせできる周波数に影響を及ぼす。この点で、本明細書で説明され、図33A~図35に示されている融合アルゴリズムは、例示的であるとみなされ、制限するものとしてみなされるべきでなく、それぞれのアルゴリズムは、分析対象のセンサーのタイプに基づき、最小量のグルコース依存性を示す周波数でEISベースのパラメータを使用するために必要に応じて修正され得ることに留意することが重要である。

【0211】

それに加えて、実験データから、ヒトの組織構造も異なる周波数におけるグルコース依存性に影響を及ぼし得ることが示されている。例えば、子供では、0.105Hzの実インピーダンスは、低始動検出に対する実質的にグルコース独立であるインジケータであることが判明している。これは、子供の組織構造の変化、例えば、ワールブルクインピーダンスの結果として生じると考えられ、これは抵抗成分に大きく関係している。干渉物質検出に関係する後の説明も参照のこと。

20

【0212】

本発明の実施形態は、センサー較正の最適化の際のEISの使用も対象とする。電流方法における背景により、その後の I_{sig} 値を較正するために使用され得る、 I_{sig} に対するBGのプロットの勾配を、

【0213】

30

【数4】

$$slope = \frac{\sum a\beta(isig - offset) bg}{\sum a\beta(isig - offset)^2}$$

【0214】

により計算する。

ただし式中、 a は、時定数の指数関数であり、 β は、血糖分散の関数であり、 $offset$ は、定数である。定常状態にあるセンサーでは、この方法はかなり正確な結果をもたらす。例えば図36に図示されているように、BGおよび I_{sig} は、かなり直線的な関係に従い、 $offset$ を定数に取ることができる。

40

【0215】

しかし、上述の直線関係は、例えば、センサーが遷移している期間などでは正しくない。図37に示されているように、 I_{sig} -BGの対1および2は、 I_{sig} とBGとの関係に関して対3および4と著しく異なることは明らかである。これらのタイプの状態に対して、定数 $offset$ を使用すると、不正確な結果を生じる傾向がある。

【0216】

この問題に対処するために、本発明の一実施形態は、EISベースの動的なオフセットを使用することを対象とし、センサー状態ベクトルを以下のように定義するためにEIS測定値が使用される。

50

$V=\{\text{real_imp_1K, img_imp_1K, Nyquist_slope, Nyquist_R_square}\}$

ただし式中、ベクトル内の要素のすべては、実質的にBG独立である。Nyquist_R_squareは、ナイキスト勾配を計算するために使用される線形回帰のR平方、すなわち、比較的低い周波数の実インピーダンスと虚インピーダンスとの間の相関係数の平方であり、低いR平方は、センサー性能に異常があることを示すことに留意されたい。それぞれのIsig-BG対について、状態ベクトルが割り当てられる。状態ベクトルの有意差が検出された--例えば、図37に示されている例に対して $|V_2-V_3|$ --場合、1および2と比較したときに3および4について異なるオフセット値が割り当てられる。したがって、この動的オフセットアプローチを使用することによって、IsigとBGとの間の直線関係を維持することが可能である。

【0217】

第2の実施形態では、EISベースのセグメント分割アプローチを較正に使用することができる。図37の例、およびベクトルVを使用することで、1および2のときのセンサー状態は、3および4のときのセンサー状態と著しく異なると判定され得る。したがって、較正バッファは、以下のように、2つのセグメントに分けることができる。

$\text{Isig_buffer1}=[\text{Isig1, Isig2}]; \text{BG_buffer1}=[\text{BG1, BG2}]$

$\text{Isig_buffer2}=[\text{Isig3, Isig3}]; \text{BG_buffer2}=[\text{BG3, BG3}]$

したがって、センサーが1および2のときに動作する場合、Isig_buffer1およびBG_buffer1は、較正に使用される。しかし、センサーが3および4のときに動作する場合、すなわち、遷移期間に、Isig_buffer2およびBG_buffer2が、較正に使用される。

【0218】

さらに別の実施形態では、勾配を調節するためにEISが使用される、EISベースの動的勾配アプローチが、較正の目的に使用され得る。図38Aは、この方法をセンサー精度を改善するためにどのように使用できるかの例を示している。この図では、データ点1~4は、離散的な血糖値である。図38Aからわかるように、データ点1と3との間にセンサーディップ3810があり、ディップは上で説明されているセンサー状態ベクトルVを使用して検出される。図38Aの参照番号3820で示されているように、ディップでは、勾配は上向きに調節され読取り不足を低減することができる。

【0219】

さらなる実施形態において、EIS診断を使用して、例えば、低始動事象、感度損失事象、および他の類似の状況にきわめて有用である、センサー較正のタイミングを決定することができる。知られているように、大半の電流方法では、プリセットされたスケジュール、例えば、日に4回などのスケジュールに基づく定期的較正を必要とする。しかし、EIS診断を使用する場合、較正は事象駆動となり、これらは、必要な回数だけ、最も生産的なときに、実行すればよい。ここでもまた、状態ベクトルVを使用して、センサー状態がいつ変化したかを判定し、実際に変更されている場合に較正を要求することができる。

【0220】

より具体的には、図示されている一例において、図38Bは、低始動検出を伴うEIS支援センサー較正の流れ図を示している。ナイキスト勾配、1kHzの実インピーダンス、および境界チェック3850を使用することで(例えば、図33A~図35の融合アルゴリズムに関連するEISベースのパラメータに対するすでに説明されている境界チェックおよび関連する閾値を参照)、信頼度指数3853は始動のために設定することができ、したがって、1kHzの実インピーダンス3851およびナイキスト勾配3852が、対応する上限より低いときに、 $\text{RI_startup}=1$ であり、センサーは較正できる状態にある。言い換えると、信頼度指数3853は、「高」(3854)であり、ロジックは、3860の較正に進むことができる。

【0221】

その一方で、1kHzの実インピーダンスおよびナイキスト勾配が対応する上限(または閾値)より高い場合に、 $\text{RI_startup}=0$ であり(すなわち、「低」であり)、センサーは較正できない状態にない(3856)、すなわち、低始動問題が存在している可能性がある。ここで、1kHzの実インピーダンスおよびナイキスト勾配の傾向を使用して、両方のパラメータがいつ範囲内に入るかを予測することができる(3870)。これが非常に短い時間(例えば、1時間未

10

20

30

40

50

満)しか要しないと推定される場合、アルゴリズムは、センサーの準備が整うまで、すなわち、上述のEISベースのパラメータが範囲内に収まる(3874)まで待機し、その時点でアルゴリズムは較正に進む。しかし、待機時間が比較的長い場合(3876)、センサーはすぐに較正され、次いで、勾配またはオフセットが1kHzの実インピーダンスおよびナイキスト勾配の傾向に応じて徐々に調節され得る(3880)。調節を実行することによって、低始動によって引き起こされる重大な読取り過剰または不足が回避され得ることに留意されたい。すでに指摘されているように、EISベースのパラメータおよび瞬時較正アルゴリズムで使用される関係情報は、実質的にグルコース独立である。

【0222】

図38Bに関連する上記の説明では、単一の作用電極、さらにはその作用電極の始動に対する信頼度指数の計算を示しているが、これは例示するためのものであり、制限するものではないことに留意されたい。したがって、2つまたはそれ以上の作用電極を備える冗長センサーでは、複数の(冗長)作用電極のそれぞれについて、境界チェックが実行され、始動信頼度指数が計算され得る。次いで、各信頼度指数に基づき、グルコース測定値を得るために続けることができる少なくとも1つの作用電極が識別され得る。言い換えると、単一の作用電極を有するセンサーでは、後者が低始動を示す場合、センサーの実際の使用(グルコースを測定するための)は、低始動期間が終了するまで遅延されなければならないことがある。この期間は、典型的には、1時間程度またはそれ以上であり得、明らかに不利である。対照的に、冗長センサーでは、本明細書で説明されている方法を利用することにより、適応型、または「スマート」、始動が可能であり、データ収集に進むことができる電極は、かなり短い時間で、例えば、数分程度で、識別され得る。次いで、これにより、MARDが小さくなるが、それは、低始動が一般的にMARDの約1/2%の増加をもたらすからである。

【0223】

さらに別の実施形態では、EISは、較正バッファの調節を補助することができる。既存の較正アルゴリズムでは、バッファサイズは、常に4、すなわち、4つのIsig-BG対であり、重みは、すでに指摘されているように、時定数の指数関数である、および血糖分散の関数であるに基づく。ここで、EISは、バッファのフラッシングのタイミング、バッファ重みの調節の仕方、および適切なバッファサイズを決定するのに役立つ。

【0224】

本発明の実施形態は、干渉物質検出のためのEISの使用も対象とする。特に、センサーが輸液カテーテル内に留置されるセンサーと薬液注入カテーテルとの組み合わせを備える輸液セットを用意することが望ましい。そのようなシステムでは、センサーに関する輸液カテーテルの物理的配置は、もっぱら注入される薬剤および/またはその不活性成分によって引き起こされる可能性のあるセンサー信号に対する潜在的影響(すなわち、干渉)により、いくらか問題になることがある。

【0225】

例えば、インスリンと併用される希釈剤は、防腐剤としてm-クレゾールを含む。生体外研究では、m-クレゾールは、インスリン(したがってm-クレゾール)がセンサーに近接近して注入されている場合にグルコースセンサーにマイナスの影響を及ぼすことがわかっている。したがって、センサーおよび輸液カテーテルが単一の針内に組み込まれるシステムは、センサー信号に対するm-クレゾールの効果を検出し、調節することができなければならない。m-クレゾールはセンサー信号に影響を及ぼすので、センサー信号それ自体と独立してこの干渉物質を検出する手段を有していることが好ましい。

【0226】

実験から、センサー信号に対するm-クレゾールの影響は一時的であり、したがって可逆であることが示された。それでもなお、インスリン注入位置がセンサーに近すぎる場合、m-クレゾールは、電極に対して「毒作用」を及ぼす傾向があり、後者はもはや、インスリン(およびm-クレゾール)が患者の組織内に吸収されるまでグルコースを検出することができない。この点で、典型的には、インスリン注入の開始から、センサーがグルコース検出

10

20

30

40

50

能力を再び獲得するまでに約40分の期間があることが判明した。しかし、有利には、同じ期間において、グルコース濃度とまったく独立して1kHzのインピーダンスの大きさが大幅に増大することも発見されている。

【0227】

特に、図39は、生体外実験に対する I_{sig} およびインピーダンスデータを示しており、この場合、センサーは、100mg/dlのグルコース溶液中に留置され、1kHzのインピーダンスが、丸で囲まれたデータ点3920によって示されているように、10分毎に測定された。次いで、m-クレゾールを加えて、溶液を0.35%のm-クレゾールにした(3930)。これからわかるように、m-クレゾールが加えられた後、 I_{sig} 3940は、最初に、劇的に増大し、次いで、下降し始める。その後、溶液中のグルコースの濃度を、さらに100mg/dlのグルコースを加えて倍にした。しかし、これは、電極がグルコースを検出できなくなったので、 I_{sig} 3940に影響を及ぼさなかった。

10

【0228】

その一方で、m-クレゾールは、インピーダンスの大きさと位相の両方に劇的な影響を及ぼした。図40Aは、位相に対するボード線図を示しており、図40Bは、m-クレゾールを加える前と加えた後の両方に対するインピーダンスの大きさのボード線図を示している。これからわかるように、m-クレゾールが加えられた後、インピーダンスの大きさ4010は、周波数帯上で少なくとも一桁だけ初期化後値4020から増加した。それと同時に、位相4030は、初期化後値4040と比較して完全に变化した。図40Cのナイキストプロット上において、ここでは、初期化前曲線4050および初期化後曲線4060は、正常に機能しているセンサーについて予測されたとおりであるように見える。しかし、m-クレゾールを加えた後、曲線4070は、大きく異なる。

20

【0229】

上記の実験では、m-クレゾールが加えられた後も I_{sig} に依存し続けるという重要な実用上の落とし穴を識別している。図39を再び参照すると、センサー信号を監視している患者/使用者は、自分のグルコースレベルにスパイクが生じてしまった、また自分でボラスを投与すべきであるという誤った印象を植え付けられる可能性がある。次いで、使用者は、ボラスを投与し、そのときに、 I_{sig} がすでに再び下降し始めている。言い換えると、患者/使用者には、すべてが正常に見える可能性があるということである。しかし、実際には、本当に生じているのは、患者がボラスの投与前に患者のグルコースレベルに応じて低血糖事象を受ける危険性を患者にもたらし得る不要な用量のインスリンをただ単に投与したということである。このシナリオでは、可能な限りグルコース独立である干渉物質を検出する手段の望ましさを強める。

30

【0230】

図41は、別の実験を示しており、そこでは、センサーは100mg/dlのグルコース溶液で初期化され、その後、グルコースは1時間で400mg/dlまで上げられ、次いで、100mg/dlに戻された。次いで、m-クレゾールを加えて、濃度を0.35%に増加させ、センサーを20分間の溶液中に残した。最後に、センサーを100mg/dlのグルコース溶液中に留置して、m-クレゾールに曝した後に I_{sig} を回復させた。これからわかるように、初期化後に、1kHzのインピーダンスの大きさ4110は、約2kオームであった。m-クレゾールを加えると、インピーダンスの大きさ4110と同様に、 I_{sig} 4120はスパイクを生じた。さらに、センサーが100mg/dlのグルコース溶液に戻されたときに、インピーダンスの大きさ4110も、ほぼ正常のレベルに戻った。

40

【0231】

上記の実験からわかるように、EISは、干渉剤--この場合は、m-クレゾール--の存在を検出するために使用することができる。特に、干渉物質は、周波数帯全体にわたってインピーダンスの大きさを増大させる形でセンサーに影響を及ぼすので、インピーダンスの大きさは、干渉を検出するために使用され得る。干渉が検出された後、センサー動作電圧が干渉物質が測定されない点まで変化するか、またはデータ報告が一時的に停止され、センサーは患者/使用者に対して、薬剤の投与のせいで、センサーがデータを報告できない(測

50

定されたインピーダンスが注入前レベルに戻るまで)ことを指示することができる。干渉物質の影響は、インスリンに含まれる防腐剤によるものなので、インピーダンスの大きさは、注入されるインスリンが即効性であろうと遅効性であろうと関係なく上で説明されているのと同じ挙動を示すことに留意されたい。

【0232】

重要なのは、上で述べたように、インピーダンスの大きさ、および確実に1kHzにおける大きさは、実質的にグルコース独立であるという点である。図41を参照すると、グルコース濃度が100mg/dlから400mg/dlまで--4倍増加--増大するときに、1kHzのインピーダンスの大きさが約2000オームから約2200オームまで増加するか、または約10%増大することがわかる。言い換えると、インピーダンスの大きさの測定に対するグルコースの影響は、測定されたインピーダンスに比べてほぼ一桁小さいように見える。「信号対雑音」比のこのレベルは、典型的には、フィルターでノイズ(すなわち、グルコース効果)を除去することができるくらいに十分小さく、その結果のインピーダンスの大きさは、実質的にグルコース独立である。それに加えて、インピーダンスの大きさは、上で説明されている生体外実験に対して使用された緩衝液と比較して、実際のヒトの組織中のグルコース独立性のなおいっそう高い程度を示していることが重視されるべきである。

10

【0233】

本発明の実施形態は、アナログフロントエンド集積回路(AFE IC)も対象としており、これはカスタム特定用途向け集積回路(ASIC)であり、(i)複数のポテンシオスタットをサポートし、酸素または過酸化物のいずれかに基づく多端子グルコースセンサーとインターフェースし、(ii)マイクロコントローラとインターフェースして、小消費電力センサーシステムを形成し、(iii)EISベースのパラメータの測定値に基づきEIS診断、融合アルゴリズム、および他のEISベースのプロセスを実行するために必要なアナログ電子回路を構成する。より具体的には、ASICは、広い周波数範囲にわたってセンサーの実および虚インピーダンスパラメータを測定する診断能力、さらには、マイクロプロセッサチップと双方向通信することを可能にするデジタルインターフェース回路を組み込む。さらに、ASICは、非常に低いスタンバイおよび動作電力で動作を可能にする電力制御回路、ならびに外部マイクロプロセッサの電力をオフにできるようにするリアルタイムクロックおよび水晶発振子を備える。

20

【0234】

図42は、ASICのブロック図を示しており、以下のTable 1(表4)は、いくつかの信号が単一のパッド上に多重化されている、パッド信号の説明(図42の左側に示されている)を載せている。

30

【0235】

【表4】

Table 1:パッド信号の説明		
パッド名	機能の説明	電力プレーン
VBAT	電池電力入力 2.0V から 4.5V	VBAT
VDDBU	バックアップロジック電力 1.4 から 2.4V	VDDBU
VDD	ロジック電力--1.6~2.4V	VDD
VDDA	アナログ電力--1.6~2.4V	VDDA
VPAD	パッド I/O 電力--1.8V~3.3V	VPAD
VSS	ロジックグランド帰路およびデジタルパッド帰路	
VSSA	アナロググランド帰路およびアナログパッド帰路	
ADC_IN1, 2	ADC 入力、VDDA 最大入力	VDDA
V1P2B	1.2 ボルト基準バイパスキャパシタ	VDDA
nSHUTDOWN	外部 VDD レギュレータ制御信号。電池容量が低くなったときに low レベルになる。	VBAT
VPAD_EN	VPAD IO がアクティブのときに high レベルになる。外部レギュレータを制御することができる。	VBAT
DA1, 2	DAC 出力	VDDA
TP_ANA_MUX	アナログテストポートの多重化--出力または入力	VDDA
TP_RES	外部 1 メグオームの較正抵抗器&アナログテストポート	VDDA
WORK1-5	センサーの作用電極	VDDA
RE	センサーの基準電極	VDDA
COUNTER	センサーの対向電極	VDDA
CMP1_IN	汎用電圧比較器	VDDA
CMP2_IN	汎用電圧比較器	VDDA
WAKEUP	デバウンス割り込み入力	VBAT
XTALI, XTALO	32.768kHz 水晶発振器パッド	VDDA
OSC_BYPASS	テスト制御クロック	VDDA
SEN_CONN_SW	センサー接続スイッチ入力 Pulled to VSSA=connection	VDDA
VPAD_EN	VPAD 電力および VPAD 電力プレーンロジックを有効化する	VBAT
nRESET_OD	マイクロプロセッサなどの外部回路をリセットするための信号	
SPI_CK, nSPI_CS, SPI_MOIS SPI_MISO	マイクロプロセッサへの SPI インターフェース信号	VPAD
UP_WAKEUP	マイクロプロセッサウエイクアップ信号	VPAD
CLK_32KHZ	外部回路マイクロプロセッサへのゲーテッドクロック出力	VPAD
UP_INT	マイクロプロセッサへの割り込み信号	VPAD
nPOR1_OUT	バックアップパワーオンリセット、アナログからの出力	VBAT
nPOR1_IN	VBAT 電力プレーンリセット、電池プレーンにおけるデジタルへの入力(VDDBU)	VBAT
nPOR2_OUT	VDD POR 信号、アナログからの出力	VDD
nPOR2_OUT_OD	VDD POR 信号オープンドレイン(nfet 出力のみ)、デジタルからの伸長された出力	VBAT
nPOR2_IN	VDD 電力プレーンロジックリセット。チップ内で VDD にレベルシフトされる。デジタル VDD ロジックへの入力。	VDD

【0236】

次に、ASICについて、図42およびTable 1(表4)を参照して説明することにする。

【0237】

電力プレーン

【0238】

ASICは、2.0ボルトから4.5ボルトまでの動作入力範囲を有する、電源パッドVBAT(4210)から電力の供給を受ける1つの電力プレーンを有する。この電力プレーンは、このプレー

10

20

30

40

50

ン内のいくつかの回路のために電圧を下げるレギュレータを有する。電源はVDDBU(4212)と称され、テストおよびバイパス用の出力パッドを有する。VBAT電源上の回路は、RC発振器、リアルタイムクロック(RC osc)4214、電池保護回路、レギュレータ制御装置、パワーオンリセット回路(POR)、およびさまざまな入力/出力を備える。VBAT電力プレーン上のパッドは、40 およびVBAT=3.50Vで75nA未満の電流を引き込むように構成される。

【 0 2 3 9 】

ASICは、ロジックに電力を供給するためのVDD電源も有する。VDD電源電圧範囲は、少なくとも1.6ボルトから2.4ボルトまでプログラム可能である。VDD電力プレーン上の回路は、デジタルロジックの大部分、タイマー(32khz)、およびリアルタイムクロック(32khz)を備える。VDD電源プレーンは、必要に応じて他の電圧プレーンにインターフェースするレベルシフターを備える。レベルシフターは、次いで、別の電力プレーンに電力が供給されていない場合に電力供給される電力プレーンが10nAを超える電流の増大を有しないようにインターフェースが調節される。

10

【 0 2 4 0 】

ASICは、オンボードレギュレータ(シャットダウン制御付き)および外部VDDソース用のオプションを備える。レギュレータ入力は、別のパッド、REG_VDD_IN(4216)であり、VBAT上の他のI/Oと共通の静電放電(ESD)保護回路を有する。オンボードレギュレータは、出力パッド、REG_VDD_OUT(4217)を有する。ASICは、REG_VDD_OUTパッドとは分離している、VD Dに対する入力パッドも有する。

【 0 2 4 1 】

ASICは、VDDA(4218)とも称される、アナログ電力プレーンを備え、VDDオンボードレギュレータまたは外部ソースのいずれかによって電力を供給され、通常はフィルター処理されたVDDによって電力を供給される。VDDA供給回路は、VDDの0.1ボルト以内で動作するように構成され、それによって、VDDAとVDD電力プレーンとの間のレベルシフトの必要性をなくす。VDDA電源は、センサーアナログ回路、アナログ測定回路、さらには他のノイズ感知回路に電力を供給する。

20

【 0 2 4 2 】

ASICは、指定されたデジタルインターフェース信号用のパッド電源、VPADを備える。パッド電源は、少なくとも1.8Vから3.3Vまでの動作電圧範囲を有する。これらのパッドは、別々の電源パッドを有し、外部ソースから電力を供給される。これらのパッドは、他のオンボード回路へのレベルシフターも組み込んでおり、これにより、VDDロジック供給電圧と独立して柔軟なパッド電力供給範囲を可能にする。ASICは、VPAD電源が有効化されていないときに、他の供給電流が10nAを超えて増大しないようにVPADリング信号を調節することができる。

30

【 0 2 4 3 】

バイアス発生器

【 0 2 4 4 】

ASICは、バイアス発生器回路、BIAS_GEN(4220)を有し、これは、VBAT電源から電力を供給され、システム用の供給電圧とともに安定するバイアス電流を発生する。出力電流は、以下の仕様を有する。(i)電源感度:1.6Vから4.5Vの供給電圧から $\pm 2.5\%$ 、および(ii)電流精度:トリミングの後 $\pm 3\%$ 。

40

【 0 2 4 5 】

BIAS_GEN回路は、スイッチングされる電流とスイッチングされない電流とを発生し、動作にバイアス電流を必要とする回路に電力を供給する。BIAS_GEN回路の動作電流ドレインは、2.5V~4.5VのVBATで25 のときに0.3 μ A未満である(バイアス出力電流を除く)。最後に、バイアス電流の温度係数は、一般的、4,000ppm/ から6,000ppm/ までの範囲である。

【 0 2 4 6 】

電圧基準

【 0 2 4 7 】

50

本明細書で説明されているようなASICは、VBAT電源から電力を供給される、低電力電圧基準を有するように構成される。電圧基準は、VBATまたはVDDBUによって電力を供給されるロジックから信号を受け付けることができるイネーブル入力を有する。ASICは、VBATが通電されるときにこの信号インターフェースからの供給電力から10nAを超える電流の増大を引き起こさないように設計される。

【0248】

基準電圧は、以下の仕様を有する。(i)出力電圧:トリミングの後 $1.220 \pm 3\text{mV}$ 、(ii)電源感度: 1.6V から 4.5V の入力から $< \pm 6\text{mV}$ 、(iii)温度感度: 0 から 60 で $< \pm 5\text{mV}$ 、および(iv)出力電圧デフォルト精度(トリムなし): $1.220\text{V} \pm 50\text{mV}$ 。それに加えて、供給電流は、 4.5V 、 40 で 800nA 未満である。この実施形態では、基準出力は、VDD電圧レギュレータがロジックの絶縁破壊電圧を超えるレベルにオーバーシュートしないように基準を無効化するときVSSAに強制される。

10

【0249】

32kHzの発振器

【0250】

ASICは、VDDA電源から導出される電力を供給され、ソフトウェアにより水晶発振器パッド(XTALI, XTALO)の容量をトリムすることができる 32.768kHz 水晶発振器4222を備える。特に、周波数トリム範囲は、少なくとも -50ppm から $+100\text{ppm}$ までであり、トリム範囲全体にわたってステップサイズは最大 2ppm である。ここで、水晶は、それぞれの水晶端子上で負荷容量 7pF 、 $L_s=6.9512\text{kHz}$ 、 $C_s=3.3952\text{fF}$ 、 $R_s=70\text{k}$ 、シャント容量 $=1\text{pF}$ 、およびPC基板寄生容量 2pF と仮定することができる。

20

【0251】

ASICは、パッドCLK_32kHz上で利用可能なVPADレベルの出力を有し、出力は、ソフトウェアとロジック制御の下で無効化され得る。デフォルトでは、32kHzの発振器を出力に駆動する。入力ピン、OSC32K_BYPASS(4224)は、32kHz発振器を無効化することができ(電力トレインなし)、XTALIパッドへのデジタル入力を可能にする。この機能に関連する回路は、OSC32K_BYPASSが低い場合に発振器電流以外のOSC32K_BYPASS信号のいずれかの状態で 10nA を超えるASIC電流を加えないように構成される。

【0252】

32kHzの発振器は、バイパス状態を除き、VDDAプレーンが通電されたときに常に動作可能である必要がある。OSC32K_BYPASSが真である場合、32kHz発振器アナログ回路は低電力状態に入り、XTALIパッドは、レベルが0からVDDAまでであるデジタル入力を受け付けるように構成される。32kHz発振器出力は、40%から60%の間のデューティサイクルを有する。

30

【0253】

タイマー

【0254】

ASICは、2で除算される32kHzの発振器からのクロックと同期するタイマー4226を備える。これは、プリセット可能であり、2つのプログラム可能なタイムアウトを有する。これは、合計17分4秒までのカウントを与える24個のプログラム可能ビットを有する。タイマーは、CLK_32kHzパッドへのクロック供給を無効化し、VPADプレーン上のマイクロプロセッサ(μP)インターフェース信号を所定の状態に設定するプログラム可能な遅延も有する(マイクロプロセッサウェイクアップ制御信号については以下の節を参照)。これは、マイクロプロセッサが外部クロックがない場合にサスペンドモードに入るのを可能にする。しかし、この機能は、プログラム可能ビットを使ってソフトウェアにより無効化され得る。

40

【0255】

タイマーは、CLK_32kHzクロック出力を有効化し、UP_WAKEUPをhighレベルに設定することによってマイクロプロセッサをウェイクアップするプログラム可能な遅延も備える。電源低状態から電源OK状態へのPOR2(VDD POR)の遷移は、32kHz発振器、CLK_32kHzクロック出力を有効化し、UP_WAKEUPをhighレベルに設定する。電力シャットダウンおよび電源投入は、プログラム可能な制御ビットで制御されるように構成される。

50

【 0 2 5 6 】

リアルタイムクロック (RTC)

【 0 2 5 7 】

ASICは、アンゲートされた自走32kHz発振器から動作する48ビット読み出し可能/書き込み可能2進カウンタも有する。リアルタイムクロック4228への書き込みは、クロックの書き込み前にキーによるアドレスへの書き込みを必要とする。クロックへの書き込みアクセスは、キーアドレスへの書き込み後1ミリ秒から20ミリ秒までの間に終了するように構成される。

【 0 2 5 8 】

リアルタイムクロック4228は、1/2カウント (MSB=1、他のすべてのビット0)へのPOR1_IN (VBAT POR)またはPOR2_IN (VDD_POR)のいずれかによるパワーオンリセットでリセットされるように構成される。本発明の実施形態では、リアルタイムクロックは、プログラム可能な割り込み機能を有し、シングルイベントアップセット (SEU) に対してロバストとなるように設計されており、これはレイアウト技術または必要ならば適切なノードに静電容量を追加することによって実現され得る。

【 0 2 5 9 】

RC発振器

【 0 2 6 0 】

ASICは、VBAT電源またはVBAT誘導電源から電力を供給されるRCクロックをさらに備える。RC発振器は、アナログテストモード (デジタルテストに関する節を参照) でレジスタビットに書き込み、0からVBATレベルで信号をGPIO_VBATに印加することによって発振器がバイパスされ得ることを除き、常に動作している。RC発振器は、トリミング可能でなく、以下の仕様を備える。(i)750Hzから1500Hzまでの周波数、(ii)50%±10%の範囲のデューティサイクル、(iii)25 で200nA未満の電流消費、(iv)1Vから4.5VのVBAT電源で±2%より小さく、1.8Vから4.5VのVBAT電源で1%よりも良い周波数変化、および(v)VBAT=3.5Vで15 から40 の範囲内の温度から+2、-2%より小さい周波数変化。RC周波数は、32kHzの水晶発振器で、または外部周波数ソースで測定され得る (発振器較正回路の節を参照)。

【 0 2 6 1 】

リアルタイムRCクロック (RC発振器ベース)

【 0 2 6 2 】

ASICは、RC発振器に基づく48ビット読み出し可能/書き込み可能2進リップルカウンタを備える。RCリアルタイムクロックへの書き込みは、クロックの書き込み前にキーによるアドレスへの書き込みを必要とする。クロックへの書き込みアクセスは、キーアドレスへの書き込み後1ミリ秒から20ミリ秒までの間に終了し、保護ウィンドウに対する時間は、RCクロックで生成されるように構成される。

【 0 2 6 3 】

リアルタイムRCクロックにより、水晶発振器がシャットダウンした場合に相対的タイムスタンプを使用することができ、1/2カウント (MSB=1、他はすべて0)へのPOR1_IN (the BAT POR)上でリセットされるように構成される。リアルタイムRCクロックは、レイアウト技術によって、または必要な場合に適切なノードに静電容量を追加することによってシングルイベントアップセット (SEU) に対してロバストとなるように設計されている。POR2_INの立ち上がりエッジで、またはASICがローバッテリー低状態に入る場合に、RTリアルタイムクロック値は、SPIポートを介して読み出せるレジスタ内に取り込むことができる。このレジスタおよび関連するロジックは、VBATまたはVDDBU電力プレーン上にある。

【 0 2 6 4 】

電池保護回路

【 0 2 6 5 】

ASICは、比較器を使用して電池電圧を監視し、VBAT電力プレーンから誘導される電力を供給される電池保護回路4230を備える。電池保護回路は、VBAT電源に印加される電力で常に動作しているように構成される。電池保護回路は、信号のクロック同期にRC発振器を使

10

20

30

40

50

用することができ、また3Mオーム全抵抗外部電圧分割器を含む、30nA未満の平均電流ドレインを有することができる。

【0266】

電池保護回路は、2.90Vの電池閾値に対して0.421の比を有する外部スイッチング電圧分割器を使用する。ASICは、 $0.421 \pm 0.5\%$ の比を持つ内部電圧分割器も有する。この分割器は、BATT_DIV_EN(4232)とVSSA(4234)との間に接続され、分割器出力は、BATT_DIV_INT(4236)と称されるピンである。パッケージ化された部分におけるピンの数を節約するために、この実施形態におけるBATT_DIV_INTは、パッケージ内部でBATT_DIVに接続されている。また、この構成では、BATT_DIV_ENは、パッケージから出なくてよいので、パッケージピン2本を節約できる。

10

【0267】

電池保護回路は、入力ピン、BATT_DIV(4238)上の電圧を、1秒毎に約2回サンプリングするように構成され、サンプル時間は、RC発振器から生成される。ASICは、RC発振器の分周器を調節して、サンプリング時間間隔を $0.500 \text{秒} \pm 5 \text{ミリ秒}$ に調節することができ、RC発振器はその動作許容範囲内で動作する。好ましい一実施形態において、ASICは、テスト時により頻繁なサンプリング間隔を使用できるようにテストモードを有する。

【0268】

比較器入力は、0からVBATボルトまでの入力を受け付けるように構成される。比較器入力、BATT_DIVへの入力電流は、0からVBATボルトの入力に対して10nA未満である。比較器サンプリング回路はパッド、BATT_DIV_ENに、節電のためサンプリング時間においてのみオフチップ抵抗分割器を有効化するために外部回路によって使用され得る正パルスを出力する。電圧のhigh論理レベルはVBAT電圧であり、lowレベルはVSSレベルである。

20

【0269】

BATT_DIV_ENパッドの出力抵抗は、VBAT=3.0Vで2kオーム未満であるものとする。これにより、電圧分割器をこの出力から直接駆動することができる。低電圧状態を示すプログラム可能な数の連続サンプルの後、比較器制御回路は、割り込み出力パッド、UP_INTへの割り込みをトリガーする。サンプルのデフォルトの数は4であるが、連続サンプルの数は、4から120までの間でプログラム可能である。

【0270】

上記のUP_INTの生成後の電池低状態を示すプログラム可能な数の連続サンプルの後に、比較器制御回路はASICを低電力モードに入れる信号を生成するように構成される。VDDレギュレータは無効化され、low信号はパッド、VPAD_ENに対してアサートされる。これは、ローバッテリー状態と称される。ここでもまた、連続サンプルの数は、4から120までの間でプログラム可能であり、サンプルのデフォルトの数は4である。

30

【0271】

比較器は、BATT_DIV上の立ち下がりおよび立ち上がり電圧に対する個別のプログラム可能な閾値を有する。これは、ローバッテリー状態に応じて回路に対して2つの値を多重化するためデジタルロジックで実装される。したがって、ローバッテリー状態が低い場合、立ち下がり閾値が適用され、ローバッテリー状態が高い場合、立ち上がり閾値が適用される。特に、比較器は、1.22から $1.645 \pm 3\%$ までの16個のプログラム可能な閾値を有し、プログラム可能な閾値のDNLは、0.2LSB未満に設定される。

40

【0272】

比較器閾値は、20 から40 までの間で $\pm 1\%$ 未満の変化を示す。立ち下がり電圧に対するデフォルトの閾値は、1.44Vであり(公称電圧分割器を使用して3.41VのVBAT閾値)、立ち上がり電圧に対するデフォルトの閾値は、1.53Vである(公称電圧分割器を使用して3.63VのVBAT閾値)。ASICがローバッテリー状態に入った後、比較器がバッテリーOKの連続する4つの指示を検知した場合に、ASICはマクロプロセッサ起動シーケンスを開始する。

【0273】

電池電力プレーンのパワーオンリセット

【0274】

50

パワーオンリセット(POR)出力は、入力VBATのスルーが50 μ 秒の期間内に1.2ボルトより高い場合、またはVBAT電圧が 1.6 ± 0.3 ボルト未満である場合に、パッドnPOR1_OUT(4240)で生成される。このPORは、5ミリ秒の最小パルス幅まで伸長される。POR回路の出力は、負論理となるように、またVBAT電力プレーン上のパッド、nPOR1_OUTに向かうように構成される。

【0275】

ICは、電池電力プレーンPORに対する入力パッド、nPOR1_IN(4242)を有する。この入力パッドは、50ナノ秒より短いパルスがロジックにリセットを引き起こさないようにRCフィルター機能を有する。この実施形態では、nPOR1_OUTは、通常動作で、nPOR1_INに外部接続され、それによって、テストのためにアナログ回路をデジタル回路から分離する。nPOR1_INは、電力プレーンのどれかにおけるすべてのロジックのリセットを引き起こし、すべてのレジスタをデフォルト値に初期化する。したがって、リセットステータスレジスタPORビットがセットされ、他のすべてのリセットステータスレジスタはクリアされる。PORリセット回路は、電源投入後5秒を超える時間にわたってVBAT電源から0.1 μ Aを超える電流を消費しないように構成される。

【0276】

VDDパワーオンリセット(POR)

【0277】

ASICは、電源投入後に、またはVDDがプログラム可能な閾値より低くなった場合に、VDD電圧プレーンリセット信号を発生する電圧比較器回路も有する。範囲は、いくつかの電圧閾値でプログラム可能である。デフォルト値は、1.8V \sim 15%(1.53V)である。POR2は、ヒステリシスを実装する、立ち上がり電圧に対してプログラム可能な閾値を有する。立ち上がり閾値も、1.60V \pm 3%のデフォルト値で、プログラム可能である。

【0278】

POR信号は、負論理であり、VDD電力プレーン上に出力パッド、nPOR2_OUT(4244)を有する。ASICは、VBAT電力プレーン上に負論理のPORオープンドレイン出力、nPOR2_OUT_OD(4246)も有する。これは、他のシステムコンポーネントにPORを印加するために使用することが可能である。

【0279】

VDDから電力を受けるロジックは、入力パッド、nPOR2_IN(4248)から誘導されるPORを有する。nPOR2_INパッドは、VDD電力プレーン上にあり、50ナノ秒より短いパルスがロジックにリセットを引き起こさないようにRCフィルター機能を有する。nPOR2_OUTは、通常使用の下でnPOR2_IN入力パッドに外部的に接続されるように構成され、それによって、アナログ回路をデジタル回路から分離する。

【0280】

生成されるリセットは、VDDがプログラム可能な閾値より高くなった後にアクティブ時間の少なくとも700ミリ秒に延ばされ、これにより、水晶発振器が確実に安定化される。PORリセット回路は、電源を投入してから5秒を超える時間にVDD電源から0.1 μ A以下の電流、および電源を投入してから5秒を超える時間にVBAT電源から0.1 μ Aの電流を消費する。POR閾値を格納するレジスタは、VDD電力プレーンから電力を供給される。

【0281】

センサーインターフェース電子機器

【0282】

本発明の一実施形態において、センサー回路は、過酸化物質または酸素センサーの任意の組み合わせで最大5つまでのセンサーWORK電極(4310)をサポートするが、追加の実施形態では、さらにそのような電極の多数に対応することもできる。過酸化物質センサーWORK電極は電流を吐き出すが、酸素センサーWORK電極は電流を吸い込む。この実施形態では、センサーは、図43に示されているようなポテンシオスタット構成で構成され得る。

【0283】

センサー電子機器は、未使用のセンサー電子機器への電流をオフにすることによって電

10

20

30

40

50

流ドレインを最小にするためそれぞれの電極インターフェース回路用にプログラム可能な電力制御装置を有する。センサー電子機器は、RE(基準)電極4330からのフィードバックを使用するCOUNTER電極4320を駆動するための電子機器も備える。この回路に流れる電流は、節電のため使用しないときにオフにプログラムされ得る。インターフェース電子機器は、COUNTERおよびRE電極が(冗長)WORK電極のどれかに接続されるようにマルチプレクサ4250を備える。

【0284】

ASICは、以下のセンサーインターフェースを備えるように構成される。(i)RE:WORK電圧を設定するための電子機器に対する溶液の基準電位を確定する基準電極。(ii)WORK1~WORK5: 所望の還元/酸化(レドックス)反応が生じる作用センサー電極、および(iii)COUNTER: このパッドからの出力はシステムVSSに関するRE電極上の知られている電圧を維持する。本発明のこの実施形態において、ASICは、WORK電圧を最大5つまでのWORK電極について個別に設定することができるように構成され、その分解能および精度は5mV以上である。

10

【0285】

WORK電圧は、酸素モードでVSSAに関して少なくとも0から1.22Vの間でプログラム可能である。過酸化モードでは、WORK電圧は、VSSAに関して少なくとも0.6から2.054ボルトの間でプログラム可能である。VDDAが2.15V未満である場合、WORK電圧は、VDDA-0.1Vで使用可能である。ASICは、過酸化センサーモードでWORK電極電流を測定する電流測定回路を備える。これは、例えば、電流/電圧または電流/周波数コンバータで実装することができる。これは以下の仕様を有することができる。(i)電流範囲:0~300nA、(ii)電圧出力範囲: 過酸化/酸素モードでWORK電極と同じ、(iii)出力オフセット電圧:最大±5mV、および(iv)未較正分解能:±0.25nA。

20

【0286】

較正係数を利得に適用し、10秒以下の収集時間を仮定した後の電流測定精度は、以下のとおりである。

5pA~1nA: ±3%±20pA

1nA~10nA: ±3%±20pA

10nA~300nA: ±3%±0.2nA

【0287】

電流/周波数コンバータ(ItoFs)のみでは、周波数範囲は、0Hzから50kHzの間であってよい。電流コンバータは、過酸化モードにおけるWORK電極のVSSに関して指定された電圧範囲内で動作しなければならない。ここで、電流ドレインは、デジタル/アナログ(DAC)電流を含む1コンバータ当たり10nA未満のWORK電極電流で2.5V電源から2μA未満である。

30

【0288】

電流コンバータは、ソフトウェア制御によって有効化または無効化され得る。無効化された場合、WORK電極は、非常に高いインピーダンス値、すなわち、100Mオームを超える値を示す。ここでもまた、ItoFsのみについて、I/Fコンバータの出力は、32ビットカウンタに向かい、マイクロプロセッサおよびテストロジックによって読み出され、そこに書き込まれ、それによってクリアされ得る。カウンター読み出し中に、カウンターのクロック動作は、正確な読み出しを行えるようにサスペンドされる。

40

【0289】

本発明の実施形態では、ASICは、酸素センサーモードでWORK電極電流を測定する電流測定回路も備える。この回路は、電流/電圧または電流/周波数コンバータとして実装され、プログラム可能ビットが、酸素モードで動作するように電流コンバータを構成するために使用され得る。前のように、電流コンバータは、酸素モードにおけるVSSに関してWORK電極の指定された電圧範囲内で動作しなければならない。ここでもまた、電流範囲は、3.7pA~300nAであり、電圧出力範囲は、酸素モードにおけるWORK電極と同じであり、出力オフセット電圧は、最大±5mVであり、未較正分解能は、3.7pA±2pAである。

【0290】

較正係数を利得に適用し、10秒以下の収集時間を仮定した後の電流測定精度は、以下の

50

とおりである。

5pA ~ 1nA: $\pm 3\% \pm 20\text{pA}$

1nA ~ 10nA: $\pm 3\% \pm 20\text{pA}$

10nA ~ 300nA: $\pm 3\% \pm 0.2\text{nA}$

【0291】

電流/周波数コンバータ(ItoFs)のみでは、周波数範囲は、0Hzから50kHzの間であってよく、電流ドレインは、DAC電流を含む、1コンバータ当たり10nA未満のWORK電極電流で2.5V電源から2 μ A未満である。電流コンバータは、ソフトウェア制御によって有効化または無効化され得る。無効化された場合、WORK電極は、非常に高いインピーダンス値、すなわち、100Mオームを超える値を示す。また、ItoFsのみについて、1/Fコンバータの出力は、32ビットカウンタに向かい、マイクロプロセッサおよびテストロジックによって読み出され、そこに書き込まれ、それによってクリアされ得る。カウンタ読み出し中に、カウンタのクロック動作は、正確な読み出しを行えるようにサスペンドされる。

10

【0292】

本発明の実施形態では、基準電極(RE)4330は、40で0.5nA未満の入力バイアス電流を有する。COUNTER電極は、RE電極上の所望の電圧を維持するようにその出力を調節する。これは、COUNTER電極4320への出力で実際のRE電極電圧とDACによって設定されるターゲットRE電圧との間の差を最小にすることを試みる増幅器4340で実現される。

【0293】

RE設定電圧は、少なくとも0から1.80Vまでの間でプログラム可能であり、COUNTER増幅器の共通モード入力範囲は、少なくとも0.20から(VDD-0.20)Vを含む。レジスタビットは、必要ならば、共通モード入力範囲を選択するために、またCOUNTERの動作のモードをプログラムすることに備えるために使用され得る。WORK電圧は、5mV以上の分解能および精度で設定される。通常モードでは、COUNTER電圧はプログラムされたREターゲット値に対してRE電圧を維持するレベルを求めることに留意されたい。しかし、強制カウンタモードでは、COUNTER電極電圧は、プログラムされたREターゲット電圧に強制される。

20

【0294】

すべての電極駆動回路は、電極間負荷を駆動することができ、どのような使用状況であっても発振を起こさないように構成される。図44は、図43に示されているようなポテンシオスタット構成を備える本発明の実施形態による等価ac電極間回路を示している。図44に示されている等価回路は、電極、すなわち、WORK1~WORK5、COUNTER、およびREの間のものであってよく、値の範囲は各回路要素に対して以下のとおりである。

30

$R_u = [200 \sim 5k] \text{オーム}$

$C_c = [10 \sim 2000] \text{pF}$

$R_{po} = [1 \sim 20] \text{kオーム}$

$R_f = [200 \sim 2000] \text{kオーム}$

$C_f = [2 \sim 30] \mu\text{F}$

【0295】

初期化時に、WORK電極およびCOUNTER電極に対する駆動電流は、すでに説明されている通常のポテンシオスタット動作の場合と比べて大きい電流を供給する必要がある。そのようなものとして、プログラム可能なレジスタビットは、付加的な駆動に必要な場合により高い電力状態になるように電極駆動回路をプログラムするために使用され得る。電極電流が典型的には300nA未満である通常ポテンシオスタットモードで低電力動作を達成することが重要である。

40

【0296】

好ましい実施形態では、初期化時に、WORK1からWORK5の電極は、0からVDDボルトまで5mVに等しいか、またはそれ以下のステップでプログラム可能であり、それらの駆動またはシンク電流出力能力は、0.20Vから(VDD-0.20V)まで最小20 μ Aである。また、初期化時に、ASICは、一般的に、測定値の $\pm 2\% \pm 40\text{nA}$ の精度で最大20 μ Aまで1つのWORK電極の電流を測定することができるように構成される。さらに、初期化時に、RE設定電圧は、すでに説

50

明されているようにプログラム可能であり、COUNTER DRIVE CIRCUIT出力は、COUNTER電極を0.20Vから(VDD-0.20V)として最小50 μ Aを吐き出すか、または吸い込むことができなければならない、初期化回路への供給電流(VDDおよびVDDA)は、吐き出される出力電流を超えて50 μ A未満である必要がある。

【0297】

電流較正器

【0298】

本発明の実施形態では、ASICは、較正を目的としてWORK電極に導かれ得る電流基準を有する。この点で、較正器は、電流出力に電流を吸い込む、または電流を吐き出すことを行わせるプログラム可能ビットを備える。プログラム可能な電流は、少なくとも10nA、100nA、および300nAを含み、その精度は $\pm 1\% \pm 1$ nAであり、ただし、許容範囲0の外部精度抵抗器を仮定する。較正器は、基準抵抗のために、パッド、TP_RES(4260)に接続された1Mオームの精度抵抗器を使用する。それに加えて、電流基準は、初期化および/またはセンサー状態を目的としてCOUNTERまたはRE電極に導かれ得る。定電流がCOUNTERまたはRE電極に印加され、電極電圧は、ADCにより測定され得る。

【0299】

高速RC発振器

【0300】

再び図42を参照すると、ASICは、アナログ/デジタルコンバータ(ADC)4264、ADCシーケンサ4266、および32kHzを超える速度のクロックを必要とする他のデジタル機能への供給を行う高速RC発振器4262をさらに備える。高速RC発振器は、32kHzクロック(32.768kHz)に位相ロックされ、524.3kHzから1048kHzまでプログラム可能な出力周波数を与える。それに加えて、高速RC発振器は、 $50\% \pm 10\%$ のデューティサイクル、0.5%未満のrmsの位相ジッター、10 μ A未満の電流、およびVDD動作範囲(1.6から2.5Vの電圧範囲)を通して安定している周波数を有する。高速RC発振器のデフォルトは、「オフ」(すなわち、無効化)であり、その場合、電流引き込みは10nA未満である。しかし、ASICは、高速RC発振器を有効化するプログラム可能ビットを有する。

【0301】

アナログ/デジタルコンバータ

【0302】

ASICは、12ビットADC(4264)を備え、特性は以下のとおりである。(i)32kHzクロックから動作して1.5ミリ秒未満の変換を行うことができること、(ii)高速RC発振器からクロックを供給されたときにより高速な変換を行うことができること、(iii)少なくとも10ビットの精度(12ビット ± 4 カウント)を有すること、(iv)20 から40 で温度感度が0.2mV/未満であり、1.220Vの基準電圧入力を有すること、(v)フルスケール入力範囲が0から1.22V、0から1.774V、0から2.44V、および0からVDDAであり、1.774および2.44V範囲は、変換範囲をより低い値に縮小し、より低いVDDA範囲に対応できるようにするプログラム可能ビットを有すること、(vi)電源から50 μ A未満の電流消費を有すること、(vi)32kHzクロックまたは高速RCクロックから動作することができるコンバータを有すること、(vii)1LSB未満のDNLを有すること、および(viii)変換の終わりに割り込みを発行すること。

【0303】

図42に示されているように、ASICは、ADC4264の入力にアナログマルチプレクサ4268を有し、両方ともソフトウェアによって制御可能である。好ましい一実施形態において、少なくとも以下の信号が、マルチプレクサに接続される。

(i)VDD--コア電圧およびレギュレータ出力

(ii)VBAT--電池ソース

(iii)VDDA--アナログ電源

(iv)RE--センサーの基準電極

(v)COUNTER--センサーの対向電極

(vi)WORK1~WORK5--センサーの作用電極

10

20

30

40

50

- (vii)温度センサー
- (viii)少なくとも2つの外部ピンアナログ信号入力
- (ix)EIS積分器出力
- (x)ItoV電流コンバータ出力

【0304】

ASICは、ADCの負荷が、入力COUNTER、RE、WORK1～WORK5、温度センサー、および負荷によって悪影響を受けるであろう他の入力に対して $\pm 0.01\text{nA}$ を超えないように較正される。マルチプレクサは、ADCの入力電圧範囲より高い電圧を有する入力用の分割器、および負荷検知入力に対する1nA未満への分割された入力の入力抵抗を減少させる緩衝増幅器を備える。次いで、緩衝増幅器は、少なくとも0.8VからVDDA電圧までの共通モード入力範囲、および0.8VからVDDA-0.1Vまでの入力範囲から3mV未満のオフセットを有する。

10

【0305】

好ましい一実施形態において、ASICは、ADC測定がプログラムされたシーケンスで行われるモードを有する。そこで、ASICは、以下のプログラム可能なパラメータによるADC測定に対する最大8つの入力ソースの測定を監視するプログラム可能なシーケンサ4266を備える。

- (i)ADC MUX入力
- (ii)ADC範囲
- (iii)遅延が0.488ミリ秒ステップで0から62ミリ秒までプログラム可能である、測定前の遅延時間
- (iv)0から255までのそれぞれの入力に対する測定の回数
- (v)測定サイクルの数:0～255、測定のサイクルは最大8つまでの入力測定のシーケンスを何回も繰り返すことを指す(例えば、プログラムの外側のループ)
- (vi)遅延が0.488ミリ秒ステップで0から62ミリ秒までプログラム可能である、測定のサイクル間の遅延

20

【0306】

シーケンサ4266は、自動測定開始コマンドを受信してから開始するように構成され、測定値は、SPIインターフェースで取り出せるようにASIC内に格納され得る。シーケンサ時間基準は、32kHzクロックと高速RC発振器4262との間でプログラム可能であることに留意されたい。

30

【0307】

センサー診断

【0308】

すでに詳しく説明されているように、本発明の実施形態は、例えば、センサー診断手順およびI_{sig}/SG融合アルゴリズムにおけるインピーダンスおよびインピーダンス関係パラメータの使用を対象とする。その目的のために、好ましい実施形態では、本明細書で説明されているASICは、ポテンシオスタット構成のときにREおよびCOUNTER電極に対するWORKセンサー電極のインピーダンスの大きさおよび位相角を測定する機能を有する。これは、例えば、WORK電極電圧上に重ね合わされる正弦波類似の波形に応答して電流波形の振幅および位相を測定することによって行われる。例えば、図42の診断回路4255を参照。

40

【0309】

ASICは、例えば、電極マルチプレクサ4250を介して、電極に対する電極の抵抗および容量成分を測定する機能を有する。このような測定は、センサー平衡状態に干渉し、安定した電極電流を記録するために整定時間またはセンサー初期化を必要とする場合があることに留意されたい。すでに説明されているように、ASICは、本発明の実施形態の目的に関して、広い周波数帯にわたるインピーダンス測定に使用され得るが、比較的狭い周波数範囲も使用することができる。特に、ASICの正弦波測定機能は、約0.10Hzから約8192Hzまでのテスト周波数を含み得る。そのような測定を行う際に、本発明の一実施形態による最小周波数分解能が、以下のTable 2(表5)に示されているように制限され得る。

【0310】

50

【表 5】

Table 2

周波数 [Hz]	最小 ステップ [Hz]
.1 から 15	<1
16 から 31	1
32 から 63	2
64 から 127	4
128 から 255	8
256 から 511	16
512 から 1023	32
1024 から 2047	64
2048 から 4095	128
4096 から 8192	256

10

【 0 3 1 1 】

正弦波振幅は、5mVのステップで少なくとも10mVp-pから50mVp-pまで、10mVステップで60mVp-pから100mVp-pまでプログラム可能である。好ましい一実施形態において、振幅精度は、 $\pm 5\%$ または $\pm 5\text{mV}$ のいずれか大きい方よりよい。それに加えて、ASICは、以下のTable 3 (表6)に指定されている精度で電極インピーダンスを測定することができる。

20

【 0 3 1 2 】

【表 6】

Table 3

周波数範囲	インピーダンス範囲	インピーダンス測定 精度	位相測定精度
.1~10 Hz	2k から 1 メグオーム	$\pm 5\%$	$\pm 0.5^\circ$
10~100 Hz	1k から 100k オーム	$\pm 5\%$	$\pm 0.5^\circ$
100 から 8000 Hz	.5k から 20k オーム	$\pm 5\%$	$\pm 1.0^\circ$

30

【 0 3 1 3 】

本発明の一実施形態において、ASICは、精度を高めるためにインピーダンス計算で使用する事ができる、時間基準に関して入力波形位相を測定することができる。ASICは、上記の電極インピーダンス回路を較正するためのオンチップ抵抗器も有することができる。次いで、オンチップ抵抗器は、それらを知られている1メガオームのオフチップ精度抵抗器と比較することによって較正され得る。

40

【 0 3 1 4 】

波形のデータサンプリングも、インピーダンスを決定するために使用することができる。データは、計算および処理のためにシリアル周辺機器インターフェース(SPI)により外部マイクロプロセッサに送信され得る。変換された電流データは、データを失うことなくSPIインターフェースを通じてデータの2000回分のADC変換を外部デバイスに転送できるように十分にバッファリングされる。これは、データ転送要求割り込みを処理するために最大8ミリ秒の待ち時間を想定する。

【 0 3 1 5 】

本発明の実施形態では、正弦波による電極インピーダンスの測定の代わりに、またはそれに加えて、ASICはステップ入力で電極電流を測定することができる。ここで、ASICは、

50

電極に5mVよりよい分解能で10から200mVまでのプログラム可能な振幅ステップを供給し、その結果得られる電流波形をサンプリング(測定)することができる。サンプリングの持続時間は、0.25秒ステップで少なくとも2秒にプログラム可能であるものとしてよく、電流を測定するためのサンプリング間隔は、約0.5ミリ秒から8ミリ秒の少なくとも5つのプログラム可能な2進重み付けステップを含み得る。

【0316】

電極電圧サンプルの分解能は、最大 ± 0.25 ボルトまでの範囲で1mVより小さい。この測定は、データ変換の必要な動的範囲を縮小するために好適な安定電圧に関するものとしてよい。同様に、電極電流サンプルの分解能は、最大20 μ Aまでの範囲で0.4 μ Aより小さい。電流測定は、測定極性がプログラム可能である場合に単極であり得る。

10

【0317】

本発明の実施形態では、電流測定は、I/Vコンバータを使用することができる。さらに、ASICは、電流測定を較正するためのオンチップ抵抗器を有することができる。次いで、オンチップ抵抗器は、それらを知られている1メガオームのオフチップ精度抵抗器と比較することによって較正され得る。電流測定サンプル精度は、 $\pm 3\%$ または ± 10 nAのいずれか大きい方よりよい。前のように、変換された電流データは、データを失うことなくSPIインターフェースを通じてデータの2000回分のADC変換を外部デバイスに転送できるように十分にバッファリングされる。これは、データ転送要求割り込みを処理するために最大8ミリ秒の待ち時間を想定する。

【0318】

較正電圧

20

【0319】

ASICは、ADCを較正するために高精度電圧基準を備える。出力電圧は1.000V $\pm 3\%$ 、出力変動は $\pm 1.5\%$ 未満であり、安定性は、20 から40 の温度範囲にわたって ± 3 mVよりよい。この精度較正電圧は、オンチップADCを介して、製造時に電圧を外部精度電圧と比較することによって較正され得る。製造の際に、より高い精度を得るために較正係数がシステムの不揮発性メモリ(このASIC上ではなく)に格納することができる。

【0320】

較正電圧回路の電流ドレインは、好ましくは25 μ A未満である。さらに、較正電圧回路は、使用しないときに電池節電のため10nA未満まで電力を落とすことができる。

30

【0321】

温度センサー

【0322】

ASICは、-10 から60 までの範囲内で1 当たり9から11mVの間の感度を有する温度変換装置を有する。温度センサーの出力電圧は、ADCが0から1.22VのADC入力範囲で温度関係電圧を測定できるような電圧である。温度センサーの電流ドレインは、好ましくは25 μ A未満であり、温度センサーは、使用しないときに電池節電のため10nA未満まで電力を落とすことができる。

【0323】

VDD電圧レギュレータ

40

【0324】

ASICは、VDD電圧レギュレータを有し、特性は以下のとおりである。

(i)最小入力電圧範囲:2.0V~4.5V。

(ii)最低出力電圧:2.0Vをデフォルト電圧として、1.6~2.5V $\pm 5\%$

(iii)ドロップアウト電圧: Iload=100 μ A、Vin=2.0VでVin-Vout<0.15V

(iv)出力電圧はプログラム可能であり、以下のTable 4(表7)に従って指示されている値の2%以内の精度を持つ。

【0325】

【表7】

Table 4

16進数	vout	16進数	vout
0	1.427	10	1.964
1	1.460	11	1.998
2	1.494	12	2.032
3	1.528	13	2.065
4	1.561	14	2.099
5	1.595	15	2.132
6	1.628	16	2.166
7	1.662	17	2.200
8	1.696	18	2.233
9	1.729	19	2.267
A	1.763	1A	2.300
B	1.796	1B	2.334
C	1.830	1C	2.368
D	1.864	1D	2.401
E	1.897	1E	2.435
F	1.931	1F	2.468

10

20

【0326】

(v)レギュレータは2.8Vの入力電圧を使用し2.5Vで1mAの出力を供給することができる。

(vi)レギュレータは、外部レギュレータが使用される場合に開回路にされ得る入力および出力パッドも有する。レギュレータ回路の電流引き込みは、好ましくは、この非動作モードにおいて100nA未満である。

(vii)10 μ Aから1mAの負荷からの出力電圧の変化は、好ましくは25mV未満である。

(viii)1mAの負荷での出力電流を除外する電流ドレインは、ソースから100 μ A未満である。

(ix)0.1mAの負荷での出力電流を除外する電流ドレインは、ソースから10 μ A未満である。

(x)10 μ Aの負荷での出力電流を除外する電流ドレインは、ソースから1 μ A未満である。

30

【0327】

汎用比較器

【0328】

ASICは、VDDAから電力を供給される少なくとも2つの比較器4270、4271を備える。比較器は、1.22Vを基準として使用して閾値を生成する。比較器の出力は、処理部によって読み出され、構成レジスタによって決定された立ち上がりまたは立ち下がりエッジ上でマスク可能な割り込みを発生する。

【0329】

比較器は、使用していないときに電力を低減する電力制御部を有し、電流供給は、比較器1個につき50nA未満である。比較器の応答時間は、好ましくは、20mVのオーバードライブ信号に対して50 μ 秒未満であり、オフセット電圧は、 \pm 8mV未満である。

40

【0330】

比較器は、プログラム可能なヒステリシスも有し、ヒステリシスオプションは、立ち上がり入力上で閾値=1.22V+Vhyst、立ち下がり入力上で閾値=1.22-Vhyst、または無ヒステリシス(Vhyst=25 \pm 10mV)を含む。いずれかの比較器からの出力は、電力プレーン上の任意のGPIOに利用可能である。(GPIOの節を参照)。

【0331】

RE上のセンサー接続検知回路

【0332】

50

アナログスイッチングキャパシタ回路は、センサーが接続されているかどうかを判定するためにRE接続のインピーダンスを監視する。特に、約20pFのキャパシタは、VSSからVDDへの出力スイングを持つインバータによって駆動される16Hzの周波数でスイッチングされる。比較器は、REパッド上の電圧スイングを検知し、そのスイングが閾値未満であれば、比較器出力は接続を示す。上述の比較は、パルスの両方の遷移において行われる。両方の遷移において閾値より低いスイングは接続を示すために必要であり、いずれかの位相における高いスイングを示す比較は、切断を示す。接続信号/切断信号は、その状態の遷移が少なくとも1/2秒で新しい状態への安定した指示を必要とするようにデバウンスされる。

【0333】

回路は、20pFのキャパシタと並列の、抵抗500kオーム、1メガオーム、2メガオーム、4メガオーム、8メガオーム、および16メガオームによって定義された6つの閾値を有する。この並列等価回路は、REパッドと電力レールの間の任意の電圧となっている可能性のある仮想グランドとの間にある。閾値精度は、±30%よりよい。

【0334】

センサー接続検知回路の出力は、センサーが接続されているかまたは切断されている場合に割り込みまたは処理部始動をプログラムにより生成することができる。この回路は、nPOR2_INがhighレベルにあり、VDDおよびVDDAが存在している場合に必ずアクティブである。この回路に対する電流ドレインは、平均100nAより小さい。

【0335】

WAKEUPパッド

【0336】

WAKEUP回路は、VDD電源によって電力を供給され、入力は0VからVBATの範囲を有する。WAKEUPパッド4272は、 80 ± 40 nAの弱いプルダウンを有する。この電流は、BIAS_GEN4220の出力から導かれ得る。この回路が消費する平均電流は、0V入力で50nA未満である。

【0337】

WAKEUP入力は、 1.22 ± 0.1 Vの立ち上がり入力電圧閾値 V_{ih} を有し、立ち下がり入力閾値は、立ち上がり閾値の $-25\text{mV} \pm 12\text{mV}$ である。好ましい実施形態では、WAKEUP入力に関連する回路は、値が-0.2からVBAT電圧までである入力に対して100nA以下の電流を引き込む(この電流は入力プルダウン電流を除外する)。WAKEUPパッドは、少なくとも1/2秒間デバウンスされる。

【0338】

WAKEUP回路の出力は、WAKEUPパッドが状態を変えた場合に割り込みまたは処理部始動をプログラムにより生成することができる。(イベントハンドラーの節を参照)。WAKEUPパッド回路は、電池保護回路がローバッテリー状態を示している場合に<1nAの低電流をとるように構成されることに留意することが重要である。

【0339】

UART WAKEUP

【0340】

ASICは、nRX_EXTパッド4274を監視するように構成される。nRX_EXTレベルが、1/2秒を超えて連続的に高い(UART BREAK)場合、UART WAKEUPイベントが発生する。原因となるUART WAKEUPイベントのサンプリングは、1/4秒と短い間に連続的なhighレベルで生成される可能性がある。UART WAKEUPイベントは、プログラムにより、割り込み、WAKEUPおよび/またはマイクロプロセッサリセット(nRESET_OD)を発生することができる。(イベントハンドラーの節を参照)。

【0341】

好ましい実施形態では、UART WAKEUP入力に関連する回路は、100nA以下の電流を引き込み、UART WAKEUPパッド回路は、電池保護回路がローバッテリー状態を示している場合に<1nAの低電流をとるように構成される。UART Wakeup入力は、 1.22 ± 0.1 Vの立ち上がり入力電圧閾値 V_{ih} を有する。立ち下がり入力閾値は、立ち上がり閾値の $-25\text{mV} \pm 12\text{mV}$ である。

【0342】

10

20

30

40

50

マイクロプロセッサのウェイクアップ制御信号

【 0 3 4 3 】

ASICは、マイクロプロセッサのパワーマネージメントを制御するのに助ける信号を発生することができる。特に、ASICは、以下の信号を発生することができる。

(i)nSHUTDN--nSHUTDNは、オフチップVDDレギュレータの電力有効化を制御することができる。nSHUTDNパッドは、VBAT電力レール上にある。nSHUTDNは、電池保護回路がローバッテリー状態を示した場合にlowレベルとなり、そうでない場合にはnSHUTDNはhighレベルになるものとする。

(ii)VPAD_EN--VPAD_ENは、VPAD電力を供給する外部レギュレータの電力有効化を制御することができる。この外部信号に対応する内部信号は、VPADパッドからの入力VPAD電力が無効化されたときにフローティング入力による余分な電力を引き起こさないことを確実にする。VPAD_ENパッドは、VBAT電力レール上の出力である。VPAD_EN信号は、電池保護信号がローバッテリーを示した場合にlowレベルである。VPAD_EN信号は、タイマーを起動するソフトウェアコマンドによってlowレベルに設定されるものとしてよく、タイマーのターミナルカウントはVPAD_ENを強制的にlowレベルにする。以下のイベントは、電池保護信号が良好な電池であることを示している場合にVPAD_EN信号をhighレベルにし得る(詳細はイベントハンドラーの節を参照)。lowレベルからhighレベルに遷移するnPOR2_IN、SW/タイマー(プログラム可能)、WAKEUP遷移、lowレベルからhighレベルに、および/またはhighレベルからlowレベルに(プログラム可能)、センサー接続遷移、lowレベルからhighレベルに、および/またはhighレベルからlowレベルに(プログラム可能)、UARTブレーク、およびRTC時間イベント(プログラム可能)。

(iii)UP_WAKEUP--UP_WAKEUPは、マイクロプロセッサウェイクアップパッドに接続することができる。これは、スリープモードまたは類似のパワーダウンモードからマイクロプロセッサをウェイクアップすることを意図している。UP_WAKEUPパッドは、VPAD電力レール上の出力である。UP_WAKEUP信号は、負論理、正論理、またはパルスとなるようにプログラムすることができる。UP_WAKEUP信号は、タイマーを起動するソフトウェアコマンドによってlowレベルに設定されるものとしてよく、タイマーのターミナルカウントはUP_WAKEUPを強制的にlowレベルにする。以下のイベントは、電池保護信号が良好な電池であることを示している場合にUP_WAKEUP信号をhighレベルにし得る(詳細はイベントハンドラーの節を参照)。lowレベルからhighレベルに遷移するnPOR2_IN、SW/タイマー(プログラム可能)、WAKEUP遷移、lowレベルからhighレベルに、および/またはhighレベルからlowレベルに(プログラム可能)、センサー接続遷移、lowレベルからhighレベルに、および/またはhighレベルからlowレベルに(プログラム可能)、UARTブレーク、およびRTC時間イベント(プログラム可能)。WAKEUP信号は、プログラム可能な量によって遅延させることができる。WAKEUPがパルスとなるようにプログラムされている場合、パルス幅もプログラムすることができる。

(iv)CLK_32KHZ--CLK_32KHZパッドは、低速クロックを供給するためにマイクロプロセッサに接続することができる。このクロックは、オン/オフプログラム可能であり、プログラムによってオンにしてイベントをウェイクアップする。CLK_32KHZパッドは、VPAD電力レール上の出力である。CLK_32KHZ信号は、電池保護信号がローバッテリーを示した場合にlowレベルである。CLK_32KHZ信号は、プログラム可能ビットによってオフにプログラムすることができる。デフォルトはONである。CLK_32KHZ信号は、タイマーを起動するソフトウェアコマンドによって無効化されるものとしてよく、タイマーのターミナルカウントはCLK_32KHZを強制的にlowレベルにする。以下のイベントは、電池保護信号が良好な電池であることを示している場合にCLK_32KHZ信号を有効化し得る(詳細はイベントハンドラーの節を参照)。lowレベルからhighレベルに遷移するnPOR2_IN、SW/タイマー(プログラム可能)、WAKEUP遷移、lowレベルからhighレベルに、および/またはhighレベルからlowレベルに(プログラム可能)、センサー接続遷移、lowレベルからhighレベルに、および/またはhighレベルからlowレベルに(プログラム可能)、UARTブレーク、RTC時間イベント(プログラム可能)、および電池保護回路によるローバッテリーの検出。

10

20

30

40

50

(v) nRESET_OD--nRESET_ODはマクロプロセッサに接続してマイクロプロセッサリセットを引き起こすことができる。nRESET_ODは、イベントをウェイクアップするようにプログラム可能である。nRESET_ODパッドは、VPAD電力レール上の出力である。このパッドはオープンドレイン(nfet出力)である。nRESET_OD信号は、電池保護信号がローバッテリーを示した場合にlowレベルである。nRESET_ODアクティブ時間は、1から200ミリ秒までプログラム可能である。デフォルトは200msである。以下のイベントは、nRESET_OD信号をlowレベルにアサートし得る(詳細はイベントハンドラーの節を参照)。nPOR2_IN、SW/タイマー(プログラム可能)、WAKEUP遷移、lowレベルからhighレベルに、および/またはhighレベルからlowレベルに(プログラム可能)、センサー接続遷移、lowレベルからhighレベルに、および/またはhighレベルからlowレベルに(プログラム可能)、UARTブレイク、およびRTC時間イベント(プログラム可能)。

10

(vi) UP_INT--UP_INTは、マイクロプロセッサに接続して割り込みを伝えることができる。UP_INTは、イベントをウェイクアップするようにプログラム可能である。UP_INTパッドは、VPAD電力レール上の出力である。UP_INT信号は、電池保護信号がローバッテリーを示した場合にlowレベルである。UP_INT信号は、タイマーを起動するソフトウェアコマンドによってhighレベルに設定されるものとしてよく、タイマーのターミナルカウントはUP_INTを強制的にhighレベルにする。以下のイベントは、電池保護信号が良好な電池であることを示している場合にUP_INT信号をhighレベルにアサートし得る(詳細はイベントハンドラーの節を参照)。SW/タイマー(プログラム可能)、WAKEUP遷移、lowレベルからhighレベルに、および/またはhighレベルからlowレベルに(プログラム可能)、センサー接続遷移、lowレベルからhighレベルおよび/またはhighレベルからlowレベルに(プログラム可能)、UARTブレイク、RTC時間イベント(プログラム可能)、電池保護回路によるローバッテリーの検出、およびマスクされていないときのASIC割り込みのどれか。

20

【 0 3 4 4 】

ASICは、マイクロプロセッサに対するブートモード制御として働き得るGPIO1およびGPIO0パッドを有する。POR2イベントは、ビットがGPIO1&GPIO0(それぞれMSB、LSB)にマッピングされる2ビットカウンターをリセットする。UARTブレイクの立ち上がりエッジでカウンターが1だけインクリメントされ、カウンターは4を法としてカウントし、状態11でインクリメントされた場合にゼロになる。ブートモードカウンターは、SPIを介してプリセット可能である。

30

【 0 3 4 5 】

イベントハンドラー/ウォッチドッグ

【 0 3 4 6 】

ASICは、システム状態および入力信号の変化を含む、イベントへの応答を定義するイベントハンドラーを組み込んでいる。イベントは、すべての割り込みソースを含む(例えば、UART_BRK、WAKE_UP、センサー接続など)。刺激へのイベントハンドラーの応答は、SPIインターフェースを通じてソフトウェアによってプログラム可能である。しかし、応答によっては、ハード配線されるものもある(非プログラム可能)。

【 0 3 4 7 】

イベントハンドラーアクションは、イネーブル/ディセーブルVPAD_EN、イネーブル/ディセーブルCLK_32KHZ、アサートnRESET_OD、アサートUP_WAKEUP、およびアサートUP_INTを含む。イベントウォッチドッグのタイマー1からタイマー5は、250ミリ秒から16,384秒まで250ミリ秒単位でインクリメントするように個別にプログラム可能である。イベントウォッチドッグのタイマー6から8に対するタイムアウトはハードコーディングされる。タイマー6およびタイマー7に対するタイムアウトは1分であり、タイマー8に対するタイムアウトは5分である。

40

【 0 3 4 8 】

ASICは、イベントによってトリガーされたときにマイクロプロセッサの応答を監視するウォッチドッグ機能も有する。イベントウォッチドッグは、マイクロプロセッサがイベント誘導活動をアクノリッジするのに失敗したときにアクティベートされる。イベントウォ

50

タッチドッグは、アクティベートされた後、プログラム可能なアクションのシーケンス、イベントウォッチドッグタイマー1~5を実行し、その後、ハード配線されたアクションのシーケンス、イベントウォッチドッグタイマー6~8を実行して、マイクロプロセッサの応答を再獲得する。このアクションのシーケンスは、マイクロプロセッサへの割り込み、リセット、ウェイクアップ、アサート32KHzクロック、パワーダウン、および電源投入を含む。

【0349】

これらのアクションのシーケンスにおいて、マイクロプロセッサが記録された活動のアクノリッジの能力を再獲得した場合、イベントウォッチドッグはリセットされる。ASICがマイクロプロセッサからアクノリッジを取得するのに失敗した場合、イベントウォッチドッグは、UART_BRKがマイクロプロセッサを再起動するのを許す状態でマイクロプロセッサをパワーダウンし、これはアラームをアクティベートする。アクティベートされると、アラーム状態が、プログラム可能な繰り返しパターンでパッドALARM上に約1kHzの周波数の方形波を発生する。プログラム可能なパターンは、プログラム可能なバーストオンおよびオフ時間がある2つのプログラム可能なシーケンスを有する。アラームは、SPIポートを介してプログラムされ得る別のプログラム可能なパターンを有する。これは、プログラム可能なバーストオンおよびオフ時間がある2つのプログラム可能なシーケンスを有する。

【0350】

デジタル/アナログ(D/A)

【0351】

好ましい一実施形態において、ASICは、2つの8ビットD/Aコンバータ4276、4278を有し、特性は以下のとおりである。

- (i) D/Aは50pF未満の負荷で1ミリ秒未満で安定する。
- (ii) D/Aは少なくとも8ビットの精度を有する。
- (iii) 出力範囲は0から1.22Vまたは0からVDDAのいずれかにプログラム可能である。
- (iv) D/A電圧基準の温度感度は1mV/ 未満である。
- (v) DNLは1LSB未満である。

(vi) D/Aによって消費される電流はVDDA電源から2 μ A未満である。

(vii) それぞれのD/Aはパッドへの出力Iを有する。

(viii) D/A出力はハイインピーダンスである。負荷電流は1nA未満でなければならない。

(ix) D/Aパッドは、レジスタからデジタル信号を出力するようにプログラムされ得る。出力スイングはVSSAからVDDAである。

【0352】

充電器/データダウンローダイインターフェース

【0353】

TX_EXT_OD4280は、入力がTX_UP入力パッド上の信号であるオープンドレイン出力である。これは、TX_EXT_ODパッドがUARTアイドル状態で開になることを許す。TX_EXT_ODパッドは、その電圧を監視する比較器を有する。電圧がデバウンス期間(1/4秒)に比較器閾値電圧より高い場合、出力nBAT_CHRG_EN(4281)はlowレベルになる。この比較器およびこの機能を有する他の関連する回路は、VBATおよび/またはVDDBUプレーン上にある。

【0354】

この機能に関連する回路は、nBAT_CHRG_ENのアサートを無効化することなく外部デバイスとの通常の通信の結果生じるTX_EXT_ODパッド上でlowレベルを許さなければならない。POR1がアクティブである場合、nBAT_CHRG_ENはhighレベルになる(アサートされない)。比較器の閾値電圧は0.50Vから1.2Vの間である。比較器はヒステリシスを有し、立ち下がり閾値は、立ち上がり閾値より約25mV低い。

【0355】

nRX_EXTパッドは、このパッド上で信号を反転し、それをRX_UPに出力する。この方法で、nRX_EXT信号はlowレベルでアイドル状態になる。nRX_EXTは、VBAT電圧までの入力を受け付けなければならない。nRX_EXT閾値は1.22V \pm 3%である。この比較器の出力は、マイクロプロセッサが読み出すのにSPIバス上で利用可能である。

【 0 3 5 6 】

nRX_EXTパッドは、 $80 \pm 30\text{nA}$ となる電流をプログラムにより吐き出す手段も組み込み、最高電圧はVBATである。ASICレイアウトは、マスク層の変化を最小数に抑えて50nA未満のステップで30nAから200nAまでこの電流を調節するマスクプログラム可能なオプションを有する。プログラム可能ビットは、UARTブレーク検出をブロックし、RX_UPを強制的にhighレベルにするために利用可能である。通常動作では、このビットは、nRX_EXTへの電流吐き出しを可能にする前にhighレベルにセットされ、次いで、RX_UP上でグリッチが発生しないこと、またはUARTブレークイベントが発生しないことを確実にするように電流吐き出しが無効化された後にlowレベルにセットされる。ウェットコネクタ検出器を実装することに留意し、nRX_EXTへの電流ソースがアクティブである間に、lowレベルの入力電圧を示すRX比較器は、漏れ電流を示す。ASICは、nRX_EXTパッド上に約100kオームのプルダウン抵抗器を備える。このプルダウンは、電流ソースがアクティブであるときに切断される。

10

【 0 3 5 7 】

センサー接続スイッチ

【 0 3 5 8 】

ASICは、パッド、SEN_CONN_SW(4282)を有するものとし、これはVSS(4284)への低い抵抗を検出することができる。SEN_CONN_SWは、SEN_CONN_SW=0Vで5から25 μA の電流を吐き出し、最大開回路電圧は0.4Vである。ASICレイアウトは、マスク層の変化を最小数に抑えて5 μA 未満のステップで1 μA から20 μA までこの電流を調節するマスクプログラム可能なオプションを有する。SEN_CONN_SWは、SEN_CONN_SWとVSSA(4234)との間に、閾値が2kから15kオームである抵抗の存在を検出する関連する回路を有する。この回路の平均電流ドレインは、最大50nAである。サンプリングは、この低い電流を達成するために使用されなければならない。

20

【 0 3 5 9 】

発振器較正回路

【 0 3 6 0 】

ASICは、入力が内部または外部クロックソースに導かれ得るカウンターを有する。一方のカウンターで、他方のカウンターに対するプログラム可能なゲーティング間隔を生成する。ゲーティング間隔は、32kHz発振器からの1から15秒を含む。いずれかのカウンターへ導かれ得るクロックは、32kHz、RC発振器、高速RC発振器、およびGPIOパッドからの入力である。

30

【 0 3 6 1 】

発振器バイパス

【 0 3 6 2 】

ASICは、発振器の出力のそれぞれの代わりに外部クロックを使用することができる。ASICは、特定のTEST_MODEがアサートされたときのみ書き込めるレジスタを有する。このレジスタは、RC発振器に対する外部入力を有効化するビットを有しており、他のアナログテスト制御信号と共有され得る。しかし、このレジスタは、TEST_MODEがアクティブでない場合に発振器バイパスビットがアクティブになるのを許さない。

40

【 0 3 6 3 】

ASICは、RC発振器をバイパスする外部クロックに対する入力パッドも有する。パッド、GPIO_VBATは、VBAT電力プレーン上にある。ASICは、32KHZ発振器に対するバイパスインネブルパッド、OSC32K_BYPASSをさらに備える。highレベルのときに、32KHZ発振器出力は、OSC32KHZ_INパッドを駆動することによって供給される。通常は、OSC32KHZ_INパッドは水晶発振器に接続されることに留意されたい。

【 0 3 6 4 】

ASICは、HS_RC_OSCをバイパスする外部クロックに対する入力を有する。バイパスは、プログラム可能レジスタビットによって有効化される。HS_RC_OSCは、VDDプレーン上のGPIOによって、またはVPADプレーン上のGPIOによってプログラムにより供給され得る。

【 0 3 6 5 】

50

SPIスレーブポート

【0366】

SPIスレーブポートは、チップセレクト入力(SPI_nCS)4289、クロック入力(SPI_CK)4286、シリアルデータ入力(SPI_MOSI)4287、およびシリアルデータ出力(SPI_MISO)4288からなるインターフェースを備える。チップセレクト入力(SPI_nCS)は、負論理入力であり、オフチップSPIマスターによってアサートされ、SPIトランザクションを開始し、限定する。SPI_nCSがlowレベルにアサートされた場合、SPIスレーブポートは、SPIスレーブとして自己構成し、クロック入力(SPI_CK)に基づきデータトランザクションを実行する。SPI_nCSが非アクティブの場合、SPIスレーブポートは自己リセットし、リセットモードに留まる。このSPIインターフェースはブロック転送をサポートしているため、マスターは、転送が終了するまでSPI_nCSをlowレベルに保つべきである。

10

【0367】

SPIクロック入力(SPI_CK)は、常に、SPIマスターによってアサートされる。SPIスレーブポートは、SPI_CKの立ち上がりエッジを使用して着信データをSPI_MOSI入力上でラッチし、SPI_CKの立ち下がりエッジを使用して発信データをSPI_MISO出力上に駆動する。シリアルデータ入力(SPI_MOSI)は、SPIマスターからSPIスレーブにデータを転送するために使用される。すべてのデータビットは、SPI_CKの立ち下がりエッジの後にアサートされる。シリアルデータ出力(SPI_MISO)は、SPIスレーブからSPIマスターにデータを転送するために使用される。すべてのデータビットは、SPI_CKの立ち下がりエッジの後にアサートされる。

20

【0368】

SPI_nCS、SPI_CK、およびSPI_MOSIは、SPIマスターがパワーダウンされていない限り、常にSPIマスターによって駆動される。VPAD_ENがlowレベルである場合、これらの入力は、それらの入力に関連する電流ドレインが10nA未満であり、SPI回路がリセットまたは非アクティブに保持されるように調整される。SPI_MISOは、SPI_nCSがアクティブである場合にのみSPIスレーブポートによって駆動され、そうでない場合には、SPI_MISOはトライステート状態である。

【0369】

チップセレクト(SPI_nCS)は、SPIデータトランザクションのデータ転送パッケージを定義し、フレーム化する。データ転送パッケージは、3つの部分からなる。4ビットコマンドセクションと、それに続いて12ビットアドレスセクションがあり、その後任意の個数の8ビットデータバイトが続く。コマンドビット3は方向ビットとして使用される。「1」は書き込みオペレーションを示し、「0」は読み出しオペレーションを示す。コマンドビット2、1、および0の組み合わせは、以下の定義を有する。未使用の組み合わせは未定義である。

30

- (i)0000:データを読み出し、アドレスをインクリメントする。
- (ii)0001:データを読み出すが、アドレスに変更はない。
- (iii)0010:データを読み出し、アドレスをデクリメントする。
- (iv)1000:データを書き込み、アドレスをインクリメントする。
- (v)1001:データを書き込むが、アドレスに変更はない。
- (vi)1010:データを書き込み、アドレスをデクリメントする。
- (vii)x011:テストポートアドレッシング

40

【0370】

12ビットアドレスセクションは、開始バイトアドレスを定義する。SPI_nCSが、最初のデータバイトの後もアクティブのままであり、マルチバイト転送であることを示す場合、アドレスは、1バイト転送される毎に1だけインクリメントされる。アドレスの(アドレス<11:0>)ビット<11>は、最高アドレスビットを示す。アドレスは、境界に到達するとラップアラウンドする。

【0371】

データはバイト形式であり、ブロック転送は、すべてのバイトを1つのパッケージで転送できるようにSPI_nCSを拡張することによって実行され得る。

50

【 0 3 7 2 】

マイクロプロセッサ割り込み

【 0 3 7 3 】

ASICは、ホストマイクロプロセッサに割り込みを送信することを目的として、VPAD論理レベル、UP_INTの出力を有する。マイクロプロセッサ割り込みモジュールは、割り込みステータスレジスタ、割り込みマスクレジスタ、およびすべての割り込みステータスに論理OR演算を実行して1つのマイクロプロセッサ割り込みにする機能からなる。割り込みは、エッジ検知とレベル検知の両方のスタイルをサポートするように実装されている。割り込みの極性は、プログラム可能である。デフォルトの割り込みはTBDである。

【 0 3 7 4 】

好ましい一実施形態において、AFE ASIC上のすべての割り込みソースは、割り込みステータスレジスタに記録される。「1」を対応する割り込みステータスビットに書き込むと、対応する保留中の割り込みがクリアされる。AFE ASIC上のすべての割り込みソースは、割り込みマスクレジスタを通じてマスク可能である。「1」を対応する割り込みマスクビットに書き込むと、対応する保留中の割り込みのマスクングが有効化される。「0」を対応する割り込みマスクビットに書き込むと、対応する割り込みのマスクングが無効化される。割り込みマスクレジスタのデフォルトの状態は、TBDである。

【 0 3 7 5 】

汎用入力/出力(GPIO)/パラレルテストポート

【 0 3 7 6 】

本発明の実施形態では、ASICは、VPADレベル信号上で動作する8個のGPIOを有することができる。ASICは、VBATレベル信号上で動作する1つのGPIOと、VDDレベル信号上で動作する1つのGPIOを有する。GPIOはすべて、少なくとも以下の特性を有する。

(i)レジスタビットは、それぞれのGPIOの選択および方向を制御する。

(ii)ASICは、SPIインターフェース上で読み出せる入力としてGPIOを構成するための手段を有する。

(iii)ASICは、割り込みを発生する入力としてGPIOを構成するための手段を有する。

(iv)ASICは、SPIインターフェース上で書き込めるレジスタビットによって制御される出力としてそれぞれのGPIOを構成するための手段を有する。

(v)プログラムにより、ASICは、GPIO_VBATまたはGPIO_VDDに印加される入力信号をGPIO(VPAD電力プレーン上の)に出力することができる。(レベルシフト機能)。

(vi)ASICは、発振器較正回路への入力としてそれぞれのGPIOを構成するための手段を有する。

(vii)ASICは、それぞれの電力プレーン上の少なくとも1つのGPIOへのそれぞれの汎用比較器出力を構成するための手段を有する。比較器出力の極性は、プログラム可能ビットによってプログラム可能である。

(viii)GPIOは、マイクロプロセッサ割り込み発生機能を有する。

(ix)GPIOは、ドレイン出力をオープンするようにプログラム可能である。

(x)VPAD電力プレーン上のGPIOは、マイクロプロセッサの起動制御を実装するように構成可能である。

【 0 3 7 7 】

パラレルテストポートは、VPAD電圧プレーン上の8ビットGPIOを共有する。このテストポートは、レジスタの内容およびさまざまな内部信号を観察するために使用される。このポートの出力は、通常モードにおけるポート構成レジスタによって制御される。8'hFFをGPIO_01S_REG & GPIO_02S_REGの両レジスタに書き込むと、テストポートデータはGPIO出力へ導かれるが、8'h00をGPIO_ON_REGレジスタに書き込むと、テストポートデータは無効化され、GPIO出力上へのGPIOデータは有効化される。

【 0 3 7 8 】

レジスタおよび事前グループ化された内部信号は、SPIスレーブポートを通じてターゲットレジスタをアドレッシングすることによってこのテストポート上で観察することがで

10

20

30

40

50

きる。SPIパケットは、4'b0011に設定されたコマンドビットと、この後に続く12ビットターゲットレジスタアドレスとを有する。パラレルテストポートは、次のテストポートアドレッシングコマンドが受信されるまでアドレッシングされたレジスタの内容を表示し続ける。

【0379】

アナログテストポート

【0380】

ICは、パッド、TP_ANAMUX(4290)に信号を供給するマルチプレクサを有し、これはテストのため内部アナログ回路ノードに対する視認性をもたらす。このICは、パッド、TP_RES(4260)に信号を供給するマルチプレクサも有し、これもテストのため内部アナログ回路ノードに対する視認性をもたらす。このパッドは、さまざまなシステム較正を実行するために通常のアプリケーションにおける高精度1メガオームの抵抗器も収容する。

10

【0381】

チップID

【0382】

ASICは、32ビットマスクプログラム可能IDを備える。SPIインターフェースを使用するマイクロプロセッサは、このIDを読み取ることができる。このIDは、IDを変更する場合にチップの経路変更が必要にならないようにアナログ電子回路ブロック内に配置されるべきである。設計は、IDを変更するのに1つの金属または1つのコンタクトマスクのみが必要であるような設計であるべきである。

20

【0383】

スペアテスト出力

【0384】

ASICは、SPIインターフェース上で送信されるコマンドの下で8ビットGPIOに多重化され得る16個のスペアデジタル出力信号を有する。これらの信号は、2つの8ビットバイトとして編成され、使用されない場合にVSSに接続される。

【0385】

デジタルテスト

【0386】

ASICは、2つの入力ピン、TEST_CTL0(4291)およびTEST_CTL1(4292)を使用するテストモードコントローラを有する。テストコントローラは、以下の機能を有するテスト制御信号の組み合わせから信号を発生する(TEST_CTL<1:0>)。

30

(i)0 通常動作モードである。

(ii)1 アナログテストモードである。

(iii)2 スキャンモードである。

(iv)3 VDD_ENがGPIO_VBATへの入力によって制御されるアナログテストモードである。

【0387】

テストコントローラロジックは、VDD電力プレーンとVDDBU電力プレーンとに分割される。スキャンモードでは、デジタルロジックへのアナログ出力を調整するためにテストLT_VBATはhighレベルにアサートされるべきである。ASICは、高速デジタルテストに十分に可能な程度のデジタルロジックで実装されたスキャン連鎖を有する。

40

【0388】

漏れテストピン

【0389】

ASICは、LT_VBATと称されるピンを有し、これはhighレベルのときに、すべてのアナログブロックを非アクティブモードにし、これにより漏れ電流のみが電源部から引かれるようにする。LT_VBATは、アナログブロックからのすべてのデジタルを安定したhighまたはlowレベル状態にし、インターフェースロジックの電流ドレインに影響を及ぼさないようにする。LT_VBATパッドは、VBATプレーン上にあり、10kから40kオームの抵抗でプルダウンしてある。

50

【 0 3 9 0 】

電源条件

【 0 3 9 1 】

本発明の実施形態では、ASICは、最低でも、マイクロプロセッサのクロックがオフになり、32kHzリアルタイムクロックが動作し、回路がセンサー接続、WAKE_UPピンのレベルの変化、またはnRX_EXT入力のBREAKを検出するようにアクティブになる低電力モードを備える。このモードは、最大4.0 μ AのVBAT(VDDBU)、VDD、およびVDDAからの全電流ドレインを有する。電池保護回路が、ローバッテリーを検出すると(電池保護回路の説明を参照)、ASICは、VBATおよびVDDBU電力プレーンのみがアクティブであるモードに入る。これは、ローバッテリー状態と称される。このモードにおけるVBAT電流は、0.3 μ A未満である。

10

【 0 3 9 2 】

ASICがポテンシオスタット構成にプログラムされ、どれか1つのWORK電極がH₂O₂(過酸化)モードでアクティブであり、その電圧が1.535Vに設定され、COUNTER増幅器は1.00Vに設定されたVSET_REでオンであり、20MEG負荷抵抗器がWORKとCOUNTERとの間に接続され、COUNTERとREとが一緒に接続され、1分毎に1回WORK電極電流測定を行う場合、すべての電源の平均電流ドレインは、7 μ A未満である。較正後の測定電流は、26.75nA \pm 3%であるべきである。追加のWORK電極を有効化すると、組み合わされた電流ドレインの増加は2 μ A未満であり、WORK電極の電流は25nAである。

【 0 3 9 3 】

ASICがポテンシオスタット構成にプログラムされ、診断機能がCOUNTER電極に関してWORK電極のうちの1つのインピーダンスを測定するよう有効化されている場合、ASICは、以下の条件を満たすように構成される。

20

(i)テスト周波数:0.1、0.2、0.3、0.5Hz、1.0、2.0、5.0、10、100、1000、および4000Hz。

(ii)上記の周波数の測定は、50秒を超えないものとする。

(iii)ASICに供給される全電荷は、8ミリクーロン未満である。

【 0 3 9 4 】

環境

【 0 3 9 5 】

本発明の好ましい実施形態において、ASICは以下のとおりである。

30

(i)0から70 の商用温度範囲で動作し、すべての仕様を満たす。

(ii)-20 から80 まで機能に関しては動作するが、精度が落ちる可能性がある。

(iii)-30から80 の温度範囲で保管された後に動作することが期待される。

(iv)1%から95%の相対湿度範囲で動作することが期待される。

(v)ESD保護は断りのない限りTBDパッケージでパッケージされたときにすべてのピン上で \pm 2KV人体モデルより大きい。

(vi)WORK1~WORK5、COUNTER、RE、TX_EXT_OD、およびnRX_EXTパッドが \pm 4KV人体モデルを超えて耐えるように構成される。

(vii)WORK1~WORK5およびREパッドの漏れ電流は40 で0.5nA未満であるように構成される。

40

【 0 3 9 6 】

本発明の実施形態では、ASICは、0.25ミクロンCMOSプロセスで製造されるものとしてよく、ASICに対するバックアップデータは、DVDディスク、916-TBD上にある。

【 0 3 9 7 】

上で詳しく説明されたように、ASICは、(i)複数のポテンシオスタットをサポートし、酸素または過酸化物のいずれかに基づく多端子グルコースセンサーとインターフェースし、(ii)マイクロコントローラとインターフェースして、小消費電力センサーシステムを形成し、(iii)EISベースのパラメータの測定値に基づきEIS診断を実行するために必要なアナログ電子回路を提供する。次に、EISベースのパラメータの測定および計算について、本発明の実施形態に従って説明する。

50

【0398】

すでに述べたように、0.1Hzから8kHzまでの範囲内の周波数のインピーダンスは、センサー電極の状態に関する情報をもたらす得る。AFE IC回路は、測定強制信号を生成するための回路およびこれらのインピーダンスを計算するために使用される測定を行うための回路を組み込んでいる。この回路に関する設計上の考慮事項として、電流ドレイン、精度、測定速度、必要な処理量、および制御マイクロプロセッサによって必要なオンタイムの長さが挙げられる。

【0399】

本発明の好ましい一実施形態において、AFE ICが電極のインピーダンスを測定するために使用する技術では、正弦波電圧を電極を駆動するDC電圧上に重ね合わせ、結果として得られるAC電流の位相および振幅を測定する。正弦波を生成するために、AFE ICは、デジタル合成正弦波電流を組み込む。このデジタル技術が使用されているのは、周波数および位相が水晶発振子から得られる時間基準によって正確に制御され、またDCから最大8kHzまでの周波数を容易に発生することができるからである。正弦波電流は、電圧源と直列につながる抵抗器に印加され、AC成分を電極電圧に加える。この電圧は、AC強制電圧である。次いで、これは選択されたセンサー電極を駆動する増幅器によってバッファリングされる。

【0400】

電極を駆動する電流は、強制正弦波からの結果として得られるAC電流成分を含み、電圧に変換される。次いで、この電圧は、合成正弦波に関して固定された位相を有する方形波と乗算することによって処理される。次いで、この乗算された電圧を積分する。プログラム可能な数の積分間隔--駆動正弦波の1/2期間の整数個分である間隔--の終わりに、ADCによって電圧が測定される。積分された電圧の値を伴う計算によって、インピーダンスの実部および虚部を求めることができる。

【0401】

インピーダンス測定に積分器を使用する利点は、測定のノイズ帯域幅が、波形を単にサンプリングすることに関して著しく低減されるという点にある。また、サンプリング時間要件は著しく低減され、ADCの速度要件を緩和する。

【0402】

図45は、AFE ICのEIS回路の主ブロックを示している(図42の参照番号4255で示されている)。IDAC4510は、システムクロックと同期して階段状正弦波を発生する。このシステムクロックの高い周波数でIDACはデジタルコードを含むルックアップテーブル内を辿る。このコードによりIDACが駆動され、正弦波を近似する出力電流を発生する。この正弦波電流は抵抗器の端子間に強制されDCオフセット、VSET8(4520)を持つAC成分、Vin_acを与える。IDAC回路が無効化されると、DC出力電圧はVSET8に戻り、電極平衡に対する攪乱は最小になる。次いで、この電圧は、直列抵抗、Rsenseを通して電極を駆動する増幅器4530によってバッファリングされる。Rsense上の差動電圧は、電流に比例する。この電圧は、電圧に+1または-1のいずれかを乗算する乗算器4540に送られる。これは、スイッチおよび差動増幅器(計装用増幅器)によって行われる。システムクロックは分周されて乗算機能を制御する位相クロック4550を発生し、また正弦波に関して0、90、180、または270度に設定され得る。

【0403】

図46および図47のプロットは、実抵抗を表す、0度の位相ずれを有する電流に対する図45に示されている回路の信号のシミュレーションを示している。これらの例示的なシミュレーションについて、シミュレーション入力値は、0.150Vに等しい電流センス電圧を与えるように選択された。インピーダンスおよび位相を導出するのに十分な情報を得るために、2つの積分が必要である。1つは0度位相乗算(図46)によるもので、もう1つは90度位相乗算(図47)によるものである。

【0404】

インピーダンスの計算

【0405】

積分器出力を記述する方程式を以下に示す。簡単のため、正弦波周期の1/2のみを考察する。図46および図47のプロットからわかるように、全積分器出力は、近似的に、積分された1/2サイクルの数を乗算した1/2正弦波サイクルの積分値である。積分時間に関する乗算スイッチは、積分器に対する信号の「ゲーティング」機能を実行し、これは積分の範囲を設定するものとみなせることに留意されたい。乗算信号は、生成される正弦波に対する固定位相を有する。これは、ソフトウェアによって0、90、180、または270度に設定され得る。正弦波が乗算方形波に関して同相(ずれが0度)である場合、積分の範囲は、(180°)と0(0°)となる。正弦波が90度ずれる場合、積分の範囲は、3/4 (270°)および1/4 (90°)とみなせる。

【0406】

10

駆動正弦波に関して同相(0°)の乗算方形波の公式を以下に示す。これは、電流の実成分に比例する電圧を与える。は、乗算方形波に関する正弦波の位相ずれであり、Voutは、積分器出力であり、Aamplは、電流正弦波振幅である。また正弦波の周期は、1/fであり、RCは、積分器の時定数である。

【0407】

【数5】

$$v_{out0} = \int_0^{\frac{1}{2f}} \frac{V_m}{RC} \partial t = \frac{A_{ampl}}{RC} \int_0^{\frac{1}{2f}} \sin[2\pi f \partial t + \phi] = -\frac{A_{ampl}}{2\pi f RC} \cos[2\pi f t + \phi] \Big|_0^{\frac{1}{2f}}$$

20

$$v_{out0} = -\frac{A_{ampl}}{2\pi f RC} [\cos[\pi + \phi] - \cos[\phi]]$$

$$\cos(\phi + \varphi) = \cos(\phi)\cos(\varphi) - \sin(\phi)\sin(\varphi); \quad \cos(\pi + \phi) = -\cos(\phi);$$

$$\cos(-\phi) = \cos(\phi)$$

30

$$v_{out0} = \frac{-A_{ampl}}{2\pi f RC} [\cos(\pi + \phi) - \cos(\phi)] = \frac{A_{ampl}}{2\pi f RC} [\cos(\phi) + \cos(\phi)] = \frac{A_{ampl}}{\pi f RC} \cos(\phi)$$

【0408】

=0ならば、

【0409】

【数6】

$$v_{out0} = \frac{A_{ampl}}{\pi f RC}$$

40

【0410】

である。これは、電流の実部に対応している。

【0411】

電流の虚数成分に比例する出力を生成する駆動正弦波に関する乗算方形波の直角位相(90°)については以下のとおりである。

【0412】

【数7】

$$v_{out90} = \int_{\frac{1}{4f}}^{\frac{3}{4f}} \frac{V_{in}}{RC} \partial t = \frac{A_{ampl}}{RC} \int_{\frac{1}{4f}}^{\frac{3}{4f}} \sin[2\pi f \partial t + \phi] = -\frac{A_{ampl}}{2\pi f RC} \cos[2\pi f t + \phi] \Big|_{\frac{1}{4f}}^{\frac{3}{4f}}$$

$$v_{out90} = -\frac{A_{ampl}}{2\pi f RC} \left[\cos\left[\frac{3}{2}\pi + \phi\right] - \cos\left[\frac{1}{2}\pi + \phi\right] \right]$$

10

$$\cos(\phi + \varphi) = \cos(\phi)\cos(\varphi) - \sin(\phi)\sin(\varphi); \quad \cos\left[\frac{3}{2}\pi + \phi\right] = \sin(\phi);$$

$$\cos\left[\frac{1}{2}\pi + \phi\right] = -\sin(\phi)$$

$$v_{out90} = \frac{-A_{ampl}}{2\pi f RC} [\sin(\phi) + \sin(\phi)] = \frac{-A_{ampl}}{2\pi f RC} [2\sin(\phi)] = \frac{-A_{ampl}}{\pi f RC} \sin(\phi)$$

20

【0413】

=0ならば、

【0414】

【数8】

$$v_{out90} = \frac{A_{ampl}}{\pi f RC} \sin(\phi) = 0$$

【0415】

である。これは、電流の虚部に対応している。

30

【0416】

図46に示されている第1のプロット例において、 A_{ampl} は0.150vであり、周波数は1kHzであり、 $\phi=0$ であり、積分器に対するRCは20Mオームおよび25pFで、 $RC=0.5$ ミリ秒を与える。これらの数値を方程式に代入すると、0.09549vが得られ、これは図46のプロットの積分器出力と十分に対比される。積分期間にわたる積分器出力は、積分の開始から測定までのデルタ電圧であることに留意されたい。

【0417】

90°の方形波乗算について、 $\sin(0)=0$ なので結果は0であるべきである。シミュレーションの結果はこの値に近い。

【0418】

位相を計算するために、

40

【0419】

【数9】

$$\frac{v_{out90}}{v_{out0}} = \frac{\sin(\phi)}{\cos(\phi)}$$

【0420】

なので、

【0421】

50

【数 1 0】

$$\phi = \arctan \frac{\sin(\phi)}{\cos(\phi)} = \arctan \frac{V_{out90}}{V_{out0}}$$

【0 4 2 2】

となるが、ただし式中、 V_{out90} は、乗算に対する 90° の位相ずれを持つ積分器出力であり、 V_{out0} は、 0° の位相ずれに対する積分器出力である。 V_{out90} および V_{out0} の出力は、同じ数の $1/2$ サイクルについて積分されるか、またはサイクルの数で正規化されなければならない。実際のソフトウェア(例えば、ASIC)実装では、整数個数のサイクルが乗算器の前の回路内のオフセットを相殺するので整数サイクル(360°)のみが許されていることに留意することが重要である。

10

【0 4 2 3】

電流の大きさは、

【0 4 2 4】

【数 1 1】

$$|I| = \frac{A_{ampl}}{R_{sense}}$$

20

【0 4 2 5】

および

【0 4 2 6】

【数 1 2】

$$A_{ampl} = \frac{V_{out_90} \pi f RC}{\sin(\phi)}$$

【0 4 2 7】

もしくは

【0 4 2 8】

【数 1 3】

$$A_{ampl} = \frac{V_{out_0} \pi f RC}{\cos(\phi)}$$

【0 4 2 9】

、または

【0 4 3 0】

【数 1 4】

40

$$A_{ampl} = \pi f RC \sqrt{V_{out_0}^2 + V_{out_90}^2}$$

【0 4 3 1】

から求めることができる。この電流は、上で計算されたとおりの位相角を有する。

【0 4 3 2】

上記の分析から、乗算信号に関して電流の振幅および位相を決定することができる。強制電圧は、乗算信号に関して固定された位相(0 、 90 、 180 、または 270 度)で生成される、つまり、これは正確に制御されるようにデジタル方式で行われるということ

50

である。しかし、強制正弦波が電極に印加される前に経路内に少なくとも1つの増幅器があり、このことが、不要な位相ずれおよび振幅誤差を持ち込む。これは、電極の近くで電氣的に得られる強制正弦波信号を積分することで補償され得る。これにより、強制電圧の振幅および位相を決定することができる。電流と電圧の両方の波形に対する経路は、同じ回路で処理されるので、アナログ回路の利得および位相誤差は相殺される。

【0433】

注目している変数はインピーダンスなので、 A_{amp1} を実際に計算する必要はない可能性がある。電流波形および電圧波形は、同じ経路で積分されるので、電流と電圧との比に単純な関係が存在する。乗算機能の位相を記述するために積分された電流センス電圧 V_{I_out} および積分された電極電圧を V_{V_out} として下付き文字を付けて呼び出すと以下のようになる。

10

【0434】

【数15】

$$I = \frac{A_{I_ampl}}{R_{sense}} \angle \phi = \frac{V_{I_out_0} \pi f RC}{\cos(\phi) R_{sense}} \angle \phi;$$

$$V = A_{V_ampl} \angle \theta = \frac{V_{V_out_0} \pi f RC}{\cos(\theta)} \angle \theta$$

20

【0435】

インピーダンスは、電圧を電流によって除算して得られる。以下のようになる。

【0436】

【数16】

$$Z = \frac{|V| \angle \theta}{|I| \angle \phi} = \frac{\frac{V_{V_out_0} \pi f RC \angle \theta}{\cos(\theta)}}{\frac{V_{I_out_0} \pi f RC \angle \phi}{\cos(\phi) R_{sense}}} = R_{sense} * \frac{V_{V_out_0} \cos(\phi)}{V_{I_out_0} \cos(\theta)} \angle (\theta - \phi)$$

30

【0437】

電圧および電流の大きさも、0および90度の位相積分電圧の平方の平方根から得られる。したがって、以下も使用することができる。

【0438】

【数17】

$$Z = \frac{|V| \angle \theta}{|I| \angle \phi} = \frac{\sqrt{V_{V_out_0}^2 + V_{V_out_90}^2} \angle \theta}{\sqrt{V_{I_out_0}^2 + V_{I_out_90}^2} \angle \phi} = R_{sense} * \frac{\sqrt{V_{V_out_0}^2 + V_{V_out_90}^2}}{\sqrt{V_{I_out_0}^2 + V_{I_out_90}^2}} \angle (\theta - \phi)$$

40

【0439】

波形の積分は、比較的高い周波数、例えば、256Hzを超える周波数に対して1つのハードウェア積分器で実行され得る。高い周波数は、次の4つの測定サイクルを必要とする。(i)1つは同相センサー電流に対する測定サイクル、(ii)1つは90度位相はずれのセンサー電流に対する測定サイクル、(iii)1つは同相強制電圧に対する測定サイクル、および(iv)1つは90度位相はずれの強制電圧に対する測定サイクル。

50

【0440】

2つの積分器を比較的低い周波数、例えば、約256Hzより低い周波数に対して使用することができ、積分値はシステムマイクロプロセッサで積分器の結果を数値的に組み合わせたものである。サイクル毎に積分が何回あるかを知ること、マクロプロセッサは0および90度の成分を適切に計算することができる。

【0441】

積分を強制AC波形と同期させ、より低い周波数では積分を少なくとも4つの部分に分けることで、マイクロプロセッサ内の積分部分の組み合わせで乗算機能を実現することができるのでハードウェア乗算器が不要になる。したがって、実部および虚部の電流情報を得るために積分パスは1つあればよい。より低い周波数では、増幅器の位相誤差がより小さくなり、したがって、ある周波数以下、例えば、1Hzから50Hzの間の周波数、好ましくは約1Hzより低い周波数で、強制電圧位相が決定される必要はなくなる。また、振幅は、より低い周波数について一定であると仮定することが可能であり、したがって、インピーダンスを決定するために、安定化した後の測定サイクルは1つあればよい。

10

【0442】

上で指摘されているように、比較的高い周波数に対しては1つのハードウェア積分器が使用されるが、比較的低い周波数では、2つの積分器が使用され得る。この点に関して、図45の配線図は、AFE IC内のEIS回路を比較的高いEIS周波数に使用されるものとして示している。これらの周波数では、積分器は、1つのサイクルで積分している間は飽和しない。実際、最高周波数に対して複数のサイクルが積分されるが、これはより大きな信号対雑音比を結果として生み出すより大きな出力信号を出すからである。

20

【0443】

比較的低い周波数では、例えば、約500Hzより低い周波数などでは、積分器出力は、共通パラメータで飽和し得る。したがって、これらの周波数について、交互に切り換えられる2つの積分器が使用される。すなわち、第1の積分器が積分している間、第2の積分器はA DCによって読み出されており、次いで、第1の積分の積分時間が終わったら積分する準備をするためリセットされる(ゼロに合わされる)。このようにして、信号は、積分内にギャップを入れることなく積分することができる。これは、図45に示されているEIS回路に第2の積分器および関連するタイミング制御部を加える。

【0444】

安定化サイクルの考慮事項

30

【0445】

上記の分析は、電流波形がサイクル毎に変化しない定常状態条件に対するものである。この条件は、抵抗器-キャパシタ(RC)回路網に正弦波を印加した直後には、キャパシタの初期状態のせいで満たされない。電流位相は、0度から始まり、定常状態値まで進む。しかし、測定では電流ドレインを低減するために費やす時間を最短にし、またDCセンサー測定(I_{sig})を行う十分な時間を用意することが望ましい。こうして、十分に正確な測定値を得るために必要なサイクルの数を決定する必要がある。

【0446】

単純なRC回路--抵抗器とキャパシタとを直列に接続した--に対する式は以下のとおりである。

40

【0447】

【数18】

$$v_{ac} = R * I(t) + \frac{1}{C} \int I(t) dt$$

【0448】

上記をI(t)について解くと、以下が得られる。

【0449】

50

【数 1 9】

$$I(t) = \frac{-1}{RC} \left[V_{c0}C + \frac{\omega V_m}{R \left[\omega^2 + \frac{1}{R^2 C^2} \right]} \right] e^{\frac{-t}{RC}} + \frac{V_m}{R} \left[\frac{1}{\left[\omega^2 + \frac{1}{R^2 C^2} \right]} \right] \left[\omega^2 \sin(\omega t) + \frac{\omega}{RC} \cos \omega t \right]$$

【0 4 5 0】

ただし式中、 V_{c0} は、キャパシタ電圧の初期値であり、 V_m は、駆動正弦波の大きさであり、 ω は、ラジアン周波数($2\pi f$)である。

10

【0 4 5 1】

第1の項は、非定常状態条件を定義する項を含む。システムの整定を高速化する一方法は、第1の項を0に等しいと置くことであり、これは、例えば、

【0 4 5 2】

【数 2 0】

$$V_{cinit} C = \frac{\omega V_m}{R \left[\omega^2 + \frac{1}{R^2 C^2} \right]} \quad \text{または} \quad V_{cinit} = \frac{RC \omega V_m}{\left[R^2 C^2 \omega^2 + 1 \right]}$$

20

【0 4 5 3】

を設定することによって行える。

【0 4 5 4】

これは、実際には必要でない場合があるが、強制正弦波の初期位相をDC定常状態点から V_{cinit} に即座にジャンプするように設定することが可能である。この技術を特定の周波数および予想される位相角について評価し可能な時間短縮を見つけることができる。

【0 4 5 5】

非定常状態項に、時間の指数関数を乗算する。これは、定常状態条件にどれだけ速く到達するかを決定する。RC値は、インピーダンス計算情報から一次近似として決定され得る。

30

【0 4 5 6】

【数 2 1】

$$X_c = \frac{1}{\omega C} = Z \sin \phi$$

【0 4 5 7】

と $R=Z \cos \phi$ が与えられると

【0 4 5 8】

【数 2 2】

$$RC = \frac{Z \cos \phi}{\omega Z \sin \phi} = \frac{1}{\omega \tan \phi}$$

40

【0 4 5 9】

が得られる。

【0 4 6 0】

5度の位相角で100Hzのセンサーでは、これは時定数が18.2ミリ秒であることを意味する。1%未満に整定する場合、これは約85ミリ秒の整定時間または8.5サイクルを意味する。その一方で、65度の位相角で0.10Hzのセンサーでは、これは時定数が0.75秒であることを

50

意味する。1%未満に整定する場合、これは約3.4秒の整定時間を意味する。

【0461】

したがって、上で詳述されているような本発明の実施形態において、ASICは、(少なくとも)7個の電極パッドを備え、そのうちの5個はWORK電極(すなわち、検知電極、または作用電極、またはWE)として割り当てられ、1個はCOUNTER(すなわち、対向電極、もしくはCE)というラベルを付けられ、残り1個はREFERENCE(すなわち、基準電極、またはRE)というラベルを付けられる。カウンター増幅器4321(図42を参照)は、プログラムにより、COUNTER、REFERENCE、および/またはWORK割り当てパッドのどれかに、およびこれらの組み合わせに接続され得る。すでに述べたように、本発明の実施形態は、例えば、5個よりも多いWEを備えることができる。この点に関して、本発明の実施形態は、5個を超える作用電極と

10

【0462】

本明細書で説明されているようなASICを使用することで、上述の5個の作用電極、対向電極、および基準電極のうちのそれぞれは、個別に独立してアドレッシング可能である。したがって、5個の作用電極のうちのどれか1つがオンにされ、 I_{sig} (電極電流)を測定し、どれか1つがオフにされ得る。さらに、5個の作用電極のうちのどれか1つは、EIS関係パラメータ、例えば、インピーダンスおよび位相の測定のためEIS回路に動作可能に接続/結合され得る。言い換えると、EISは、作用電極のうちの1つまたは複数で選択的に動作可能である。それに加えて、5個の作用電極のそれぞれの各電圧レベルは、基準電極に関して振幅および符号を独立してプログラムされ得る。これには多くの用途があり、例えば、1つ

20

【0463】

2つまたはそれ以上の作用電極が冗長電極として採用されている実施形態では、本明細書で説明されているEIS技術を使用して、例えば、複数の冗長電極のうちのどれが最適な機能している(例えば、より高速な始動、ディップが最小であるか、またはまったくないこと、感度損失が最小であるか、またはまったくないことなどに関して)かを判定し、これにより、グルコース測定値を得るために最適な作用電極のみをアドレッシングするようにできる。後者は、次いで、継続的な較正の必要性を、なくせないとしても、大幅に低減することができる。それと同時に、他の(冗長)作用電極は、(i)EISは「オフ」の電極に対しては動作し得ないので、オフにしてパワーマネージメントを行いやすくすること、(ii)パワーダウンすること、および/または(iii)EISを介して定期的に監視し、回復したかどうかを調べ、オンラインに戻せるようにすることが可能である。その一方で、最適でない電極は、較正の要求をトリガーすることができる。ASICは、電極のどれか--例えば、故障しているか、またはオフラインの作用電極を含む--を対向電極にすることもできる。したがって、本発明の実施形態において、ASICは、複数の対向電極を有し得る。

30

【0464】

上記では安全な冗長性を一般的に扱っているが、冗長電極が同じサイズであり、同じ化学作用、同じ設計などを有している場合、上述の診断アルゴリズム、融合方法、および関連するASICも、空間的に分散された、類似のサイズの、または異なるサイズの、作用電極とともに埋め込み時間の関数としてセンサー埋め込み完全性を評価する手段として使用することができる。したがって、本発明の実施形態において、異なる形状、サイズ、および/または構成を有し得る同じフレックス上の電極を含む、または特定の環境を対象とするために使用される、同じまたは異なる化学作用を含む、センサーが使用され得る。

40

【0465】

例えば、一実施形態では、1つまたは2つの作用電極は、例えばかなり良好な水和を有するように設計され得るが、2または3日を過ぎて持続し得ない。その一方で、他の作用電極は、長続きする耐久性を有するが、初期水和が遅い場合がある。そのような場合のために、作用電極の第1のグループが早期着用時にグルコースデータを生成するために使用され、その後、中間着用時に、電極の第2のグループへの切り換えを行うことができる(例えば

50

、ASICを介して)、アルゴリズムが設計され得る。そのような場合において、融合アルゴリズムは、例えば、WEのすべてについてデータを必ずしも「融合」し得ず、使用者/患者は、検知コンポーネントが中間着用時に切り換えられたことに気づかない。

【0466】

さらに他の実施形態では、全体的なセンサー設計は、異なるサイズのWEを含み得る。そのようなより小型のWEは、一般的に、より低い I_{sig} (より小さな幾何学的領域)を出力し、低血糖検出/精度に対して特に使用され得るが、より大きなWE--より大きな I_{sig} を出力する--が、正常血糖および高血糖精度に対して特に使用され得る。サイズの違いがある場合、これらの電極の診断のために、異なるEIS閾値および/または周波数が使用されなければならない。ASICは、上で説明されているように、プログラム可能な電極特有のEIS基準を有効化することによってそのような要件に対応することができる。前の例と同様に、信号は、SG出力を生成するために必ずしも融合され得ない(すなわち、異なるWEは異なるときにタップされ得る)。

10

【0467】

すでに指摘されたように、ASICは、刺激の開始および停止を指令し、約100Hzより高い周波数に対するEISベースのパラメータの測定を調整するプログラム可能なシーケンサ4266を備える。シーケンスの終わりに、データはバッファメモリ内にあり、マイクロプロセッサが必要なパラメータ(の値)を素早く取得するために利用可能である。これにより時間が短縮され、またマイクロプロセッサの介入が少なく済むためシステム電力要件が低減される。

20

【0468】

約100Hzより低い周波数では、プログラム可能なシーケンサ4266は、EISに対する刺激の開始および停止を調整し、データをバッファリングする。測定サイクルの終わりに、またはバッファが満杯に近くなった場合のいずれかにおいて、ASICは、マイクロプロセッサに割り込みをかけて、利用可能なデータを収集する必要があることを指示することができる。バッファの深さは、EISベースのパラメータが収集されているので、マイクロプロセッサが他のタスクを実行していただける時間、またはスリープできる時間を決定する。例えば、好ましい一実施形態において、バッファは測定64回分の深さを有する。ここでもまた、マイクロプロセッサがデータ断片を収集する必要がなくなるのでエネルギーの節約になる。また、シーケンサ4266は、より高速な整定の可能性を有する、0と異なる位相で刺激を開始することもできる。

30

【0469】

ASICは、上で説明されているように、マイクロプロセッサへの電力を制御することができる。したがって、例えば、電力を完全にオフにすること、またマイクロプロセッサの電源投入を、例えば、機械スイッチまたは容量もしくは抵抗センサーを使用したセンサー接続/切断の検出に基づき行うことができる。さらに、ASICは、マイクロプロセッサのウェイクアップを制御することができる。例えば、マイクロプロセッサは、低電力モードに入ることができる。次いで、ASICは、例えば、センサー接続/切断検出がASICによって行われた場合に信号をマイクロプロセッサに送信し、この信号により処理部をウェイクアップすることができる。これは、例えば、機械スイッチまたは容量ベースの検知方式などの技術を使用してASICによって生成される信号に応答することを含む。これにより、マイクロプロセッサは、長時間にわたってスリープし、それによって、電力ドレインを著しく軽減することができる。

40

【0470】

上で説明されているようなASICを使用して、酸素検知および過酸化検知の両方を同時に実行できることを繰り返し述べることは重要であるが、それは、5個(またはそれ以上)の作用電極はすべて独立しており、独立アドレッシング可能であり、したがって望みの形で構成され得るからである。それに加えて、ASICでは、複数のマーカーに対して複数の閾値が可能であり、したがって、EISはそれぞれ独自の閾値があるさまざまな要因--例えば、 $V_{cnt,r}$ のレベル、静電容量変化、信号ノイズ、 I_{sig} の大きな変化、ドリフト検出など--

50

によってトリガーされ得る。それに加えて、それぞれのそのような要因について、ASICは、複数のレベルの閾値を有効化する。

【0471】

本発明のさらに別の実施形態において、EISは、代替的メッキ測定ツールとして使用することができ、センサー基板の作用電極と対向電極の両方のインピーダンスが、基準電極に関して、電気メッキ後に、テストされ得る。より詳細には、電極表面の平均的粗さを与えるセンサー基板の測定を実行するための既存のシステムは、それぞれの電極から小さな領域をサンプリングして、その小さな領域の平均粗さ(Ra)を決定する。例えば、現在では、Zygo非接触干渉計が、電極表面領域を定量化し、評価するために使用されている。Zygo干渉計は、対向電極および作用電極の小さな領域を測定し、平均粗さ値をもたらす。この測定結果は、それぞれのセンサー電極粗さと実際の電気化学的表面領域との相関を与える。現在使用されているシステムに制限があるため、製造効率の観点から、これが極端に時間がかかる活動であるため、電極表面全体を測定することは可能でない。

10

【0472】

意味のある定量的方法で電極全体を測定するために、本明細書において、現在の、例えば、Zygoベースのテストより速く、センサー性能の観点からより意味のある、表面領域を測定するためのEISベース方法が開発された。特に、電極表面特性化におけるEISの使用は、いくつかの点で有利である。第1に、複数のプレートを同時にテストすることを可能にすることによって、EISは電極をテストするより高速な方法を構成し、それによって、より高い効率およびスループットを実現しながらコスト効果を高め、品質を維持する。

20

【0473】

第2に、EISは、テスト対象の電極上の直接的電気化学的測定である、すなわち、これにより、電極に対するEISベースのパラメータの測定を行うことを可能にし、測定された値と電極の真の電気化学的表面領域との相関をもたらす。したがって、電極の小さなセクション上で平均高さの差を取る代わりに、EIS技術では、電極表面領域全体の二重層容量(表面積に直接関係する)を測定し、したがって、実際の表面積を含む、電極の特性をよりよく表す。第3に、EISテストは、非破壊的であり、したがって、将来のセンサー性能に影響を及ぼさない。第4に、EISは、測定される表面領域が脆いか、または簡単に扱うことが難しい場合に特に有用である。

【0474】

本発明のこの実施形態の目的に関して、注目しているEISベースのパラメータは、オーム単位のインピーダンスの大きさ(|Z|)および電解質中に浸漬された電極の度単位の位相角(θ)の測定結果に基づき、すでに説明されているように得られる、虚インピーダンス(Z_{im})である。高速プロセスであることに加えて、対向電極(CE)およびWEの両方の電気化学的インピーダンスを使用するテストは、それぞれの電極の表面領域を測定する正確な方法であることが判明している。これもまた、グルコースセンサー性能における電極サイズの役割は、少なくとも一部は、グルコースとGOXとの酵素反応によって生じる過酸化水素の酸化によって決定されるが、実験から、WE表面積を大きくすると、低始動事象の発生回数が減少し、センサー応答性が改善されるため、重要であり、これらは両方ともある程度詳しくすでに説明されている潜在的故障モードのうちにある。

30

40

【0475】

注目しているEISベースのパラメータとしての虚インピーダンスを再び参照すると、電極表面領域を駆動する重要パラメータ、したがってその虚インピーダンス値は、(i)電気メッキ条件(秒単位の時間およびマイクロアンペア単位の電流)、(ii)表面積と最もよく関連するEIS周波数、(iii)EISシステムにおいて使用される電解質に関連する単一電極上で実行される測定の回数、および(iv)DC電圧バイアスであることが判明している。

【0476】

上記のパラメータに関連して、実験から、白金メッキ溶液を電解質として使用すると、虚インピーダンスと表面積との間の相関がスペクトル全体にわたって低下することがわかった。しかし、硫酸(H_2SO_4)を電解質として使用すると、虚インピーダンスと表面積比(SA

50

R)との間、特に100Hzと5Hzの比較的低い周波数の間の、非常に良好な相関データが得られ、リン酸緩衝生理食塩水をゼロmg/mlのグルコース(PBS-0)とともに使用すると、なおいっそう良好な相関データが得られる。さらに、三次回帰モデルを使用する適合された回帰分析は、本発明の実施形態において、最良の相関が10Hzの周波数で生じ得ることを示している。それに加えて、バイアス電圧を535mVからゼロまで減少させると、虚インピーダンス測定の日の変動性が劇的に低減されることが判明した。

【0477】

上記のパラメータを使用することで、虚インピーダンスの値の許容可能性の限界が、与えられたセンサー設計に関して定められ得る。したがって、例えば、Medtronic Minimed社によって製造されているComfort Sensorでは、WEとRE(白金メッシュ)との間で測定された虚インピーダンスは、-100オームより大きいか、または等しくなければならない。言い換えると、虚インピーダンス値(WEの)が-100オーム未満であるセンサーは、不合格となる。WEについては、-100オームより大きいか、または等しいインピーダンス値は、 $0.55\ \mu\text{m}$ より大きい等価Ra測定結果によって指定された値に等しいか、または大きい表面積に対応する。

10

【0478】

同様に、CEとRE(白金メッシュ)との間で測定された虚インピーダンスは、-60オームより大きいか、または等しくなければならない。したがって、虚インピーダンス値(CEの)が-60オームより小さいセンサーは不合格となる。CEについては、-60オームより大きいか、または等しいインピーダンス値は、 $0.50\ \mu\text{m}$ より大きい等価Ra測定結果によって指定される値に等しいか、または大きい表面積に対応する。

20

【0479】

説明では、本発明の特定の実施形態を参照しているが、本発明の精神から逸脱することなく多くの修正を加えられることは理解されるであろう。アルゴリズムの追加のステップおよび順序の変更は、本発明の重要な教示をそのまま遂行しながら行うことができる。したがって、付属の請求項は、本発明の真の範囲および精神に含まれるような修正形態を対象とすることが意図されている。したがって、本発明で開示されている実施形態は、すべての点において例示的および非制限的であると考えべきであり、本発明の範囲は説明ではなく付属の請求項により指示される。請求項の同等性の意味および範囲内にある変更はすべて、本発明に含まれることが意図されている。

30

【0480】

本開示の一部をなすさらなる実施形態、態様、および/または配置構成は、以下の番号が振られている段落に提示される。

段落1. 複数の冗長検知電極の各グルコース測定信号に基づき単一の融合センサーグルコース値を計算する方法であって、

各電気化学的インピーダンス分光法(EIS)手順を、複数の冗長検知電極のそれぞれについて実行し、少なくとも1つのインピーダンススペースのパラメータの値を、それぞれの前記検知電極について取得するステップと、

複数の冗長検知電極のうちのそれぞれの電極について電極電流(I_{sig})を測定するステップと、

40

測定された I_{sig} のそれぞれを独立して較正して各較正されたセンサーグルコース値を取得するステップと、

境界チェックおよびノイズチェックを、前記測定された I_{sig} および少なくとも1つのインピーダンススペースのパラメータの前記値に対して実行し、境界チェック信頼度指数およびノイズチェック信頼度指数を、それぞれの前記検知電極に割り当てるステップと、

信号ディップ分析を、前記少なくとも1つのインピーダンススペースのパラメータのうちの1つまたは複数に基づき実行し、ディップ信頼度指数をそれぞれの前記検知電極に割り当てるステップと、

感度損失分析を、前記少なくとも1つのインピーダンススペースのパラメータのうちの1つまたは複数に基づき実行し、感度損失指数をそれぞれの前記検知電極に割り当てるステッ

50

プと、

複数の電極のうちのそれぞれの電極について、全信頼度指数を、前記電極の境界チェック信頼度指数、ノイズチェック信頼度指数、ディップ信頼度指数、および感度損失信頼度指数に基づき計算するステップと、

複数の電極のうちのそれぞれの電極について、重みを、前記電極の全信頼度指数に基づき計算するステップと、

前記単一の融合センサーグルコース値を、複数の冗長検知電極のそれぞれの各重みおよび較正されたセンサーグルコース値に基づき計算するステップとを含む方法。

段落2。それぞれの前記 I_{sig} が血糖(BG)値を使用することによって較正される段落1に記載の方法。

段落3。測定された I_{sig} を較正する前に、前記 I_{sig} が最初にフィルター処理されて中のEIS誘導スパイクを除去する段落1に記載の方法。

段落4。前記少なくとも1つのインピーダンススペースのパラメータは、実インピーダンス、虚インピーダンス、およびナイキスト勾配のうちの少なくとも1つを含む段落1に記載の方法。

段落5。値は、1kHzの実インピーダンスおよび0.105Hzの実インピーダンスについて取得される段落4に記載の方法。

段落6。値は、1kHzの虚インピーダンスおよび0.105Hzの虚インピーダンスについて取得される段落4に記載の方法。

段落7。前記境界チェックおよびノイズチェックは、それぞれの前記測定された I_{sig} および少なくとも1つのインピーダンススペースのパラメータの前記値が前記境界チェックおよびノイズチェックに対する各所定の範囲内に収まるかどうかを判定するステップを含む段落1に記載の方法。

段落8。前記単一の融合センサーグルコース値を計算する前に、ローパスフィルターが複数の冗長電極のそれぞれに対する全信頼度指数に適用される段落1に記載の方法。

段落9。ローパスフィルターは、前記単一の融合センサーグルコース値に適用される段落1に記載の方法。

段落10。それぞれの前記各EIS手順は、一定範囲の周波数について実行される段落1に記載の方法。

段落11。少なくとも1つのインピーダンススペースのパラメータのうちの1つまたは複数が、実質的にグルコース独立である段落1に記載の方法。

段落12。前記信号ディップ分析は、それぞれの前記電極に対する測定された I_{sig} にさらに基づく段落1に記載の方法。

段落13。前記信号ディップ分析は、約1kHzのそれぞれの前記電極の実インピーダンスに基づき実行される段落1に記載の方法。

段落14。前記感度損失分析は、一定期間にわたって約1kHzのそれぞれの前記電極の虚インピーダンスに基づき実行される段落1に記載の方法。

段落15。患者の体内に埋め込まれるか、または皮下的に配設されるグルコースセンサーの電極に近接近する干渉物質を検出する方法であって、

電気化学的インピーダンス分光法(EIS)手順を定期的に行って前記電極に対するインピーダンスの大きさの値を取得するステップと、

前記電極に対する測定された電流(I_{sig})の値を取得するステップと、

前記電極に対するインピーダンスの大きさの前記(I_{sig})および前記値を時間の経過とともに監視するステップと、

監視されている I_{sig} 内のスパイクを検出し、前記 I_{sig} スパイクの発生時刻あたりで、インピーダンスの大きさの監視されている値の大きな増大もあるか判定するステップと、

I_{sig} の前記スパイクの発生時刻あたりで、インピーダンスの大きさの監視されている値の大きな増大もある場合に電極に近接近している干渉物質が存在していると判定するステップとを含む方法。

段落16。干渉物質はm-クレゾールである段落15に記載の方法。

10

20

30

40

50

段落17. 電極は、インスリン注入カテーテル内に配設される段落15に記載の方法。

段落18. EIS手順の連続する適用の時間間隔は、前記インスリン注入カテーテルを通してインスリンを送達するタイミングに基づいて決定される段落17に記載の方法。

段落19. インピーダンスの大きさの前記値は、約1kHzの周波数で取得される段落15に記載の方法。

段落20. 前記突発的スパイクの後に、 I_{sig} がほぼスパイク前のレベルに下がり、それ以降一定期間グルコースにもはや応答しない段落15に記載の方法。

段落21. 前記期間は、1時間未満である段落20に記載の方法。

段落22. 前記期間の持続時間は、患者の身体を通る前記干渉物質の拡散速度に依存する段落20に記載の方法。

段落23. 患者は、センサーが前記期間の持続時間の間にグルコース測定結果を提供しないという通知を受ける段落20に記載の方法。

段落24. 電気メッキされた電極の表面領域特性をテストする方法であって、

電気化学的インピーダンス分光法(EIS)手順を実行して、前記電極に対するインピーダンス関係パラメータの値を取得するステップと、

前記取得された値と前記電極の電気化学的表面領域との相関を求めるステップと、

前記相関に基づき、インピーダンス関係パラメータの前記値に対する下方閾値および上方閾値を決定するステップと、

前記電極が許容可能であるかどうかを、インピーダンス関係パラメータの前記値が前記下方閾値と前記上方閾値との範囲内に収まるかどうかに基づき判定するステップとを含む方法。

段落25. 電極は、硫酸溶液中でテストされる段落24に記載の方法。

段落26. 電極は、ゼロmg/mlのグルコース(PBS-0)を含むリン酸緩衝生理食塩水中でテストされる段落24に記載の方法。

段落27. 前記EIS手順は、約5Hzと約100Hzとの間の周波数範囲について実行される段落24に記載の方法。

段落28. インピーダンス関係パラメータは、虚インピーダンスである段落24に記載の方法。

段落29. センサー遷移期間中にセンサーを較正する方法であって、

電気化学的インピーダンス分光法(EIS)ベースのセンサー状態ベクトル(V)を複数のセンサー電流(I_{sig})/血糖(BG)の対のうちそれぞれの対について定義するステップと、

時間の経過とともに複数の I_{sig} /BG対に対する状態ベクトルを監視するステップと、

第1の I_{sig} /BG対に対する第1の状態ベクトルとその後の I_{sig} /BG対に対するその後の状態ベクトルとの間に差があるときにそのことを検出するステップであって、前記第1の I_{sig} /BG対は第1のオフセット値を割り当てられる、ステップと、

前記差の大きさが、所定の閾値より大きい場合に、前記第1のオフセット値と異なる前記その後の I_{sig} /BG対に対する動的オフセット値を割り当てて、前記その後の I_{sig} と前記その後のBGとの間の実質的に直線的な関係を維持するステップとを含む方法。

段落30. それぞれの I_{sig} -BG対について、センサー状態ベクトルは、ベクトルの要素としてインピーダンスおよびナイキスト勾配を含む段落29に記載の方法。

段落31. それぞれの I_{sig} -BG対について、センサー状態ベクトルは、ベクトルの要素として1kHzの実インピーダンスを含む段落29に記載の方法。

段落32. それぞれの I_{sig} -BG対について、センサー状態ベクトルは、ベクトルの要素として1kHzの虚インピーダンスを含む段落29に記載の方法。

段落33. それぞれの I_{sig} -BG対について、センサー状態ベクトルは、ベクトルの要素としてナイキスト勾配を含む段落29に記載の方法。

段落34. それぞれの I_{sig} -BG対について、センサー状態ベクトルの要素は、1kHzの実インピーダンス、1kHzの虚インピーダンス、ナイキスト勾配、およびナイキスト R^2 を含む段落29に記載の方法。

段落35. センサー状態ベクトルは、複数のEISベースの要素を含み、複数の要素は、実質

10

20

30

40

50

的にグルコース独立である段落29に記載の方法。

段落36。センサーを較正する方法であって、

電気化学的インピーダンス分光法(EIS)手順をセンサーの作用電極に対して実行し、前記作用電極に対する少なくとも1つのインピーダンスベースのパラメータの値を取得するステップと、

境界チェックを、少なくとも1つのインピーダンスベースのパラメータの前記値に実行して、前記少なくとも1つのインピーダンスベースのパラメータが境界内にあるかどうかを判定し、前記境界チェック結果に基づき、前記作用電極に対する信頼度指数値を計算するステップと、

前記信頼度指数の値に基づき、較正を実行すべきかどうか、または遅延させて後で実行すべきかどうかを決定するステップとを含む方法。

10

段落37。前記少なくとも1つのインピーダンスベースのパラメータは、実質的にグルコース独立である段落36に記載の方法。

段落38。前記少なくとも1つのインピーダンスベースのパラメータは、実インピーダンスを含む段落36に記載の方法。

段落39。実インピーダンスは、1kHzで測定される段落38に記載の方法。

段落40。前記少なくとも1つのインピーダンスベースのパラメータは、ナイキスト勾配をさらに含む段落39に記載の方法。

段落41。較正は、前記信頼度指数の値が高い場合に実行され、較正は、前記信頼度指数の値が低い場合に遅延される段落40に記載の方法。

20

段落42。前記信頼度指数の値が低い場合に、1kHzの実インピーダンスおよびテキスト勾配の傾向が監視され、1kHzの実インピーダンスおよびナイキスト勾配の各値が境界内にあるときに推定する段落41に記載の方法。

段落43。1kHzの実インピーダンスおよびナイキスト勾配の各値が比較的短い時間の間に境界内にあると推定される場合に、較正は、前記各値が境界内に収まるまで遅延される段落42に記載の方法。

段落44。1kHzの実インピーダンスおよびナイキスト勾配の各値が境界内に収まるのに比較的長い時間を要すると推定される場合に、センサーは、さらなる遅延なしで較正される段落43に記載の方法。

段落45。前記センサーは、複数の冗長作用電極を備える段落36に記載の方法。

30

段落46。前記EIS手順は、前記複数の冗長作用電極のそれぞれについて実行され、少なくとも1つのインピーダンスベースのパラメータの値を、それぞれの前記作用電極について取得し、前記境界チェックは、それぞれの前記作用電極に対する少なくとも1つのインピーダンスベースのパラメータの前記値について実行され、各信頼度指数は、作用電極のそれぞれについて計算される段落45に記載の方法。

段落47。作用電極のそれぞれについて、それぞれの前記各信頼度指数は、前記電極の始動特性を示す段落46に記載の方法。

段落48。前記各信頼度指数に基づき、複数の冗長電極のうちの1つを選択してグルコース測定結果を取得するステップをさらに含む段落47に記載の方法。

段落49。センサーの作用電極に対する低始動のリアルタイム検出のための方法であって、センサーを皮下組織内に挿入するステップと、

40

第1の電気化学的インピーダンス分光法(EIS)手順を実行して、前記作用電極に対するインピーダンス関係データの第1のセットを生成するステップと、

インピーダンス関係データの第1のセットに基づき、前記作用電極が低始動を受けているかどうかを判定するステップとを含む方法。

段落50。前記EIS手順は、所定の周波数範囲について実行される段落49に記載の方法。

段落51。インピーダンス関係データの第1のセットは、実インピーダンスおよび虚インピーダンスのうちの少なくとも一方に対する値を含む段落49に記載の方法。

段落52。インピーダンス関係データの第1のセットは、実質的にグルコース独立である少なくとも1つのインピーダンス関係パラメータに対する値を含む段落49に記載の方法。

50

段落53. 前記判定は、実インピーダンスとナイキスト勾配の各値に基づき行われる段落49に記載の方法。

段落54. 実インピーダンスは、約1kHzの周波数で測定される段落53に記載の方法。

段落55. ナイキスト勾配は、比較的低い周波数で計算される段落54に記載の方法。

段落56. 所定の時間間隔の後に、第2のEIS手順を実行して、前記電極に対するインピーダンス関係データの第2のセットを生成するステップをさらに含み、前記判定は、インピーダンス関係データの第1および第2のセットに基づき行われる段落49に記載の方法。

段落57. センサーは、複数の作用電極を備え、前記EIS手順は、前記複数の電極のそれぞれについて実行され、複数の作用電極のそれぞれについてインピーダンス関係データの各第1のセットを生成し、前記判定は、前記複数の電極に対するインピーダンス関係データの
10 前記第1のセットに基づき行われる段落49に記載の方法。

段落58. センサーの作用電極に対する信号ディップのリアルタイム検出のための方法であって、

電気化学的インピーダンス分光法(EIS)手順を定期的に行って前記電極に対する実インピーダンスの値を取得するステップと、

実インピーダンスの前記値を時間の経過とともに監視するステップと、

実インピーダンスの前記値に基づき、前記作用電極によって生成される信号内にディップが存在するかどうかを判定するステップとを含む方法。

段落59. 前記EIS手順は、所定の周波数範囲について実行される段落58に記載の方法。

段落60. 実インピーダンスの前記値は、作用電極に対する実インピーダンスが実質的にグルコース独立である周波数範囲について取得される段落58に記載の方法。
20

段落61. 実インピーダンスに対する前記値は、1kHzで取得される段落60に記載の方法。

段落62. 電極の電流(I_{sig})を時間の経過とともに測定するステップをさらに含み、信号ディップは、 I_{sig} が減少するときに、実インピーダンスが時間の経過とともに増加する場合に存在すると判定される段落58に記載の方法。

段落63. センサーの作用電極に対する感度損失のリアルタイム検出のための方法であって、

電気化学的インピーダンス分光法(EIS)手順を定期的に行って前記作用電極に対するインピーダンス関係データの複数のセットを生成するステップと、

1つまたは複数のインピーダンス関係パラメータの値を、インピーダンス関係データの
30 前記複数のセットに基づき計算するステップと、

時間の経過とともに前記値を監視するステップと、

前記値に基づき、前記作用電極が感度損失を受けているかどうかを判定するステップとを含む方法。

段落64. それぞれの前記定期的EIS手順は、所定の周波数範囲について実行される段落63に記載の方法。

段落65. インピーダンス関係データの複数のセットのそれぞれは、実質的にグルコース独立である少なくとも1つのインピーダンス関係パラメータに対する値を含む段落63に記載の方法。

段落66. 前記少なくとも1つまたは複数のインピーダンス関係パラメータは、虚インピーダンス、実インピーダンス、および位相角を含む段落63に記載の方法。
40

段落67. 値は、前記電極に対する1kHzの虚インピーダンス、0.1Hzの実インピーダンス、および比較的高い周波数の位相角について計算される段落66に記載の方法。

段落68. 1kHzの虚インピーダンス、0.1Hzの実インピーダンス、および比較的高い周波数の位相角の前記計算された値に基づき、前記電極が酸欠によって引き起こされる感度損失を受けているかどうかを判定される段落67に記載の方法。

段落69. センサーは、対向電極を備え、方法は対向電極の電圧がレールするかどうかに基づき前記感度損失を検証するステップをさらに含む段落68に記載の方法。

段落70. 前記少なくとも1つまたは複数のインピーダンス関係パラメータは、虚インピーダンスおよび実インピーダンスを含む段落63に記載の方法。
50

段落71。値は、1kHzの虚インピーダンス、1kHzの実インピーダンス、および0.1Hzの実インピーダンスについて計算される段落70に記載の方法。

段落72。1kHzの虚インピーダンス、1kHzの実インピーダンス、および0.1Hzの実インピーダンスの前記計算された値に基づき、前記電極がバイオフィアウリングによる感度損失を受けているかどうかが判定される段落71に記載の方法。

段落73。センサーは、複数の冗長作用電極を備え、前記定期的EIS手順は、複数の作用電極のそれぞれについて実行され、それぞれの前記作用電極に対するインピーダンス関係データの複数のセットを生成し、1つまたは複数のインピーダンス関係パラメータの前記値は、それぞれの前記作用電極について計算され、前記感度損失判定は、それぞれの作用電極について、少なくとも1つの作用電極に対する前記値を複数の電極のうちの少なくとも第2の作用電極に対する前記値と時間の経過とともに比較することによって行われる段落72に記載の方法。

10

【符号の説明】

【0481】

10	皮下センサーセット	
12	可撓性センサー	
14	中空の溝付き挿入針	
16	カニユーレ	
18	検知部分	
20	センサー電極	20
22	窓	
24	接続部分	
28	コネクタブロック	
100	モニターまたはセンサー電子機器デバイス	
102	ケーブル	
104	ケーブルコネクタ	
110	電源	
122	センサーインターフェース	
124	処理電子機器	
128	データ形式設定電子機器	30
220	基板	
222	第1の側部	
224	第2の側部	
226	気密封止ケーシング	
228	パッド	
248	基準電極	
240、242、244、246	対向電極/作用電極対	
310	センサー電極	
312	データ変換装置	
314	カウンター	40
316	制御ロジック	
318	ラインインターフェース	
320	入力および出力線	
322	電力整流器	
350	センサーセットまたはシステム	
355	センサー	
360	センサー電子機器デバイス	
365	対向電極	
370	基準電極	
375	作用電極	50

380	電源	
385	レギュレータ	
390	信号処理部	
395	測定値処理部	
397	ディスプレイ/送信モジュール	
400	センサーセットまたはセンサーシステム	
410	マイクロコントローラ	
420	デジタル/アナログコンバータ(DAC)	
430	電流/周波数コンバータ(I/Fコンバータ)	
431	センサー信号測定回路	10
510	センサー電極	
530	オペアンプ	
532	基準電極	
534	作用電極	
536	対向電極	
538	回路/電極インターフェース	
600	電圧印加デバイス	
605	期間	
705	直線	
715	x軸	20
720、725、730、735	点	
810	電圧発生または印加デバイス	
811	接続端子	
820	入力デバイス	
830	測定用メモリ	
840	演算増幅器	
850	スイッチ	
860	制御回路	
865	タイマー	
871	第1のスイッチ位置	30
872	第2の位置	
880	電圧ステップダウンまたはバックコンバータ	
890	スイッチ	
891	正弦波電圧発生デバイス	
892	ランプ電圧発生デバイス	
893	定電圧発生デバイス	
911	直線	
950	分析モジュール	
955	点線	
1010	コネクタ	40
1012	センサー	
1020	電極	
1024	接続部分	
1025	モニターまたはセンサー電子機器デバイス	
1030	電源	
1035	レギュレータ	
1040	信号処理部	
1045	測定値処理部	
1050	処理部	
1060	水和検出回路	50

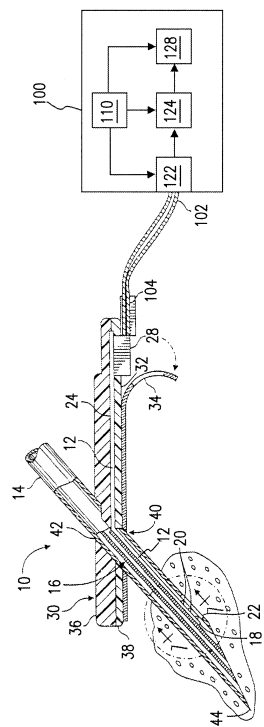
1065	タイマーモジュール	
1070	接続検出モジュール	
1080、1081	参照番号	
1083	検出器	
1084	矢印	
1086	直線	
1088	スイッチ	
1120	センサーアセンブリ	
1125	センサー電子機器デバイス	
1135	タイマー回路	10
1160	接続検出モジュール	
1170	ポテンシオスタット回路	
1175	処理部	
1180	電流/周波数コンバータ	
1220	センサー	
1221	対向電極	
1222	基準電極	
1223	作用電極	
1250	水和検出電子機器	
1255	ACソース	20
1260	検出回路	
1275	電圧設定デバイス	
1277	インピーダンス測定デバイス	
1291	点線	
1292	点線	
1293	点線	
1600	切片	
1610	低周波領域	
1620	高周波数領域	
1630	直線適合	30
1910	水和期間	
1920	第1の診断EIS手順	
1940	第2のオプションの診断EIS手順	
1960	第3のオプションの診断EIS手順	
1980	定期的診断EIS手順	
2200	第1の直線適合	
2200、2210	直線	
2230	lsig	
2237	切片	
2240	lsig	40
2250	lsig	
2255、2265	1kHzの実インピーダンス	
2260	lsig	
2500	センサー電流	
2501	センサー電流	
2510	1kHzの実インピーダンス	
2511	1kHzの実インピーダンス	
2520	位相	
2530	1kHzの虚インピーダンス	
2600	センサー電流	50

2610	1kHzの実インピーダンス	
2620	より高い周波数	
2630	1kHzの虚インピーダンス	
2760、2770	矢印	
2800	センサー電流	
2810	1kHzの実インピーダンス	
2850	Vcntr	
2910	センサー電流	
2920	1kHzの実インピーダンス	
2930	位相	10
2940	1kHzの虚インピーダンス	
3010	1kHzの実インピーダンス	
3020	1kHzの虚インピーダンス	
3030	実インピーダンス	
3410、3412、3510、3512	Isig	
3422、3424、3522、3524	フィルター処理済みIsig	
3435	較正	
3450	完全性チェック	
3452	境界チェック	
3454	RI_bound_We2	20
3456	ノイズチェック	
3458	ノイズチェック	
3457	RI_noise_We1	
3458	RI_noise_We2	
3460	ディップ検出	
3463	Isig類似度指数(RI_sim_isig12)	
3464	1kHzの実インピーダンス類似度指数(RI_sim_imp12)	
3465	マッピング	
3467、3468	ディップ信頼度指数	
3470	感度損失	30
3473、3474	感度損失信頼度指数	
3480	ローパスフィルター	
3482	RI_We1*	
3484	RI_We2*	
3498	SG値	
3520、3420	スパイクフィルター処理プロセス	
3522、3524	Isig	
3540	融合	
3543	RI_bound_We1	
3589	Isig	40
3590	較正	
3598	センサーグルコース値	
3850	境界チェック	
3851	1kHzの実インピーダンス	
3852	ナイキスト勾配	
3853	信頼度指数	
3854	「高」	
3920	丸で囲まれたデータ点	
3940	Isig	
4020	初期化後値	50

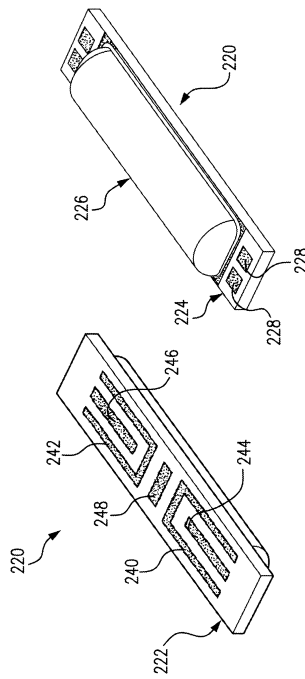
4030	位相	
4040	初期化後値	
4050	初期化前曲線	
4060	初期化後曲線	
4070	曲線	
4110	1kHzのインピーダンスの大きさ	
4120	I _{sig}	
4210	電源パッドVBAT	
4212	VDDBU	
4214	リアルタイムクロック(RC osc)	10
4216	REG_VDD_IN	
4217	REG_VDD_OUT	
4218	VDDA	
4220	BIAS_GEN	
4222	水晶発振器	
4224	OSC32K_BYPASS	
4226	タイマー	
4228	リアルタイムクロック	
4230	電池保護回路	
4232	BATT_DIV_EN	20
4234	VSSA	
4236	BATT_DIV_INT	
4238	BATT_DIV	
4240	nPOR1_OUT	
4242	nPOR1_IN	
4244	nPOR2_OUT	
4246	nPOR2_OUT_OD	
4248	nPOR2_IN	
4250	マルチプレクサ	
4255	診断回路	30
4310	センサーWORK電極	
4320	COUNTER電極	
4330	RE(基準)電極	
4340	増幅器	
4260	TP_RES	
4262	高速RC発振器	
4264	アナログ/デジタルコンバータ(ADC)	
4266	ADC	
4268	アナログマルチプレクサ	
4270、4271	比較器	40
4272	WAKEUPパッド	
4274	nRX_EXTパッド	
4276、4278	8ビットD/Aコンバータ	
4280	TX_EXT_OD	
4281	nBAT_CHRG_EN	
4282	SEN_CONN_SW	
4284	VSS	
4289	チップセレクト入力(SPI_nCS)	
4286	クロック入力(SPI_CK)	
4287	シリアルデータ入力(SPI_MOSI)	50

- 4288 シリアルデータ出力(SPI_MISO)
- 4290 TP_ANAMUX
- 4291 TEST_CTL0
- 4292 TEST_CTL1
- 4510 IDAC
- 4520 VSET8
- 4530 増幅器
- 4540 乗算器
- 4550 位相クロック

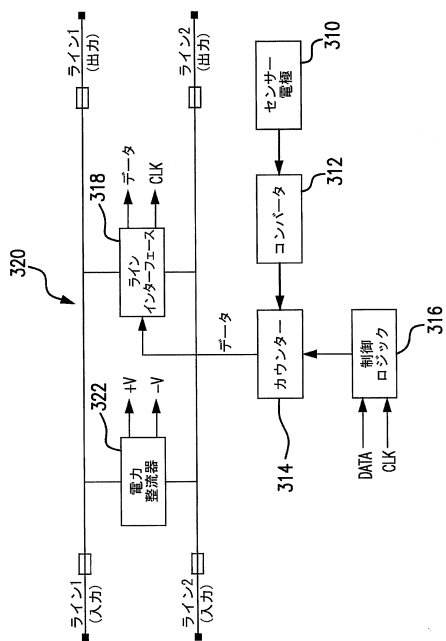
【図1】



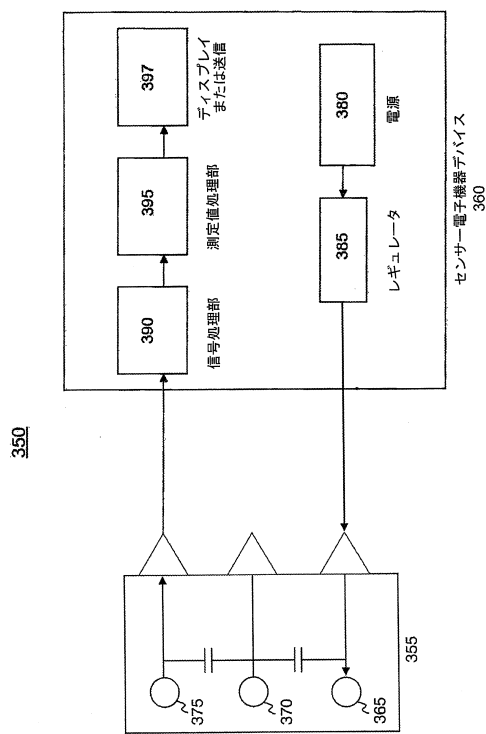
【図2A】



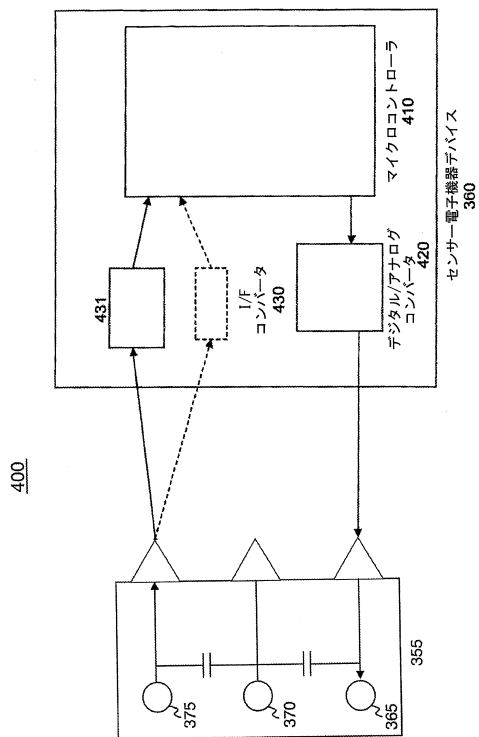
【図2B】



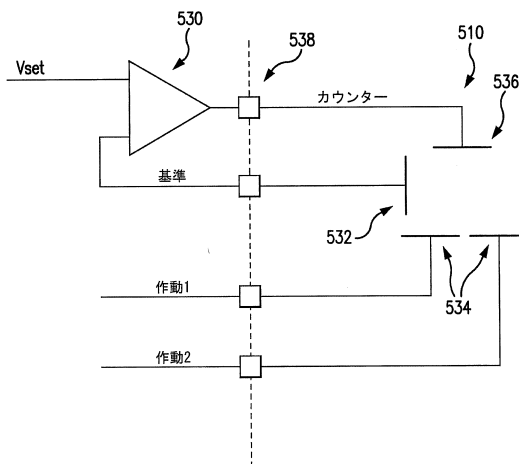
【図3】



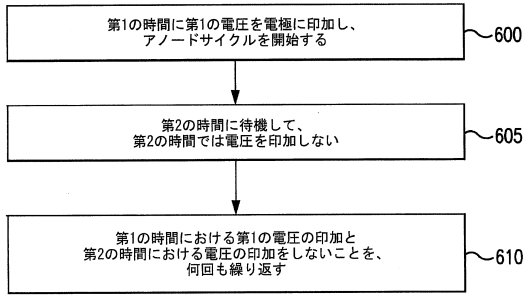
【図4】



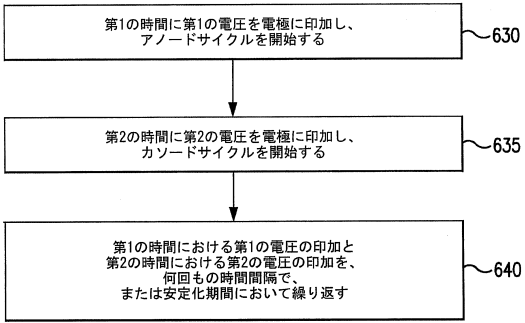
【図5】



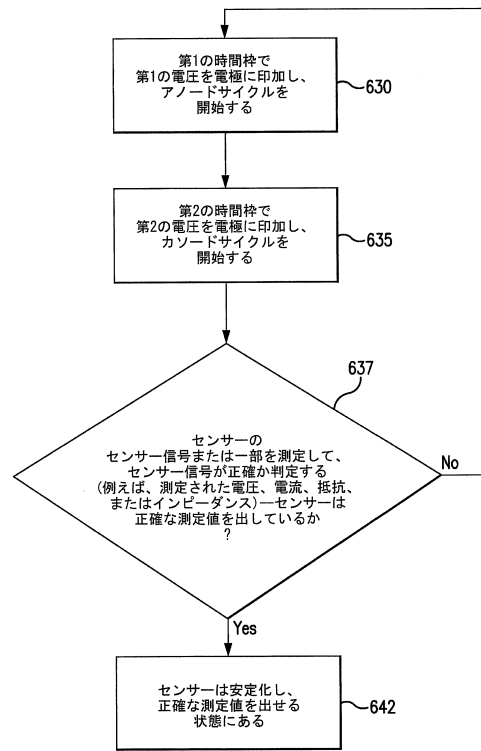
【図6A】



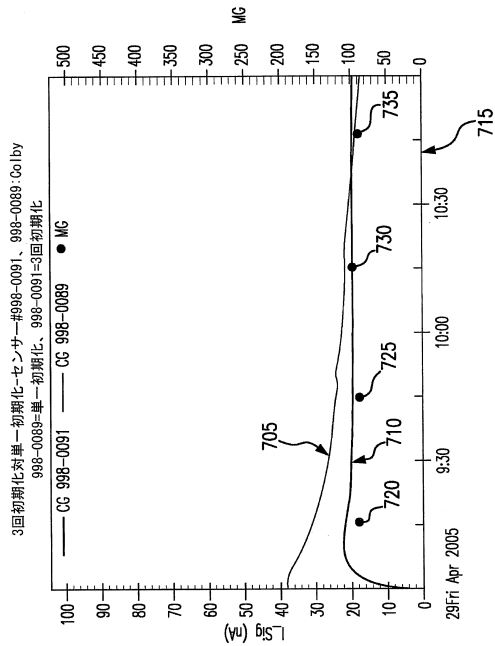
【図6B】



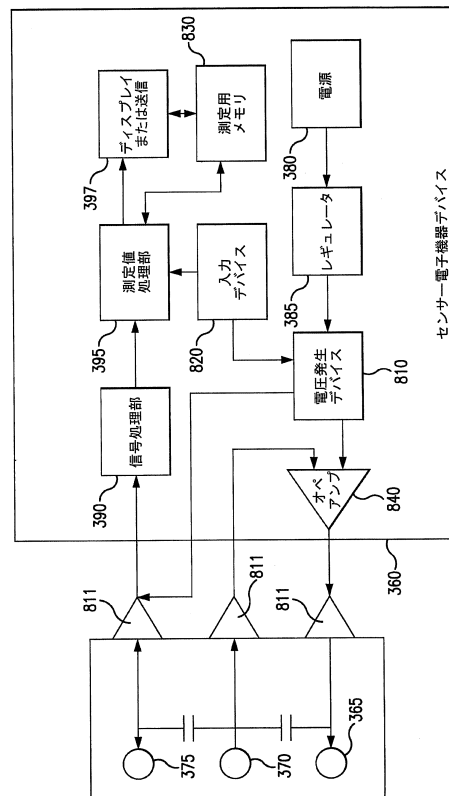
【図6C】



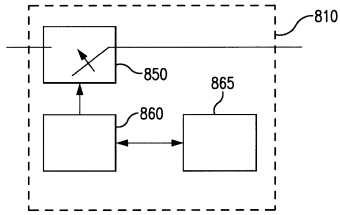
【図7】



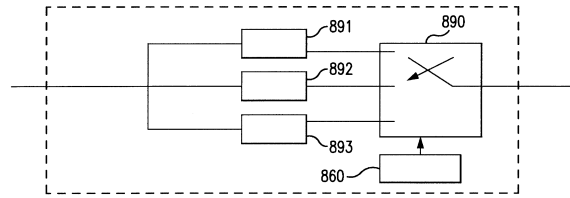
【図8A】



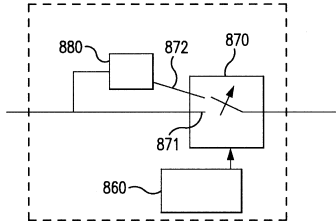
【図 8 B】



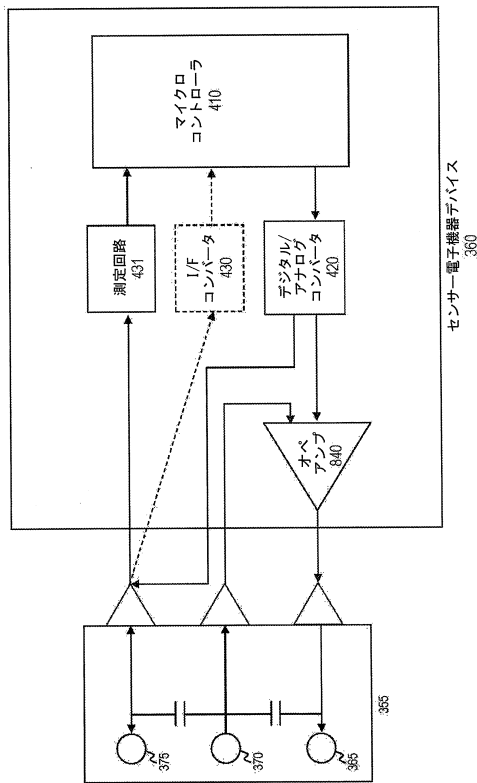
【図 8 D】



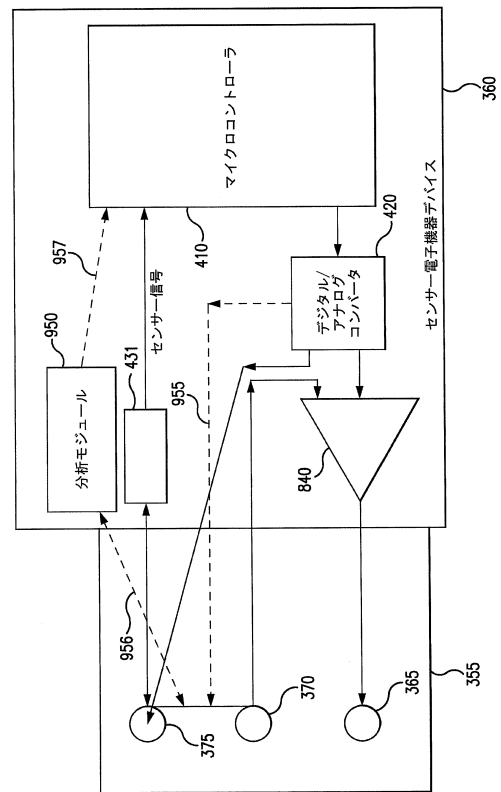
【図 8 C】



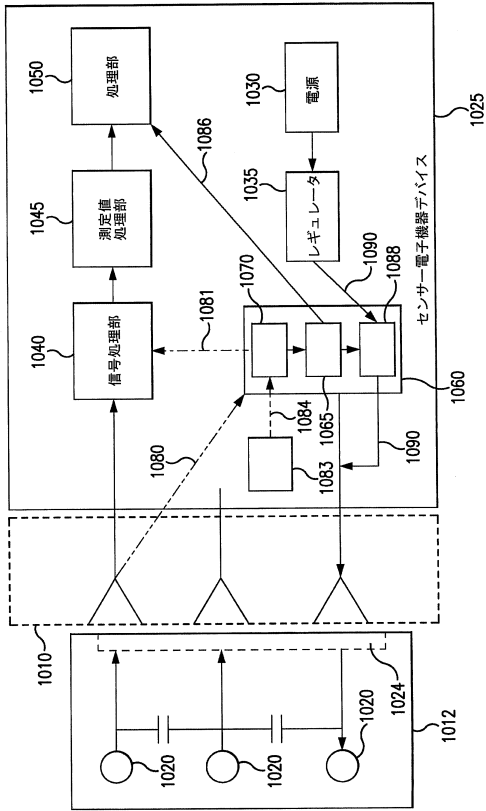
【図 9 A】



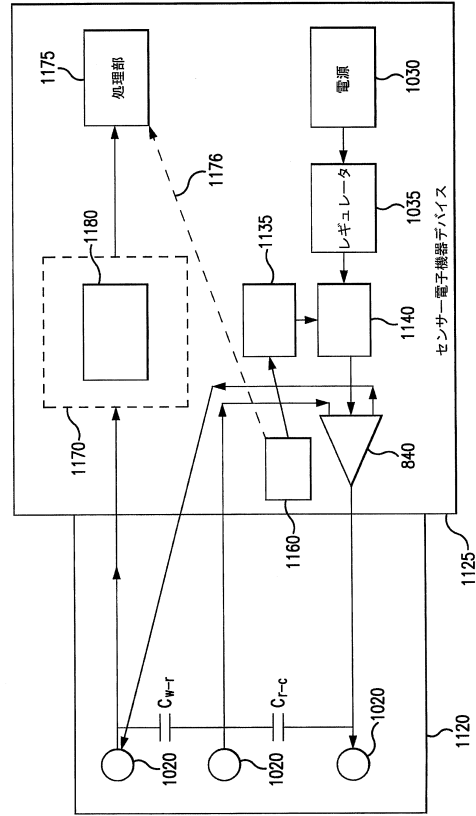
【図 9 B】



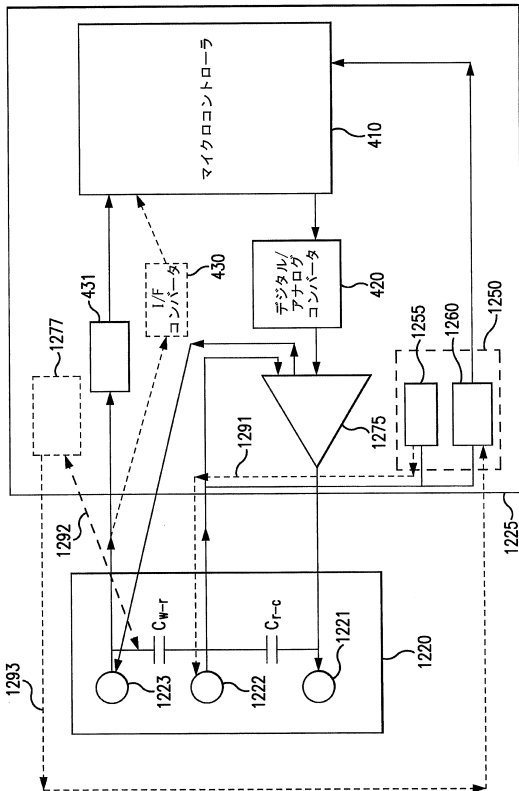
【図10】



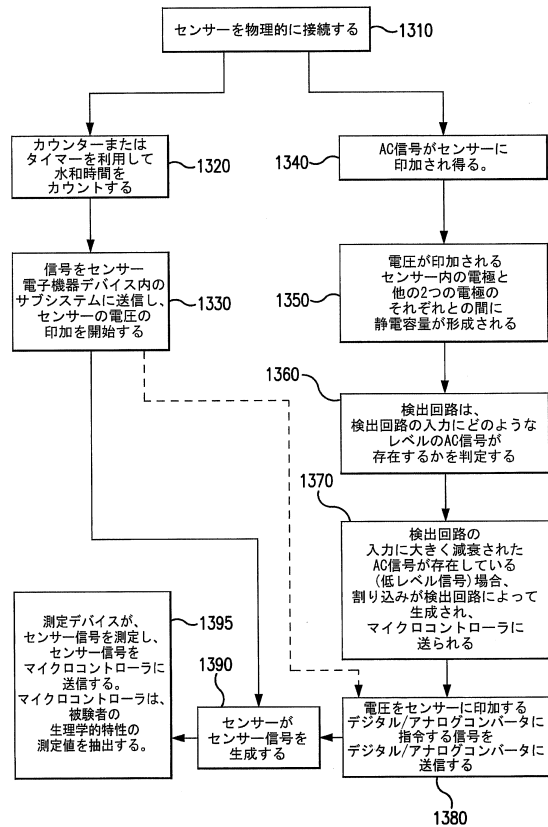
【図11】



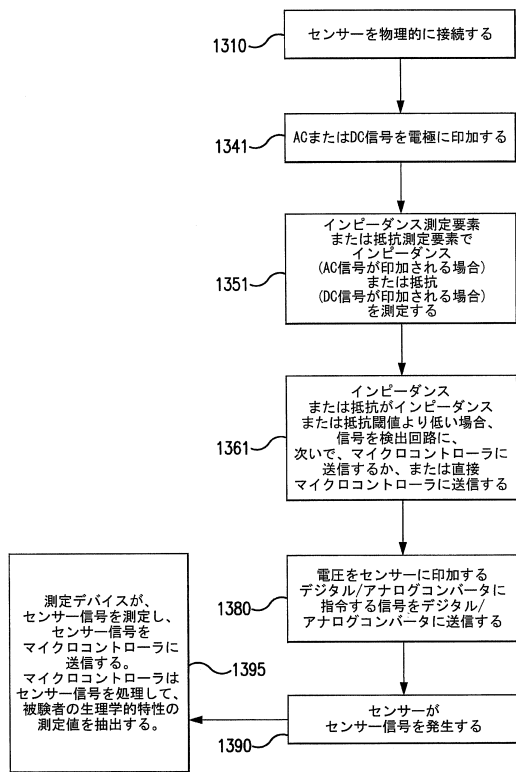
【図12】



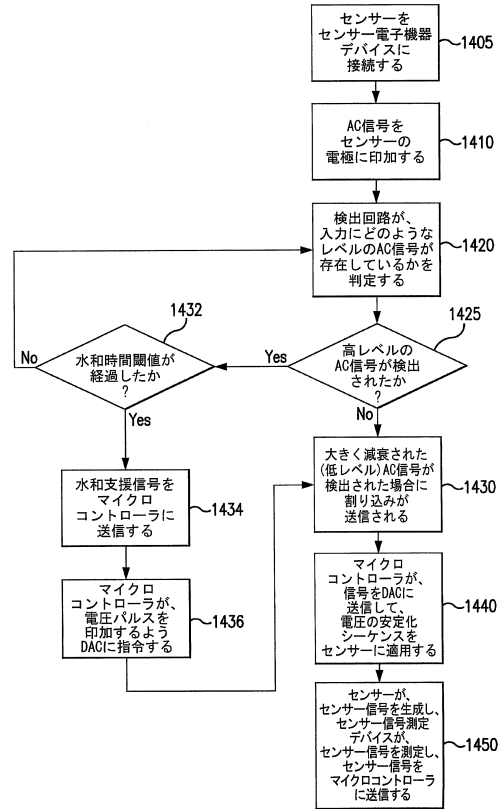
【図13A】



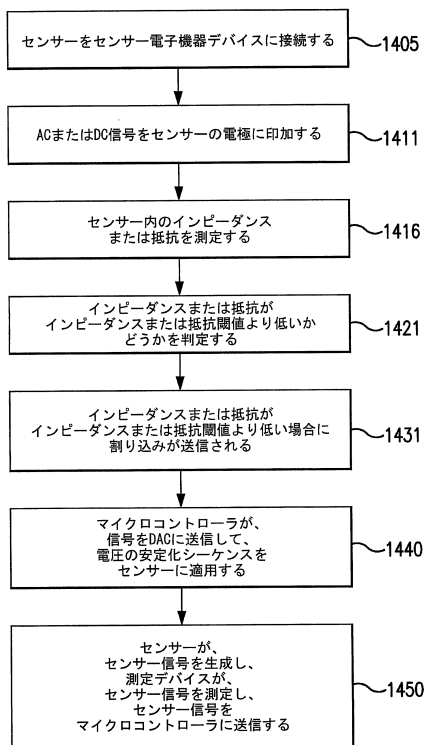
【図13B】



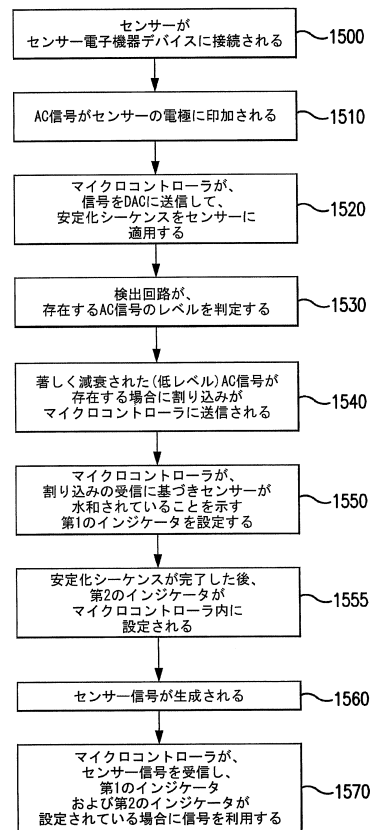
【図14A】



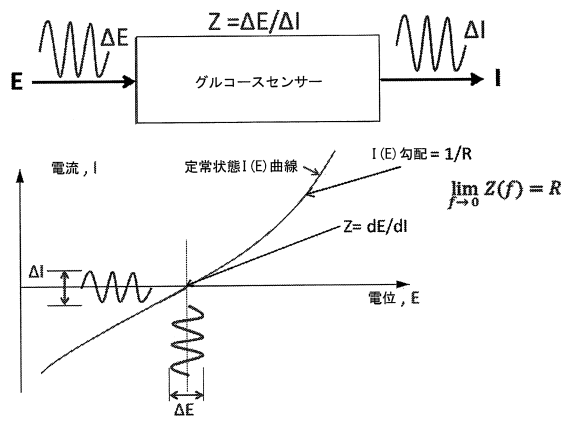
【図14B】



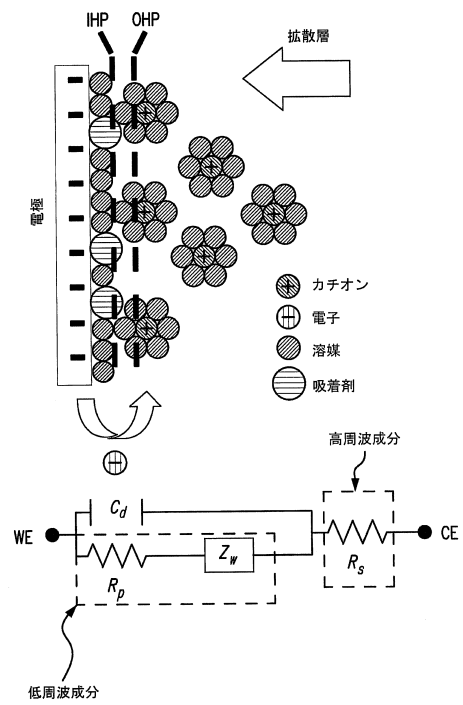
【図14C】



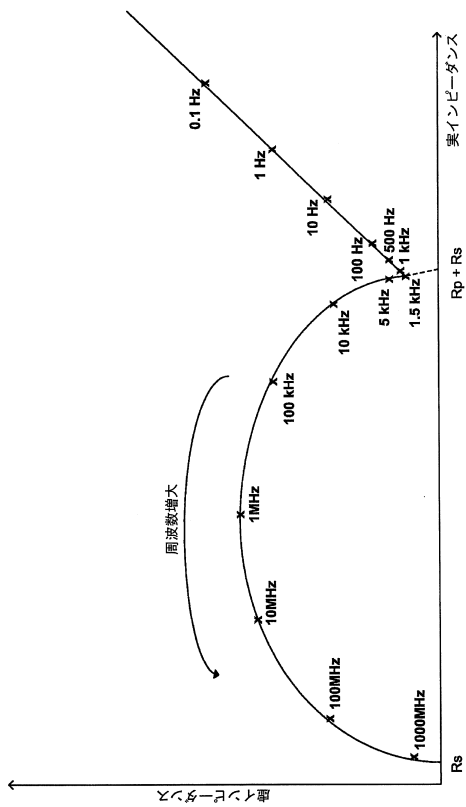
【図15A】



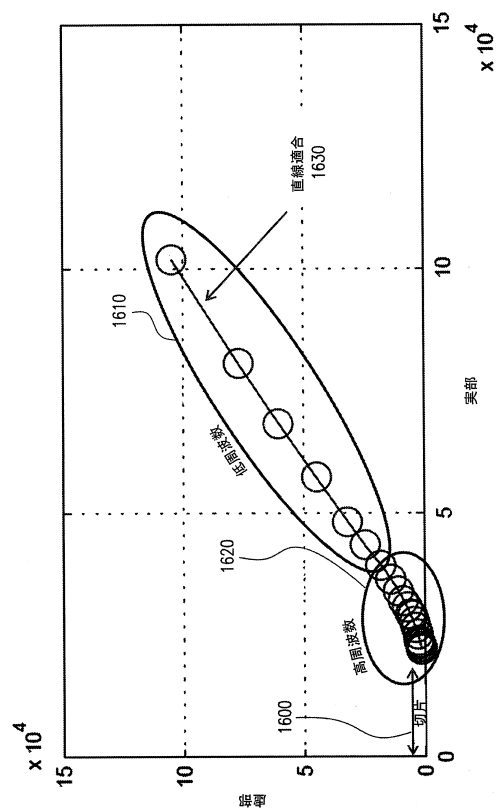
【図15B】



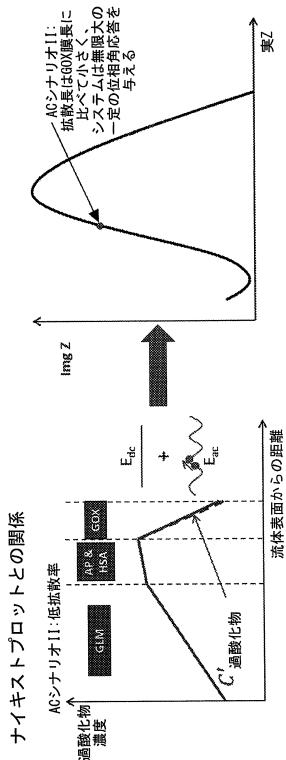
【図16A】



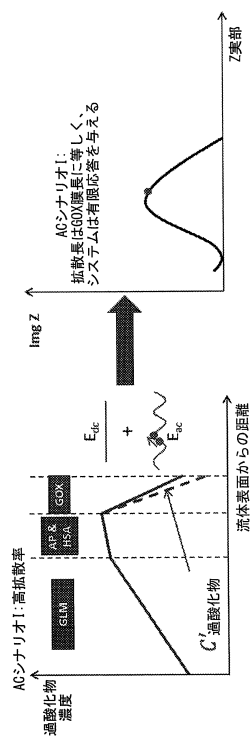
【図16B】



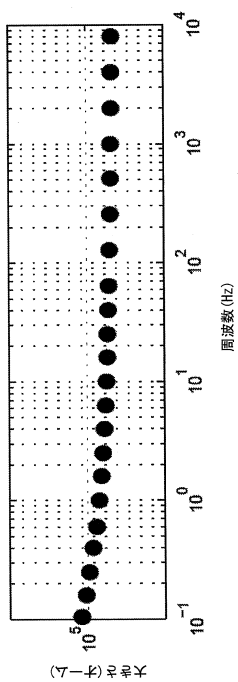
【図16C】



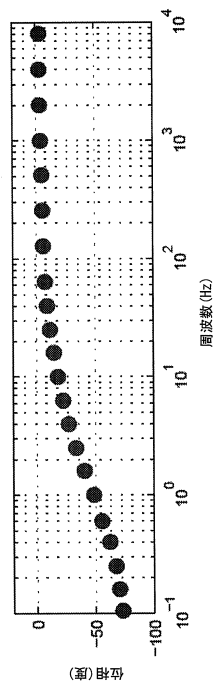
【図16D】



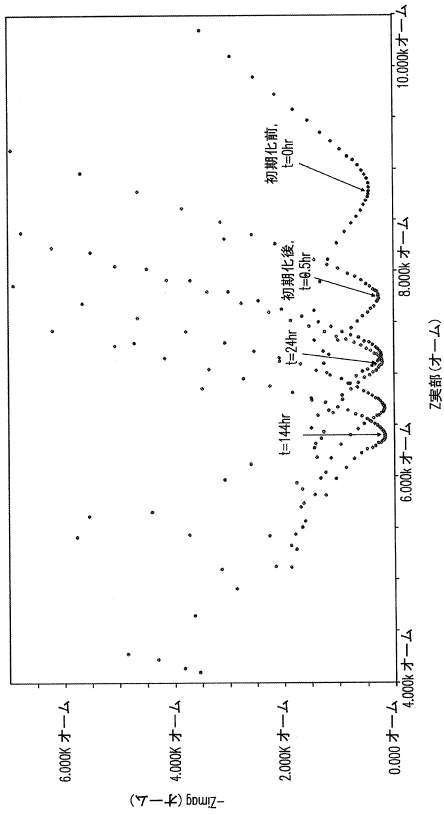
【図16E】



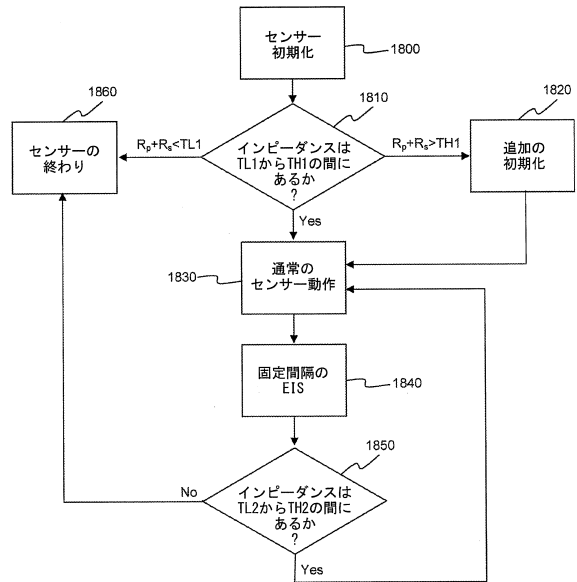
【図16F】



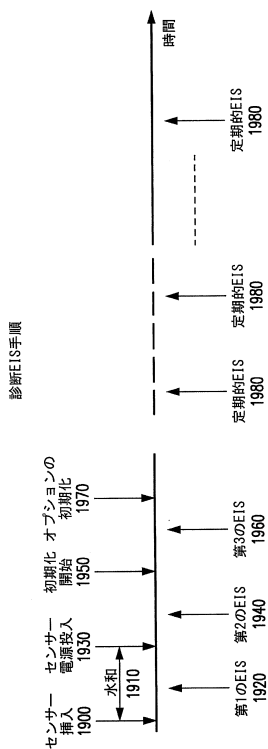
【図17】



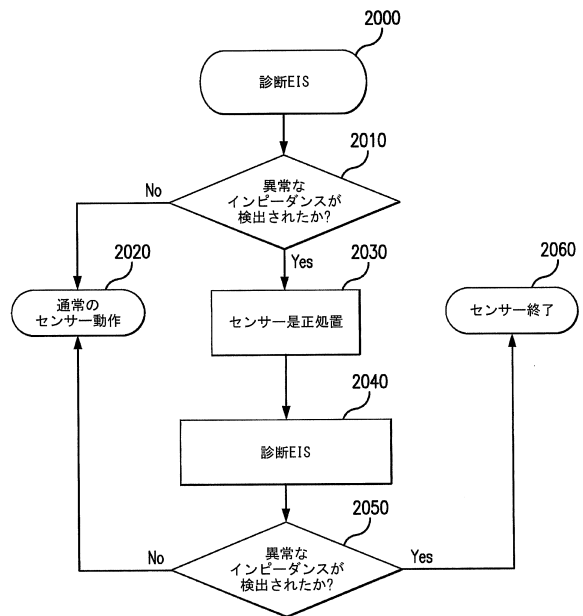
【図18】



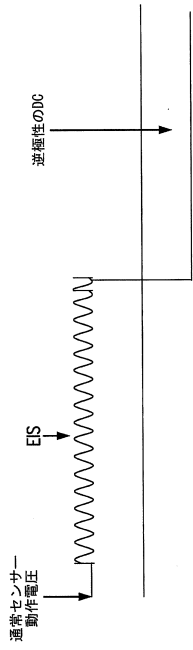
【図19】



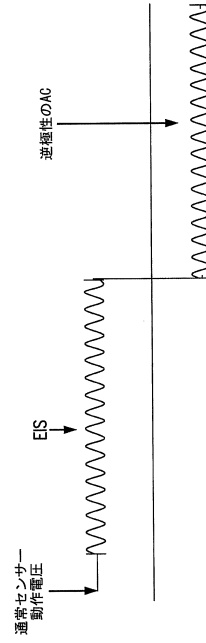
【図20】



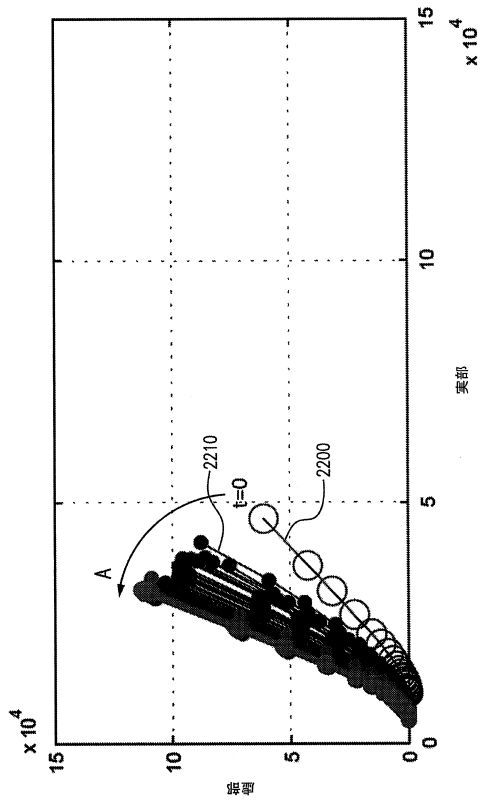
【図21A】



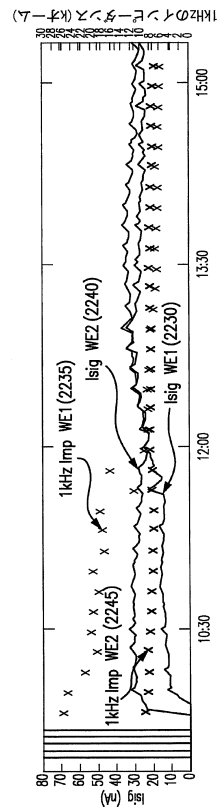
【図21B】



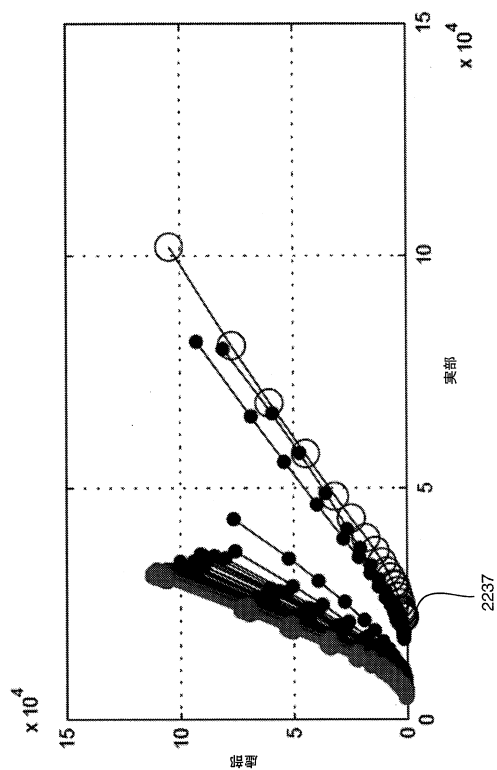
【図22】



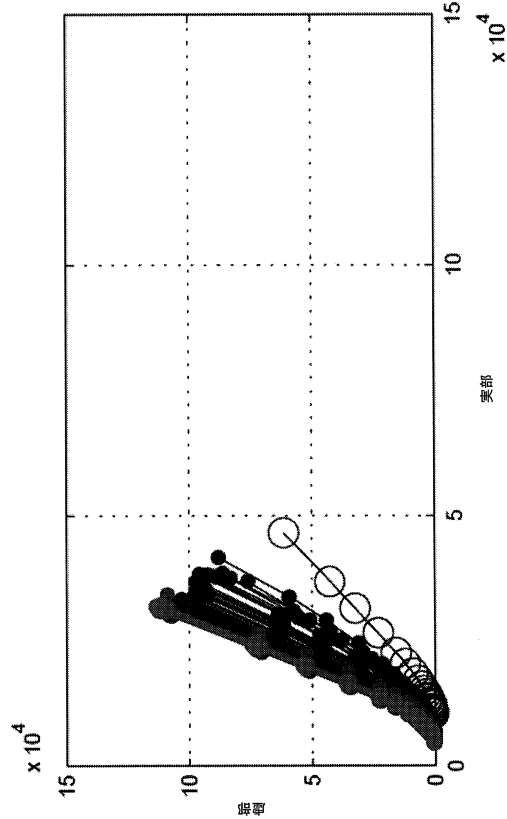
【図23A】



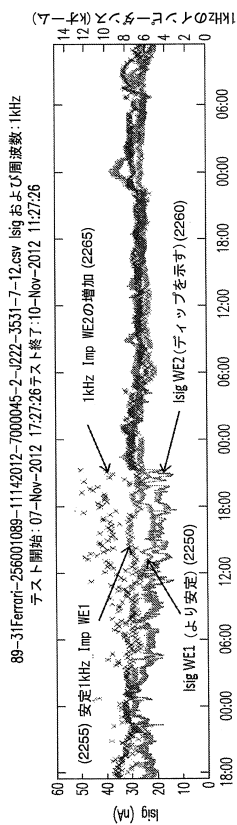
【 図 2 3 B 】



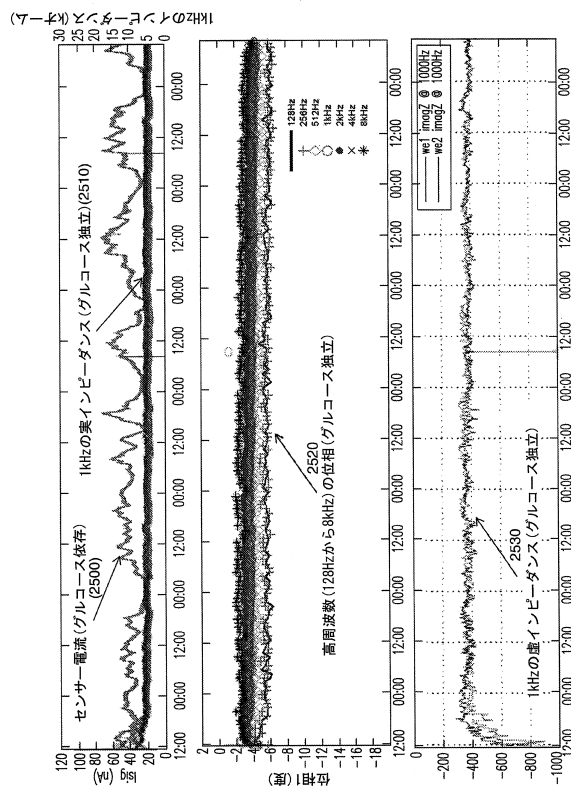
【 図 2 3 C 】



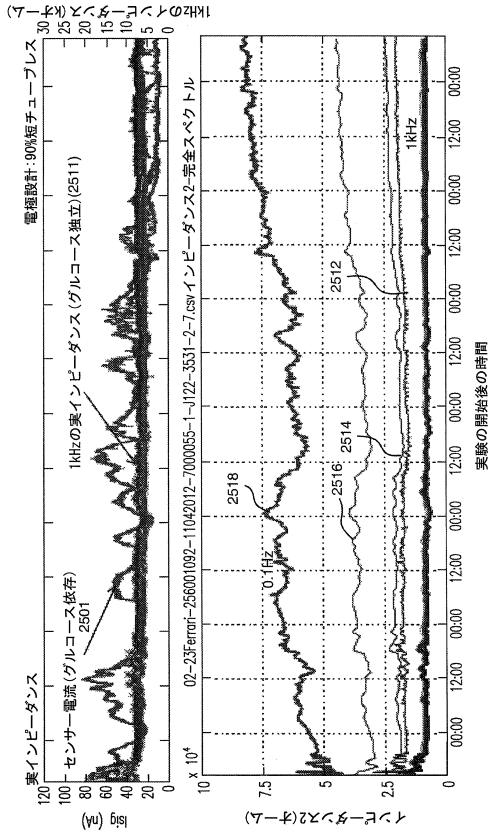
【 図 2 4 】



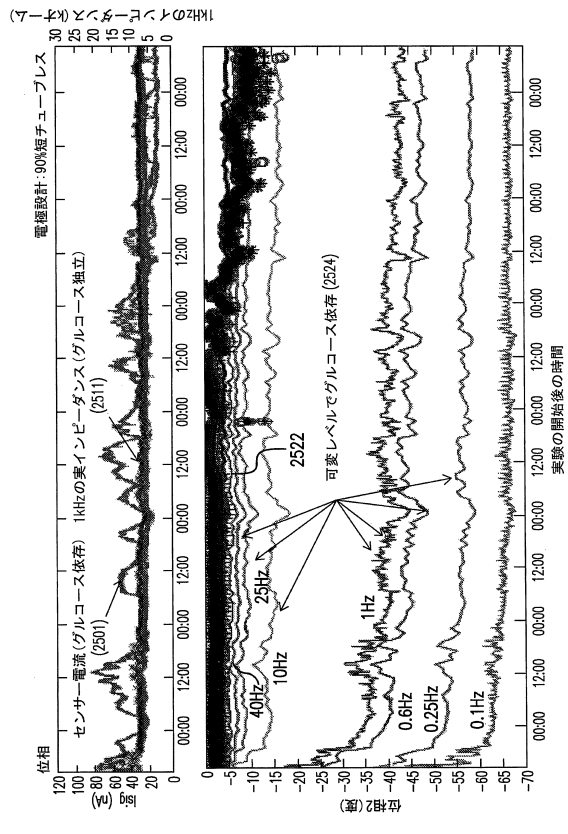
【 図 2 5 A 】



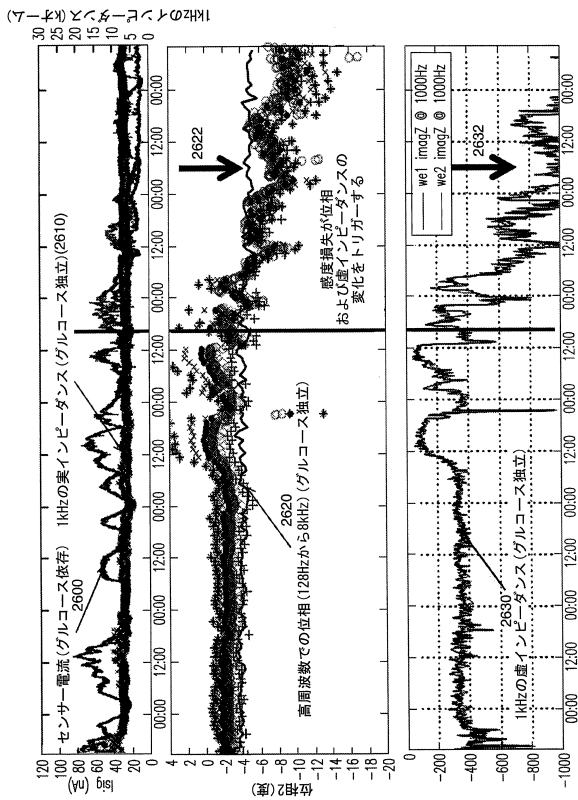
【図 25B】



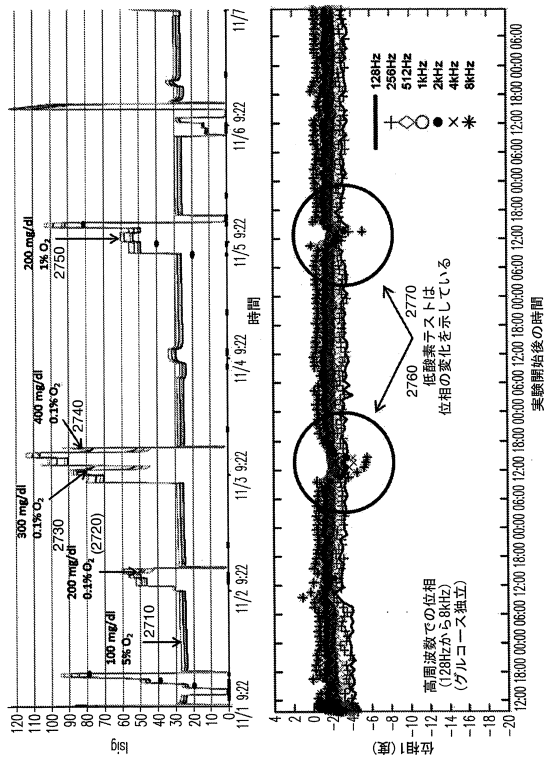
【図 25C】



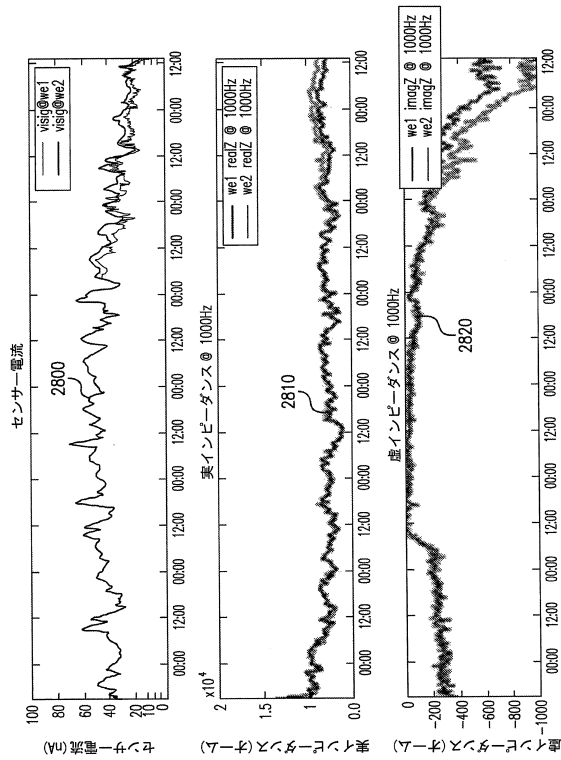
【図 26】



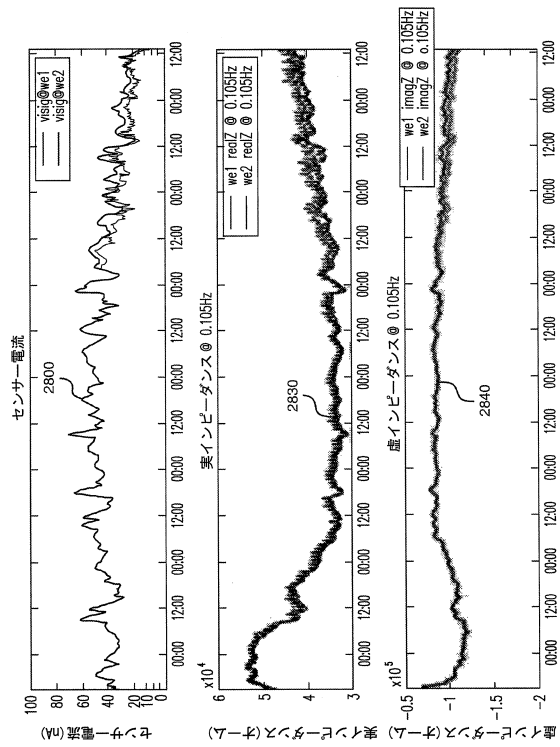
【図 27】



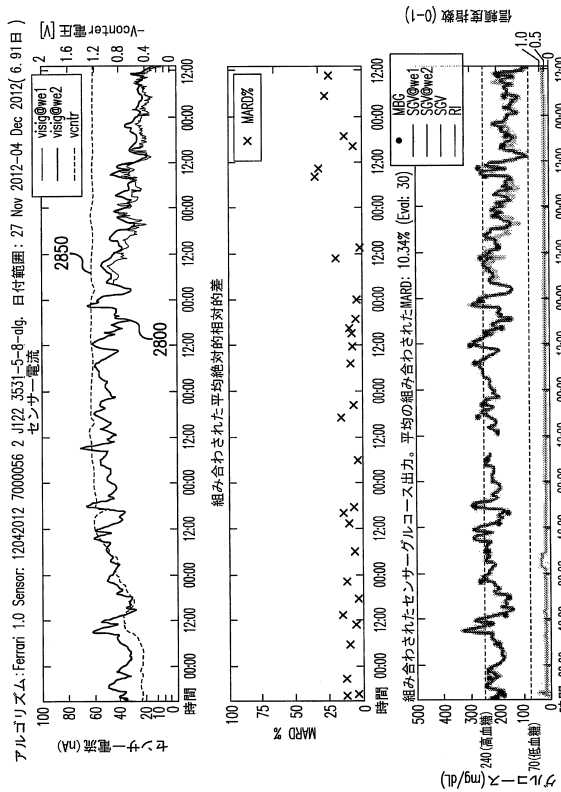
【図 28 A】



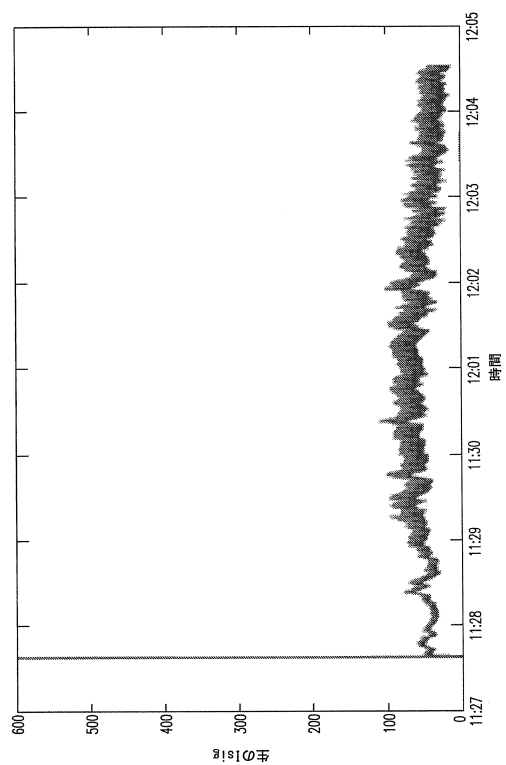
【図 28 B】



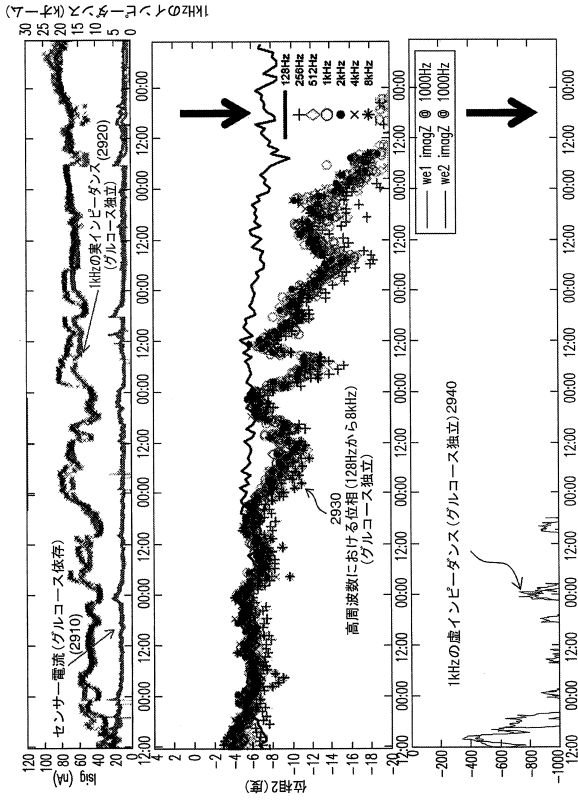
【図 28 C】



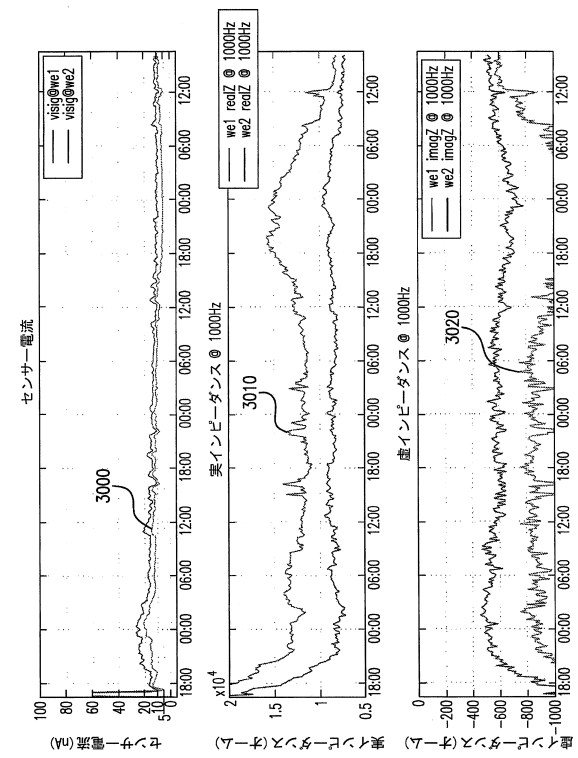
【図 28 D】



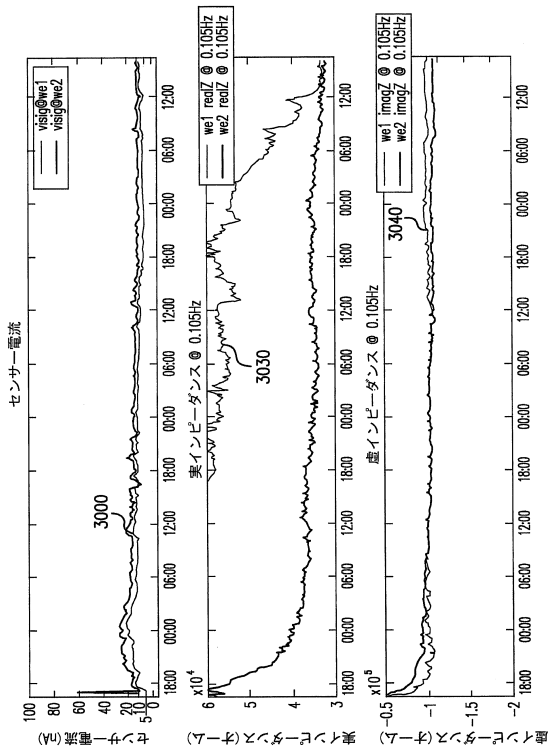
【図 29】



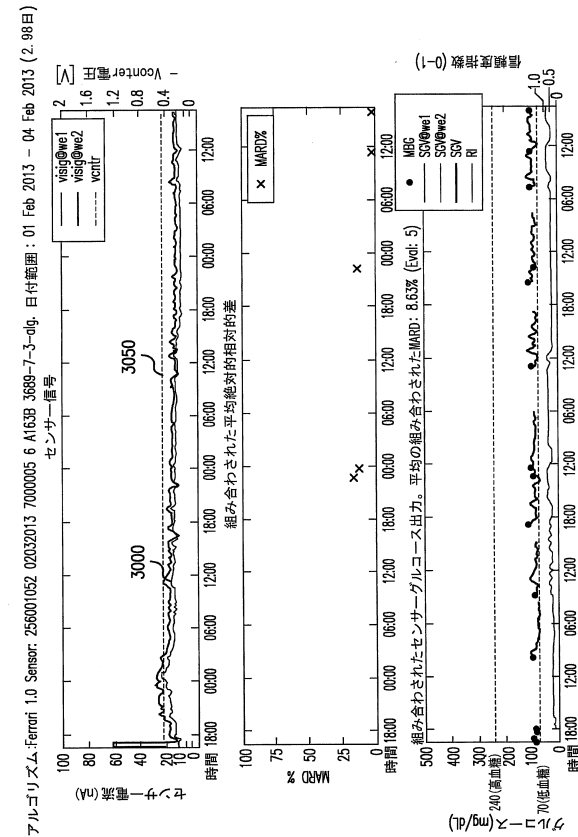
【図 30 A】



【図 30 B】

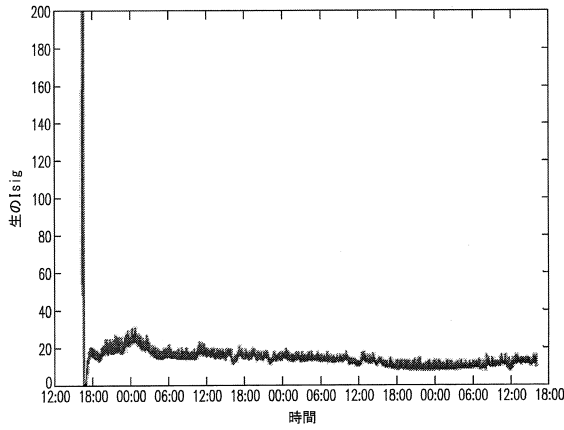


【図 30 C】

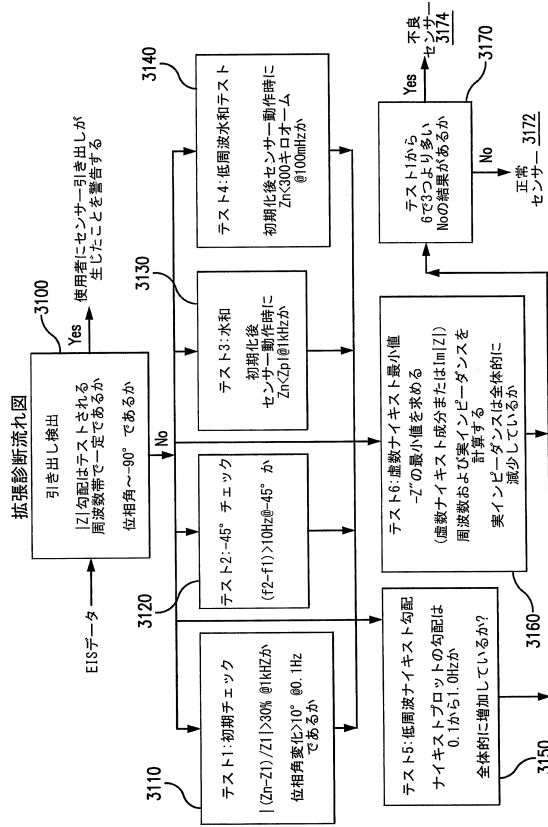


アルゴリズム: Ferrari 1.0 Sensor: 256001052 02032013 7000005 6 A163B-3689-7-3-0g. 日付範囲: 01 Feb 2013 - 04 Feb 2013 (2.98日)

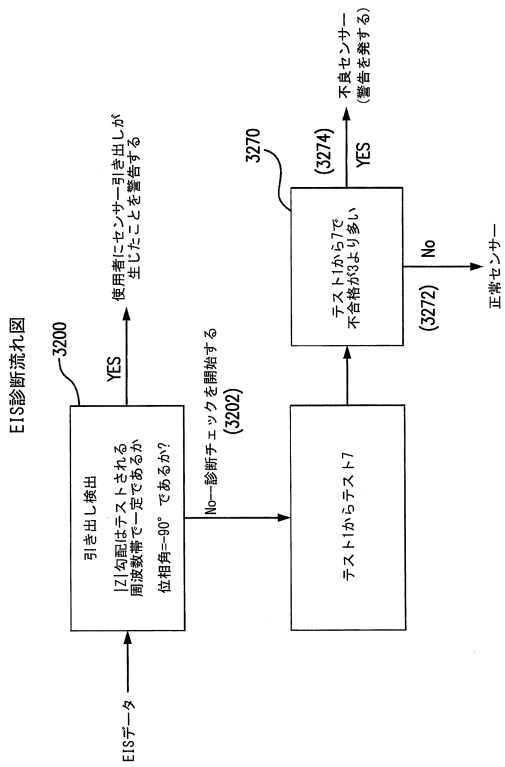
【図30D】



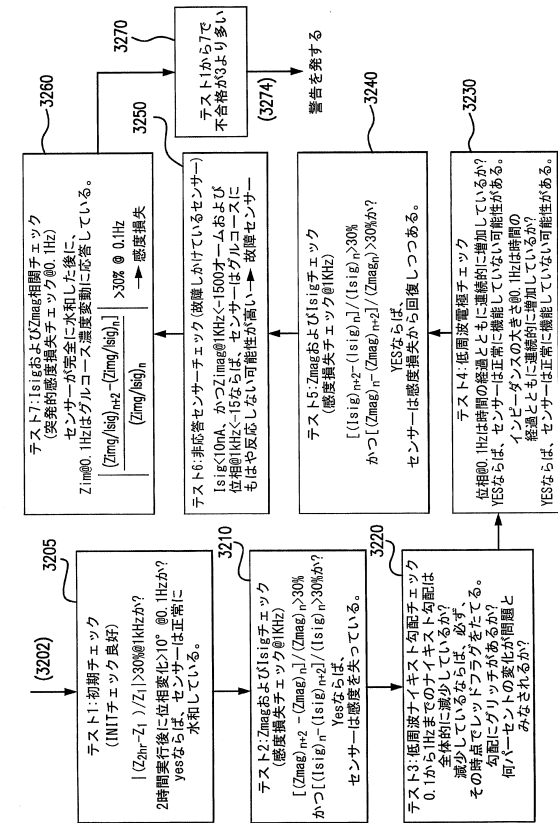
【図31】



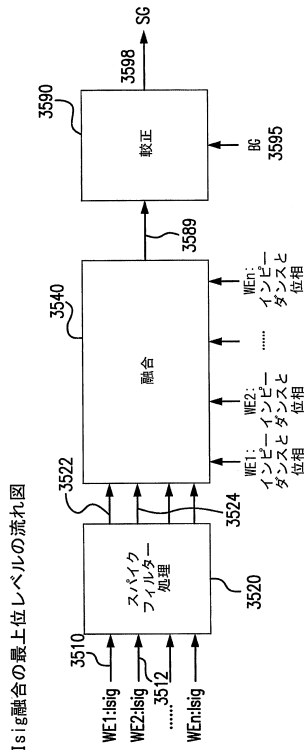
【図32A】



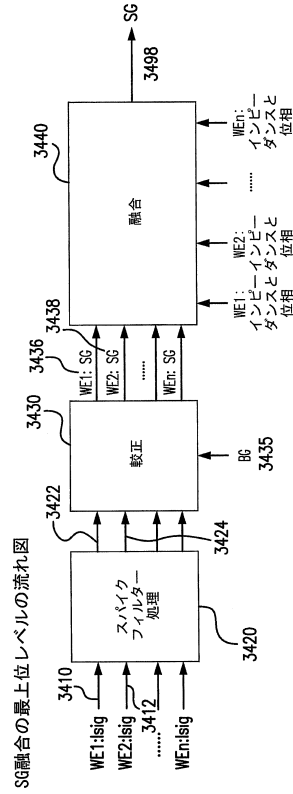
【図32B】



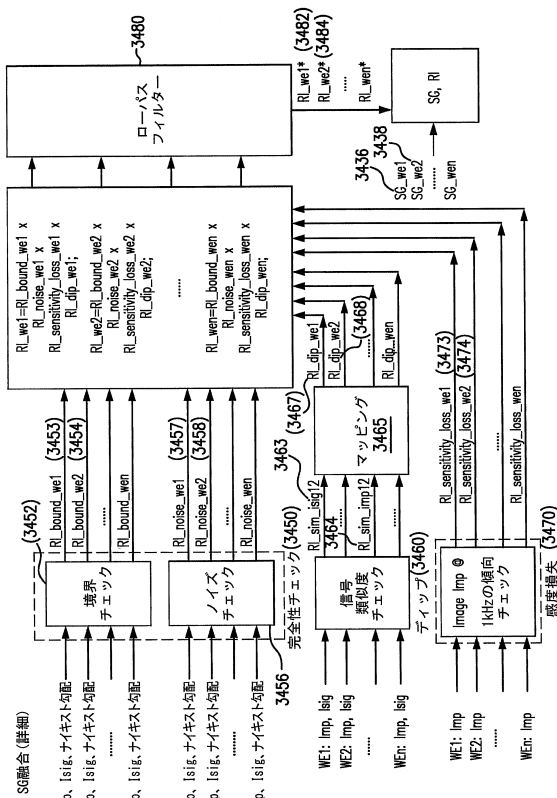
【図33A】



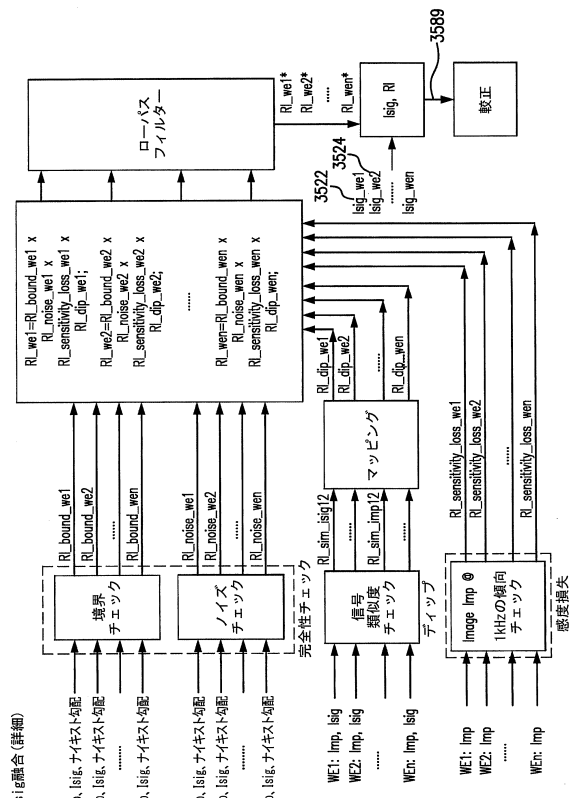
【図33B】



【図34】

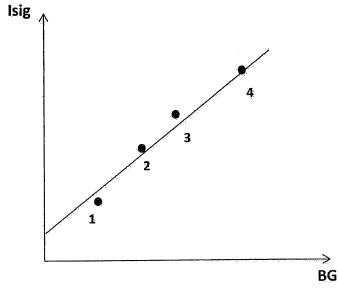


【図35】



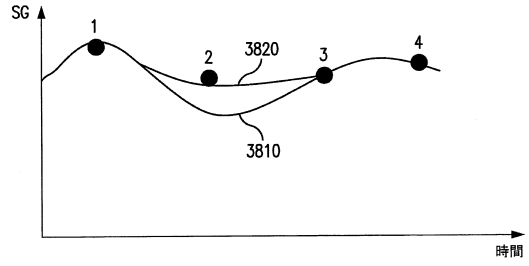
【図36】

EISベースの動的オフセット

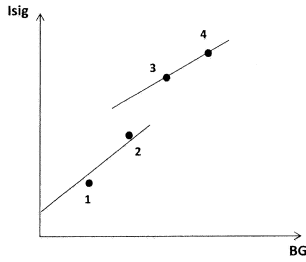


【図38A】

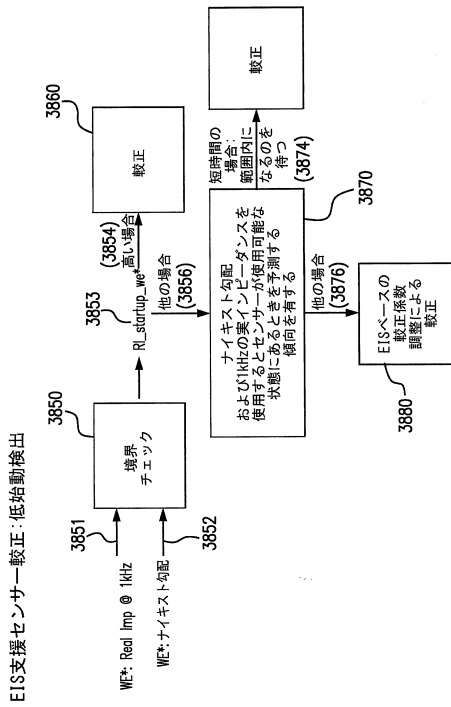
EISベースの動的勾配



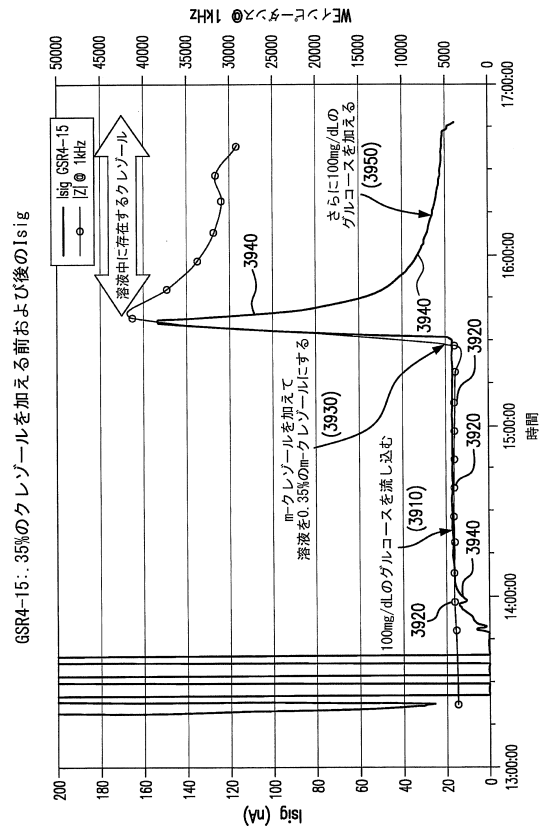
【図37】



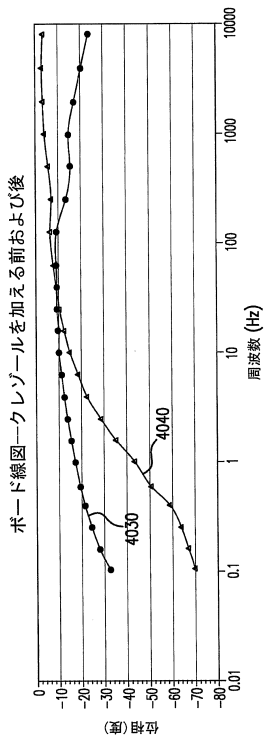
【図38B】



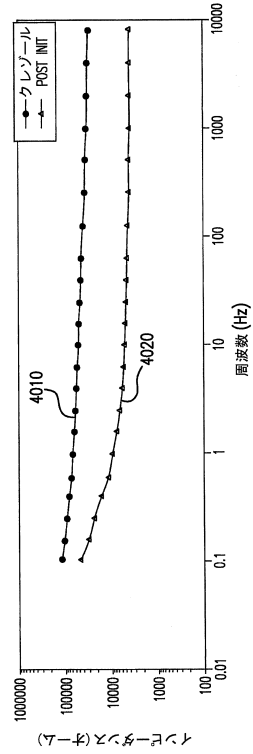
【図39】



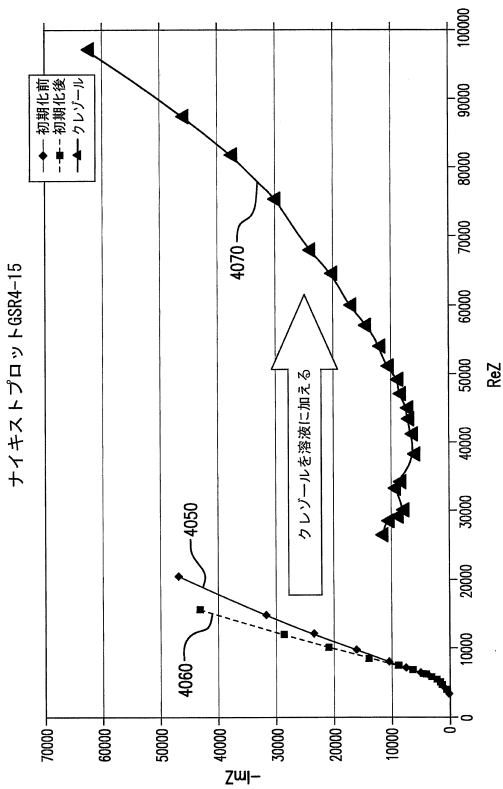
【図40A】



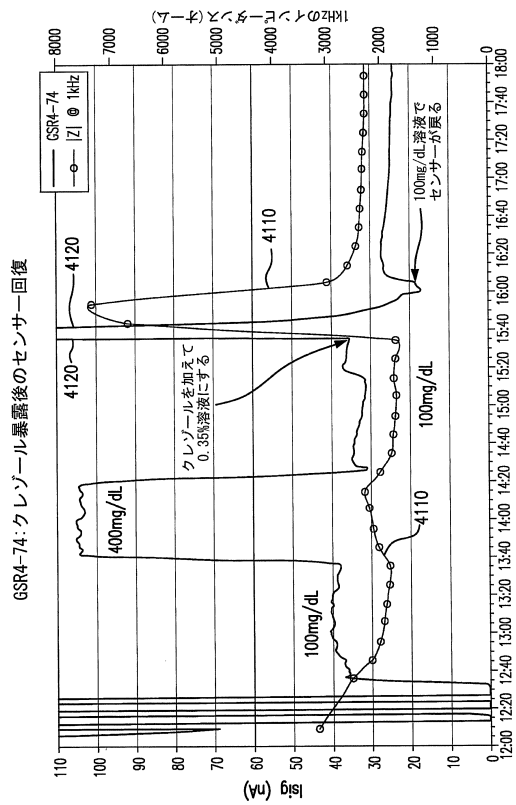
【図40B】



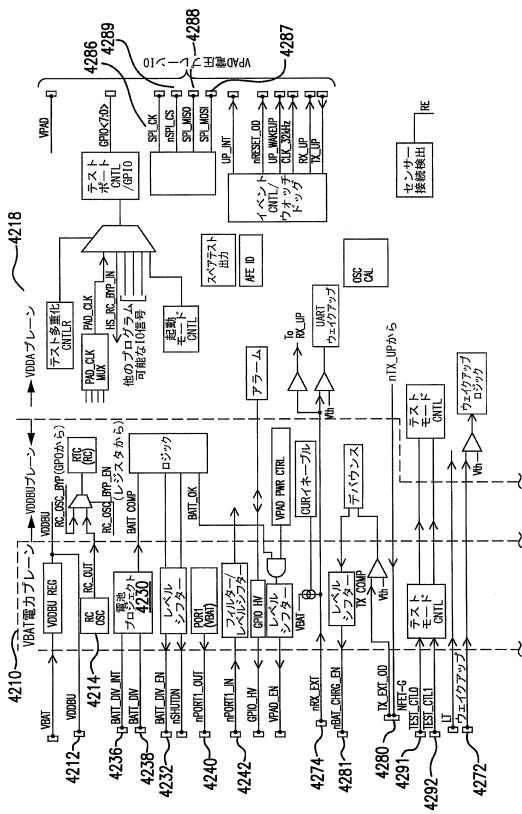
【図40C】



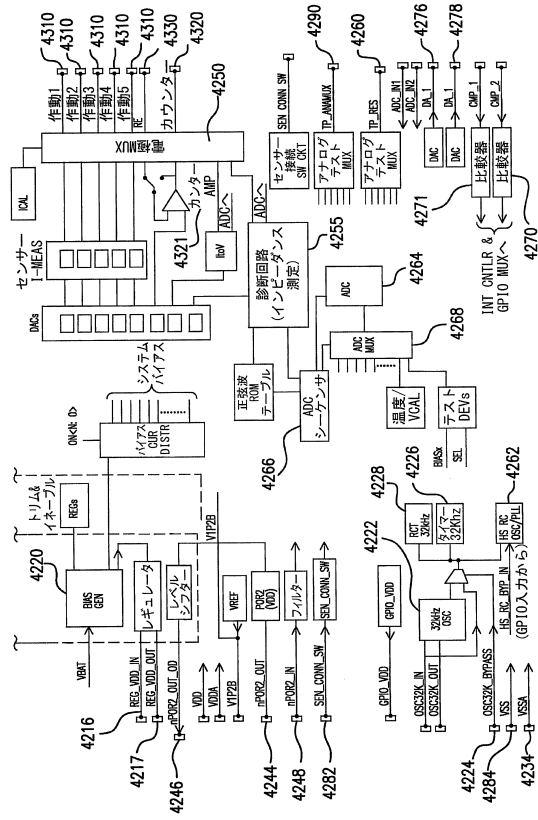
【図41】



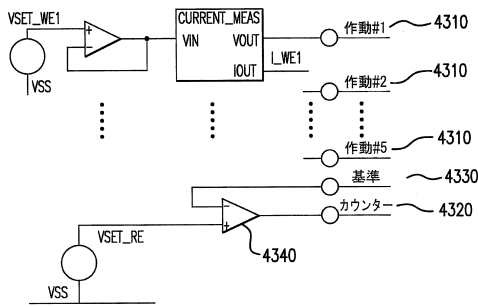
【 図 4 2 - 1 】



【 図 4 2 - 2 】

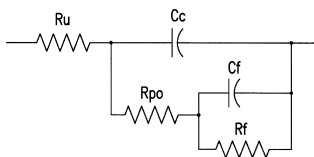


【 図 4 3 】

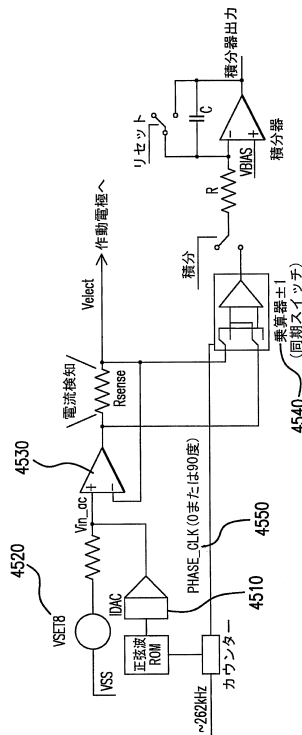


ポテンシostat構成

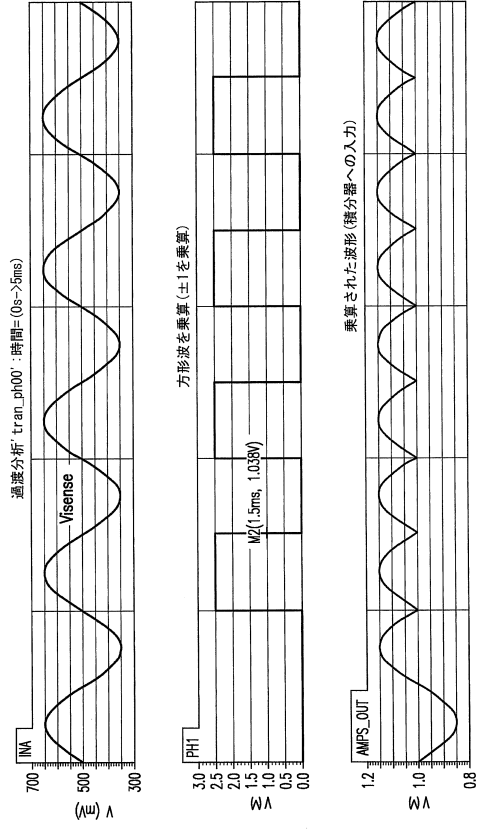
【 図 4 4 】



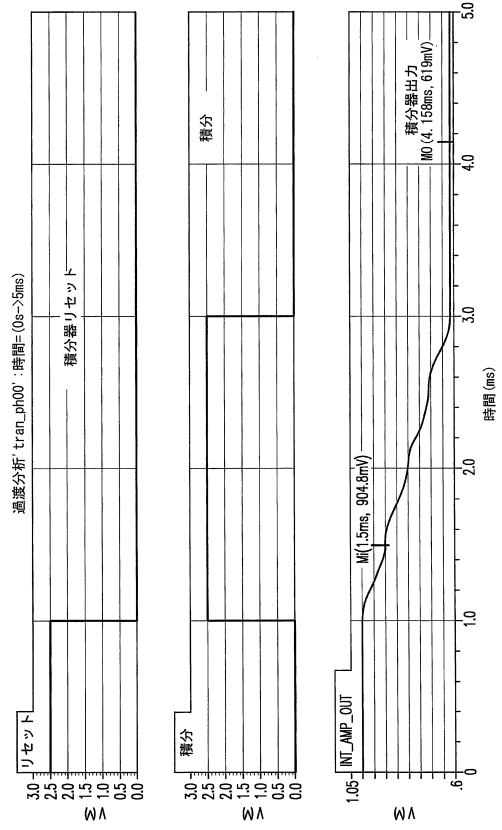
【 図 4 5 】



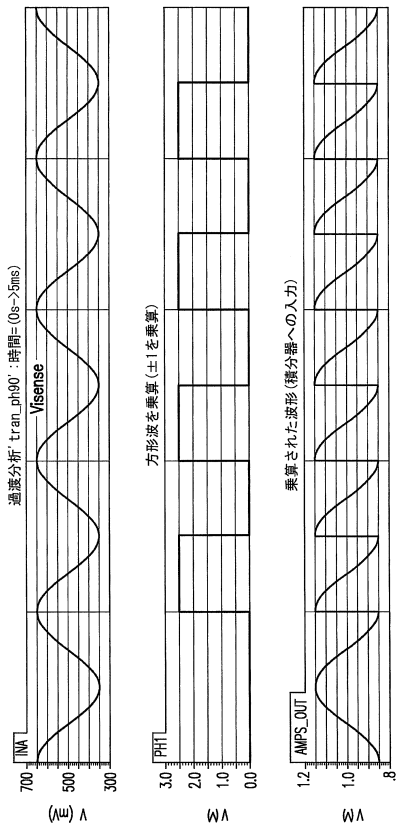
【図 46 - 1】



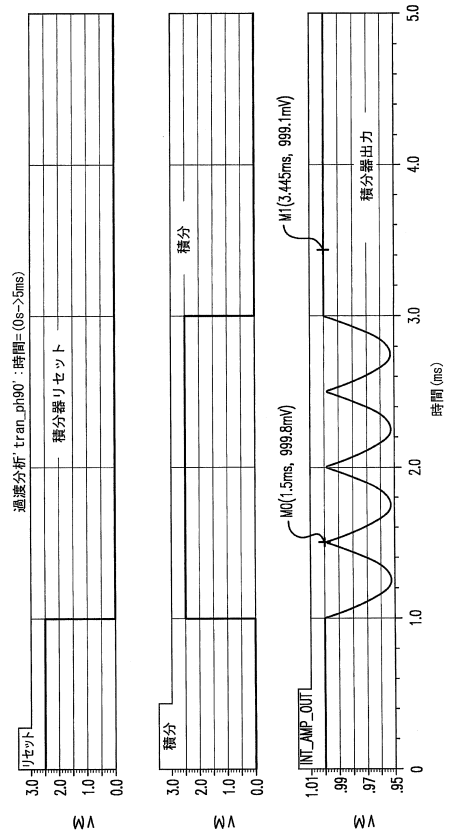
【図 46 - 2】



【図 47 - 1】



【図 47 - 2】



フロントページの続き

- (31)優先権主張番号 61/754,483
(32)優先日 平成25年1月18日(2013.1.18)
(33)優先権主張国 米国(US)
- (31)優先権主張番号 61/754,485
(32)優先日 平成25年1月18日(2013.1.18)
(33)優先権主張国 米国(US)
- (31)優先権主張番号 61/754,475
(32)優先日 平成25年1月18日(2013.1.18)
(33)優先権主張国 米国(US)
- (31)優先権主張番号 61/755,811
(32)優先日 平成25年1月23日(2013.1.23)
(33)優先権主張国 米国(US)
- (31)優先権主張番号 13/778,630
(32)優先日 平成25年2月27日(2013.2.27)
(33)優先権主張国 米国(US)
- (31)優先権主張番号 13/778,391
(32)優先日 平成25年2月27日(2013.2.27)
(33)優先権主張国 米国(US)
- (31)優先権主張番号 13/778,416
(32)優先日 平成25年2月27日(2013.2.27)
(33)優先権主張国 米国(US)
- (31)優先権主張番号 13/778,433
(32)優先日 平成25年2月27日(2013.2.27)
(33)優先権主張国 米国(US)
- (31)優先権主張番号 13/778,473
(32)優先日 平成25年2月27日(2013.2.27)
(33)優先権主張国 米国(US)
- (31)優先権主張番号 13/778,514
(32)優先日 平成25年2月27日(2013.2.27)
(33)優先権主張国 米国(US)
- (31)優先権主張番号 13/778,559
(32)優先日 平成25年2月27日(2013.2.27)
(33)優先権主張国 米国(US)
- (31)優先権主張番号 13/778,611
(32)優先日 平成25年2月27日(2013.2.27)
(33)優先権主張国 米国(US)
- (72)発明者 ラグハヴェンダール・ゴースム
アメリカ合衆国・カリフォルニア・90029・ロサンゼルス・ノース・ノルマンディ・アヴェニ
ュー・1150・アパートメント・204
- (72)発明者 ブラッドリー・シー・リャン
アメリカ合衆国・ミシガン・48302・ブルームフィールド・ヒルズ・バーニングツリー・ドラ
イヴ・3630
- (72)発明者 ラジヴ・シャー
アメリカ合衆国・カリフォルニア・90275・ランチョ・パロス・ヴェルデス・ロブルック・ド
ライヴ・28003
- (72)発明者 キャサリン・エム・サイマン
アメリカ合衆国・カリフォルニア・91325・ノースリッジ・デヴォンシャー・ストリート・1

8 0 0 0

- (72)発明者 マイケル・イー・ミラー
アメリカ合衆国・カリフォルニア・9 0 2 3 0 ・カルヴァー・シティ・カレイン・ドライブ・5 3
7 2
- (72)発明者 ジェン・ハン・ラリー・ワン
アメリカ合衆国・カリフォルニア・9 1 3 2 6 ・ノースリッジ・バーセリ・ウェイ・2 0 6 1 1
- (72)発明者 イウェン・リ
アメリカ合衆国・カリフォルニア・9 1 0 0 6 ・アーケディア・マレンデル・レーン・1 5 4 8
- (72)発明者 ウェイン・エー・モーガン
アメリカ合衆国・カリフォルニア・9 1 3 2 5 ・ノースリッジ・プレーリー・ストリート・1 7 5
2 4
- (72)発明者 パリス・チェン
アメリカ合衆国・カリフォルニア・9 1 7 0 9 ・チノ・ヒルズ・ゴールデン・テラス・レーン・4
0 1 5
- (72)発明者 ロバート・シー・ムチック
アメリカ合衆国・カリフォルニア・9 1 2 1 4 ・グレンデル・シダーベンド・ドライブ・3 7 2
6
- (72)発明者 ゲニヴァル・ディー・デ・パロス
アメリカ合衆国・カリフォルニア・9 1 3 2 6 ・ポーター・ランチ・タートル・リッジ・レーン・
1 9 5 7 0
- (72)発明者 カルロス・エー・カ ril ゴス
アメリカ合衆国・カリフォルニア・9 1 3 2 4 ・ノースリッジ・モルデン・ストリート・1 8 6 1
6
- (72)発明者 マンジュナス・シリギリ
アメリカ合衆国・カリフォルニア・9 1 3 2 5 ・ノースリッジ・メリディー・ストリート・1 7 8
1 9 ・アパートメント・3 2 2
- (72)発明者 ジョセフ・ポール・ブリンソン
アメリカ合衆国・カリフォルニア・9 1 3 5 5 ・バレンシア・スマイズ・ドライブ・2 8 1 0 4 ・
アパートメント・2 0 5

審査官 福田 裕司

- (56)参考文献 特表2010-537198(JP,A)
特表2010-520462(JP,A)
米国特許出願公開第2011/0319734(US,A1)