



(19)  
Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 699 14 319 T2 2004.11.18**

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 077 636 B1**

(51) Int Cl.<sup>7</sup>: **A61B 5/00**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **699 14 319.5**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US99/10379**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **99 922 953.7**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 99/58050**

(86) PCT-Anmeldetag: **11.05.1999**

(87) Veröffentlichungstag  
der PCT-Anmeldung: **18.11.1999**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **28.02.2001**

(97) Veröffentlichungstag  
der Patenterteilung beim EPA: **21.01.2004**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **18.11.2004**

(30) Unionspriorität:

**85344 P 13.05.1998 US**

(73) Patentinhaber:

**Cygnus, Inc., Redwood City, Calif., US**

(74) Vertreter:

**Vossius & Partner, 81675 München**

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,  
LI, LU, MC, NL, PT, SE**

(72) Erfinder:

**BERNER, Bret, El Granada, US; DUNN, C.,  
Timothy, Menlo Park, US; FARINAS, C., Kathleen,  
San Carlos, US; GARRISON, D., Michael, Seattle,  
US; KURNIK, T., Ronald, Foster City, US; LESH,  
J., Matthew, San Mateo, US; POTTS, O., Russell,  
San Francisco, US; TAMADA, Janet, Mountain  
View, US; TIERNEY, J., Michael, San Jose, US**

(54) Bezeichnung: **SIGNALVERARBEITUNG ZUR MESSUNG VON PHYSIOLOGISCHEN ANALYTEN**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

**Beschreibung**

## Gebiet der Erfindung

**[0001]** Allgemein betrifft die Erfindung ein Überwachungssystem zur wiederholten oder kontinuierlichen Messung chemischer Zielanalyte, die in einem biologischen System vorhandenen sind. Insbesondere betrifft die Erfindung eine Mikroprozessoreinrichtung zur Verarbeitung von Signalen, die während der Messung physiologischer Analyte erhalten werden. Eine wichtige Anwendung der Erfindung beinhaltet ein Verfahren zur Überwachung von Blutzuckerkonzentrationen.

## Hintergrund der Erfindung

**[0002]** Routinemäßig führt man eine Reihe diagnostischer Tests am Menschen durch, um die Menge oder das Vorhandensein von Stoffen zu bewerten, die in Blut oder anderen Körperflüssigkeiten vorliegen. Normalerweise beruhen diese diagnostischen Tests auf physiologischen Flüssigkeitsproben, die einem Subjekt mit einer Spritze oder durch Hauteinstich entnommen werden. Zu einem speziellen diagnostischen Test gehört die Selbstüberwachung von Blutzuckerwerten durch Diabetiker.

**[0003]** Diabetes ist ein großes gesundheitliches Problem, und die Behandlung der schwereren Form des Leidens, (Insulinmangel-) Diabetes vom Typ I, erfordert eine oder mehrere Insulininjektionen am Tag. Insulin steuert die Glucose- oder Zuckerverwertung im Blut und verhindert Hyperglykämie, die ohne Korrektur zu Ketose führen kann. Andererseits kann eine falsche Insulintherapieverabreichung zu Hypoglykämieanfällen führen, die Koma und Tod bewirken können. Hyperglykämie bei Diabetikern bringt man mit mehreren Langzeiteffekten von Diabetes in Verbindung, z. B. Herzleiden, Atherosklerose, Blindheit, Schlaganfall, Hypertonie und Nierenversagen.

**[0004]** Der Wert einer häufigen Blutzuckerüberwachung als Weg zur Vermeidung oder zumindest Minimierung der Komplikationen des Diabetes vom Typ I ist vielfach nachgewiesen. Auch Patienten mit (insulinunabhängigem) Diabetes vom Typ II können von einer Blutzuckerüberwachung bei der Kontrolle ihres Zustands mittels Diät und körperlicher Betätigung profitieren.

**[0005]** Herkömmliche Verfahren zur Blutzuckerüberwachung erfordern allgemein die Entnahme einer Blutprobe (z. B. durch Fingerpunktion) für jeden Test und eine Bestimmung des Glucosewerts mit einem Instrument, das Glucosekonzentrationen durch elektrochemische oder kolorimetrische Verfahren abliest. Diabetiker vom Typ I müssen täglich mehrere Blutzuckermessungen durch Fingerpunktion vornehmen, um eine strenge glykämische Kontrolle zu wahren. Durch die mit dieser Blutprobenahme einhergehenden Schmerzen und Beschwerden zusammen mit der Furcht vor Hypoglykämie kommt es jedoch zu schlechter Compliance seitens der Patienten, obwohl überzeugend nachgewiesen ist, daß sich durch strenge Kontrolle Langzeitkomplikationen bei Diabetes dramatisch reduzieren lassen. Tatsächlich können solche Aspekte oft dazu führen, daß sich der Diabetiker dem Überwachungsprozeß entzieht. Siehe hierzu z. B. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group (1993), New Eng. J. Med. 329: 977–1036.

**[0006]** In letzter Zeit wurden verschiedene Verfahren zur Bestimmung der Konzentration von Blutanalyten ohne Blutentnahme entwickelt. Zum Beispiel beschreibt die US-A-5267152 (Yang et al.) eine nichtinvasive Technik zur Messung der Blutzuckerkonzentration durch Laserspektroskopie mit diffus reflektierter Strahlung im nahen IR-Bereich. Ähnliche spektrometrische Vorrichtungen im nahen IR-Bereich sind auch in der US-A-5086229 (Rosenthal et al.) und in der US-A-4975581 (Robinson et al.) beschrieben.

**[0007]** Die US-A-5139023 (Stanley et al.) und US-A-5443080 (D'Angelo et al.) beschreiben transdermale Blutzucker-Überwachungsvorrichtungen, die auf einem Permeabilitätsverstärker (z. B. einem Gallensalz) beruhen, um den transdermalen Glucosetransport entlang einem Konzentrationsgradienten zu erleichtern, der zwischen Zwischengewebeflüssigkeit und einem Aufnahmemedium besteht. Die US-A-5036861 (Sembrowich) beschreibt einen passiven Glucosemonitor, der Perspiration über ein Hautpflaster auffängt, wobei ein Cholinergikum dazu dient, Perspirationssekretion aus der ekkrinen Schweißdrüse zu stimulieren. Ähnliche Vorrichtungen zum Auffangen von Perspiration sind in der US-A-5076273 (Schoendorfer) und in der US-A-5140985 (Schroeder) beschrieben.

**[0008]** Außerdem beschreibt die US-A-5279543 (Glikfeld et al.) den Einsatz von Iontophorese, um eine Stoffprobe durch die Haut in einen Auffangbehälter auf der Hautoberfläche nichtinvasiv zu entnehmen. Glikfeld lehrt, daß dieses Probenahmeverfahren mit einem glucosespezifischen Biosensor oder glucosespezifischen

Elektroden gekoppelt sein kann, um Blutzucker zu überwachen. Schließlich beschreibt die WO 96/00110, veröffentlicht am 4. Januar 1996, eine iontophoretische Vorrichtung zur transdermalen Überwachung einer Zielsubstanz, wobei eine iontophoretische Elektrode verwendet wird, einen Analyt in ein Auffangreservoir zu transportieren, und ein Biosensor dazu dient, den im Reservoir vorhandenen Zielanalyt zu detektieren.

### Zusammenfassung der Erfindung

**[0009]** Die Erfindung stellt ein Überwachungssystem nach Anspruch 1 und einen Mikroprozessor nach Anspruch 6 zur wiederholten oder kontinuierlichen Messung eines Analyten bereit, der in einem biologischen System vorhandenen ist. Das System beinhaltet wiederholtes oder kontinuierliches Detektieren eines Analyten aus dem biologischen System und Ableiten eines Rohsignals daraus, wobei das Rohsignal mit der Analytkonzentration in Beziehung steht. Danach wird eine Anzahl von Signalverarbeitungsschritten durchgeführt, um das Rohsignal in eine Anfangssignalausgabe umzuwandeln, die eine Analytmenge anzeigt. Anschließend wird das umgewandelte Signal weiter in einen Wert umgewandelt, der die Konzentration des im biologischen System vorhandenen Analyten anzeigt.

**[0010]** Erhalten läßt sich das Rohsignal unter Verwendung einer geeigneten Erfassungs- bzw. Sensormethodik, u. a. beispielsweise durch Verfahren, die auf direktem Kontakt einer Sensorvorrichtung mit dem biologischen System beruhen; Verfahren, die Proben aus dem biologischen System durch invasive, minimal invasive und nichtinvasive Probenahmetechniken entnehmen, wobei die Sensorvorrichtung mit der entnommenen Probe in Kontakt gebracht wird; Verfahren, die auf indirektem Kontakt einer Sensorvorrichtung mit dem biologischen System beruhen; u. ä. In bevorzugten Ausführungsformen der Erfindung kommen Verfahren zur Entnahme von Proben aus der biologischen Probe zum Einsatz, die minimal invasive oder nichtinvasive Probenahmetechniken verwenden. Die mit jedem der o. g. Verfahren verwendete Sensorvorrichtung kann jedes geeignete Sensorelement zur Bildung des Rohsignals verwenden, u. a. physikalische, chemische, elektrochemische, photochemische, spektrophotometrische, polarimetrische, kolorimetrische, radiometrische o. ä. Elemente, ohne auf dies beschränkt zu sein. In bevorzugten Ausführungsformen der Erfindung wird ein Biosensor verwendet, der ein elektrochemisches Sensorelement aufweist.

**[0011]** In einer speziellen Ausführungsform der Erfindung wird das Rohsignal mit Hilfe eines transdermalen Probenahmesystems erhalten, das in betrieblichem Kontakt mit einer Haut- oder Schleimhautoberfläche des biologischen Systems plziert ist. Das Probenahmesystem entnimmt den Analyt transdermal aus dem biologischen System mittels einer geeigneten Probenahmetechnik, z. B. Iontophorese. Das transdermale Probenahmesystem wird in betrieblichem Kontakt mit der Haut- oder Schleimhautoberfläche des biologischen Systems gehalten, um für solche wiederholte oder kontinuierliche Analytmessung zu sorgen.

**[0012]** Der Analyt kann jede spezifische Substanz oder Komponente sein, die in einer chemischen, physikalischen, enzymatischen oder optischen Analyse detektiert und/oder gemessen werden soll. Zu solchen Analyten gehören u. a. Aminosäuren, Enzymsubstrate oder Produkte als Hinweis auf einen Krankheitszustand oder ein Leiden, andere Markierungsstoffe von Krankheitszuständen oder Leiden, Suchtmittel, therapeutische und/oder pharmakologische Mittel, Elektrolyte, interessierende physiologische Analyte (z. B. Calcium, Kalium, Natrium, Chlorid, Bicarbonat ( $\text{CO}_2$ ), Glucose, Harnstoff (Blutharnstoffstickstoff), Laktat, Hämatokrit und Hämoglobin), Lipide u. ä.), ohne auf dies beschränkt zu sein. In bevorzugten Ausführungsformen ist der Analyt ein interessierender physiologischer Analyt, z. B. Glucose, oder eine Chemikalie, die eine physiologische Wirkung hat, z. B. ein Medikament oder pharmakologisches Mittel.

**[0013]** Somit besteht eine Aufgabe der Erfindung darin, ein Überwachungssystem zur wiederholten oder kontinuierlichen Messung eines Analyten bereitzustellen, der in einem biologischen System vorhandenen ist, wobei Rohsignale von einer geeigneten Sensorvorrichtung erhalten und dann Signalverarbeitungstechniken unterzogen werden. Insbesondere erfahren die Rohsignale ein Datenausleseverfahren, um Ausreißersignale und/oder schlechte (fehlerhafte) Signale mit Hilfe eines vordefinierten Satzes von Auswahlkriterien zu beseitigen. Zusätzlich oder alternativ kann das Rohsignal in einem Umwandlungsschritt umgewandelt werden, der (i) Hintergrundinformationen entfernt oder korrigiert, (ii) das Rohsignal über eine Sensorzeitperiode integriert, (iii) ein Verfahren durchführt, das das Rohsignal aus einer Signalart in eine weitere umwandelt, oder (iv) jede Kombination der Schritte (i), (ii) und/oder (iii) durchführt. In bevorzugten Ausführungsformen beinhaltet der Umwandlungsschritt ein Basislinien-Hintergrundsabtraktionsverfahren, um Hintergrund rauschen) aus dem Rohsignal zu entfernen, und einen Integrationsschritt. In anderen Ausführungsformen kann der Umwandlungsschritt zur Verwendung mit einer Sensorvorrichtung angepaßt sein, die sowohl Aktiv- als auch Bezugs-(Leer-)Signale bereitstellt; wobei mathematische Transformationen dazu dienen, Aktiv- und Bezugssignale einzeln zu glätten und/oder ein gewichtetes Bezugs-(Leer-)Signal vom Aktivsignal zu subtrahieren. In

noch weiteren Ausführungsformen weist der Umwandlungsschritt Korrekturfunktionen auf, die sich ändernden Bedingungen im biologischen System und/oder Biosensorsystem Rechnung tragen (z. B. Temperaturschwankungen im biologischen System, Temperaturschwankungen im Sensorelement, Hautleitfähigkeitsschwankungen oder deren Kombinationen). Als Ergebnis des Umwandlungsschritts steht eine Anfangssignalausgabe, die einen Wert bereitstellt, der mit der Konzentration des Zielanalyten in der biologischen Probe korreliert werden kann.

**[0014]** Außerdem besteht eine Aufgabe der Erfindung darin, eine Mikroprozessoreinrichtung für einen Signalverarbeitungs-Kalibrierschritt bereitzustellen, wobei die gemäß der vorstehenden Beschreibung erhaltenen Roh- oder Anfangssignale in einen analytspezifischen Wert mit bekannten Einheiten umgewandelt werden, um eine Interpretation des von der Sensorvorrichtung erhaltenen Signals zu liefern. Die Interpretation verwendet eine mathematische Transformation, um die Beziehung zwischen einer gemessenen Reaktion in der Sensorvorrichtung und einem entsprechenden analytspezifischen Wert zu modellieren. Solche mathematischen Transformationen können den Gebrauch linearer oder nichtlinearer Regressionen oder neuronaler Netzalgorithmen beinhalten. In einer Ausführungsform beinhaltet der Kalibrierschritt das Kalibrieren der Sensorvorrichtung durch eine Ein- oder Mehrpunktkalibrierung und das anschließende Umwandeln von Daten nach Kalibrierung unter Verwendung von Korrelationsfaktoren, Zeitkorrekturen und Konstanten, um einen analytspezifischen Wert zu erhalten. Eine weitere Signalverarbeitung kann dazu dienen, die im Kalibrierschritt erhaltenen Informationen zu verfeinern, wenn z. B. ein Signalverarbeitungsschritt verwendet wird, um Signaldifferenzen infolge variabler Bedingungen zu korrigieren, die für das Sensorelement eindeutig sind, das zum Erhalten des Rohsignals dient. In einer Ausführungsform dient dieser weitere Schritt dazu, Signalzeitabhängigkeit, insbesondere Signalarückgang, zu korrigieren. In einer weiteren Ausführungsform wird ein konstanter Versatzterm erhalten, wobei der Versatz zum Signal addiert wird, um einem von null abweichenden Signal bei einer geschätzten Analytkonzentration von null Rechnung zu tragen.

**[0015]** Ferner weisen die Verfahren die Verstärkung der Hautpermeabilität durch Einstechen von Mikronadeln in die Haut auf. Außerdem kann das Probenahmesystem so programmiert sein, daß es die Durchführung der Probenahme und Erfassung zu einer oder mehreren festgelegten Zeiten beginnt.

**[0016]** Noch eine weitere Aufgabe der Erfindung ist, ein Überwachungssystem zur wiederholten oder kontinuierlichen Messung eines Analyten bereitzustellen, der in einem biologischen System vorhanden ist. Das Überwachungssystem weist in betrieblicher Kombination auf: (a) eine Probenahmeeinrichtung zum wiederholten oder kontinuierlichen Entnehmen des Analyten aus dem biologischen System, (b) eine Sensoreinrichtung in betrieblichem Kontakt mit dem durch die Probenahmeeinrichtung entnommenen Analyt und (c) eine Mikroprozessoreinrichtung in betrieblicher Kommunikation mit der Sensoreinrichtung. Die Probenahmeeinrichtung ist zum Entnehmen des Analyten über eine Haut- oder Schleimhautoberfläche eines biologischen Systems geeignet. Die Sensoreinrichtung dient zum Erhalten eines Rohsignals aus dem entnommenen Analyt, wobei sich das Rohsignal spezifisch auf den Analyt bezieht. Die Mikroprozessoreinrichtung wird verwendet, um das Rohsignal einem Umwandlungsschritt zu unterziehen, wodurch es in eine Anfangssignalausgabe umgewandelt wird, die die durch die Probenahmeeinrichtung entnommene Analytmenge anzeigt, und dann einen Kalibrierschritt durchzuführen, der die Anfangssignalausgabe mit einem Meßwert als Anzeige der Konzentration des im biologischen System zur Entnahmezeit vorhandenen Analyten korreliert. In einer Ausführungsform verwendet das Überwachungssystem Iontophorese, um den Analyt dem biologischen System zu extrahieren. In anderen Ausführungsformen dient das Überwachungssystem zur Entnahme eines Glucoseanalyten aus dem biologischen System. Ferner kann der Mikroprozessor so programmiert sein, daß er die Durchführung der Probenahme und Erfassung zu einer oder mehreren festgelegten Zeiten beginnt.

**[0017]** Weitere Aufgaben, Vorteile und neue Merkmale der Erfindung gehen teils aus der nachfolgenden Beschreibung hervor und werden dem Fachmann teils aus der nachfolgenden Offenbarung deutlich sein oder lassen sich durch praktische Umsetzung der Erfindung erfassen.

#### Kurze Beschreibung der Zeichnungen

**[0018]** Fig. 1A zeigt eine Draufsicht auf eine iontophoretische Auffangreservoir-Elektroden-Anordnung zur Verwendung in einer erfindungsgemäß aufgebauten transdermalen Probenahmeverrichtung.

**[0019]** Fig. 1B zeigt die Seitenansicht der iontophoretischen Auffangreservoir-Elektroden-Anordnung von Fig. 1A.

**[0020]** Fig. 2 ist eine bildliche Darstellung einer iontophoretischen Probenahmeverrichtung, die die iontopho-

retische Auffangreservoir-Elektroden-Anordnung von **Fig. 1A** und **1B** aufweist.

**[0021]** **Fig. 3** ist eine Darstellung einer Ausführungsform einer Gestaltung mit Bimodalelektrode. Gezeigt ist eine schematische Draufsicht auf die Elektrodenanordnung **33**. In der Zeichnung ist die Bimodalelektrode bei **30** gezeigt und kann z. B. eine iontophoretische/Gegenelektrode aus Ag/AgCl sein. Die Sensor- oder Arbeitselektrode (z. B. aus Platin hergestellt) ist bei **31** gezeigt. Die Bezugselektrode ist bei **32** gezeigt und kann z. B. eine Ag/AgCl-Elektrode sein. Die Komponenten sind auf einem geeigneten nichtleitenden Substrat **34** angeordnet, z. B. Kunststoff oder Keramik. Die zur Anschlußstelle **35** führenden Leiterbahnen **37** sind durch ein zweites nichtleitendes Stück **36** aus ähnlichem oder unterschiedlichem Material abgedeckt. In diesem Beispiel einer solchen Elektrode beträgt die Arbeitselektrodenfläche etwa  $1,35 \text{ cm}^2$ . Die Strichlinie in **Fig. 3** stellt die Ebene der in **Fig. 4** gezeigten schematischen Querschnittansicht dar.

**[0022]** **Fig. 4** ist eine schematische Querschnittansicht der Bimodalelektroden wie sie im Zusammenhang mit einer Bezugselektrode und einem Hydrogelkissen verwendet werden können. In der Darstellung sind die Komponenten wie folgt: Bimodalelektroden **40** und **41**; Sensorelektroden **42** und **43**; Bezugselektroden **44** und **45**; ein Substrat **46**; sowie Hydrogelkissen **47** und **48**.

**[0023]** **Fig. 5** ist eine explodierte bildliche Darstellung von Komponenten aus einer bevorzugten Ausführungsform des automatischen Probenahmesystems der Erfindung.

#### Nähere Beschreibung der bevorzugten Ausführungsformen

**[0024]** Vor einer näheren Beschreibung der Erfindung sollte verständlich sein, daß die Erfindung nicht auf spezielle Zusammensetzungen oder biologische Systeme beschränkt ist, da diese natürlich variieren können. Außerdem sollte klar sein, daß die hier verwendete Terminologie nur zur Beschreibung spezieller Ausführungsformen dient und keine Einschränkung darstellen soll.

**[0025]** Zu beachten ist, daß in dieser Beschreibung und den beigefügten Ansprüchen zu den Singularformen des unbestimmten und bestimmten Artikels auch die Denotate im Plural gehören, sofern der Inhalt nicht eindeutig etwas anderes verlangt. So gehört z. B. zu "eine zeitabhängige Variable" eine Mischung aus zwei oder mehr solcher Variablen, zu "eine elektrochemisch aktive Spezies" gehören zwei oder mehr solcher Spezies, zu "ein Analyt" gehören Mischungen aus Analyten u. ä.

**[0026]** Sofern nicht anders festgelegt, haben alle hier verwendeten technischen und wissenschaftlichen Termini dieselbe Bedeutung, die dem Fachmann der Technik allgemein geläufig ist, auf die sich die Erfindung bezieht. Obwohl alle Verfahren und Materialien, die den hier beschriebenen ähneln oder mit ihnen gleichwertig sind, in der Testpraxis der Erfindung zum Einsatz kommen können, sind die bevorzugten Materialien und Verfahren hier beschrieben.

**[0027]** In der Beschreibung und den Ansprüchen der Erfindung wird die folgende Terminologie in Übereinstimmung mit den nachstehend aufgeführten Begriffsbestimmungen verwendet.

#### Begriffsbestimmungen

**[0028]** Im Gebrauch hierin bezeichnen "Analyt" und "Zielanalyt" jeden interessierenden physiologischen Analyt, der eine spezifische Substanz oder Komponente ist, die in einer chemischen, physikalischen, enzymatischen oder optischen Analyse detektiert und/oder gemessen wird. Ein detektierbares Signal (z. B. ein chemisches Signal oder elektrochemisches Signal) kann aus einem solchen Analyt oder seinen Derivaten direkt oder indirekt erhalten werden. Außerdem werden "Analyt", "Stoff" und "Substanz" hier gegenseitig austauschbar verwendet und sollen dieselbe Bedeutung haben, weshalb sie jeden interessierenden Stoff erfassen. In bevorzugten Ausführungsformen ist der Analyt ein interessierender physiologischer Analyt, z. B. Glucose, oder eine Chemikalie, die eine physiologische Wirkung hat, z. B. ein Medikament oder pharmakologisches Mittel.

**[0029]** "Probenahmeverrichtung" bzw. "Probenvorrichtung" oder "Probenahmesystem" bzw. "Probensystem" bezeichnet jede Vorrichtung zum Erhalten einer Probe aus einem biologischen System zwecks Bestimmung der Konzentration eines interessierenden Analyten. Im Gebrauch hierin bezeichnet "Probenahme" eine invasive, minimal invasive oder nichtinvasive Entnahme eines Stoffs aus dem biologischen System, allgemein über eine Membran, z. B. Haut oder Schleimhaut. Die Membran kann natürlich oder künstlich und kann pflanzlicher oder tierischer Natur sein, z. B. natürliche oder künstliche Haut, Blutgefäßgewebe, Darmgewebe u. ä. Normalerweise steht die Probenahmeeinrichtung in betrieblichem Kontakt mit einem "Reservoir" oder "Auffangreser-

voir", wobei die Probenahmeeinrichtung zum Entnehmen des Analyten aus dem biologischen System in das Reservoir dient, um den Analyt im Reservoir zu erhalten. Zu einem "biologischen System" gehören sowohl lebende als auch künstlich aufrechterhaltene Systeme. Zu Beispielen für minimal invasive und nichtinvasive Probenahmetechniken gehören Iontophorese, Sonophorese, Absaugen, Elektroporation, thermische Poration, passive Diffusion, mikrofeine (Miniatur-) Lanzen oder Kanülen, subkutane Implantate oder Einsätze sowie Laservorrichtungen. Die Sonophorese nutzt Ultraschall zum Erhöhen der Permeabilität der Haut (siehe z. B. Menon et al. (1994) *Skin Pharmacology* 7: 130–139). Geeignete Sonophorese-Probenahmesysteme sind in der WO 91/12772, veröffentlicht am 5. September 1991, beschrieben. Mit passiver Diffusion arbeitende Probenahmeverrichtungen sind z. B. in den WO 97/38126 (veröffentlicht am 16. Oktober 1997); WO 97/42888, WO 97/42886, WO 97/42885 und WO 97/42882 (alle veröffentlicht am 20. November 1997); sowie in der WO 97/43962 (veröffentlicht am 27. November 1997) beschrieben. Laservorrichtungen nutzen einen kleinen Laserstrahl, um ein Loch durch die obere Schicht der Patientenhaut zu brennen (siehe z. B. Jacques et al. (1978) *J. Invest. Dermatology* 88: 88–93). Zu Beispielen für invasive Probenahmetechniken zählen traditionelle Vorrichtungen mit Nadeln und Spritzen oder mit Vakuum-Probenahmeröhrchen.

**[0030]** "Auffangreservoir" dient zur Beschreibung jeder geeigneten Einschlußeinrichtung zum Aufnehmen einer Probe, die einem biologischen System entnommen wird. Zum Beispiel kann das Auffangreservoir ein Behälter sein, das ein Material enthält, welches ionenleitfähig ist (z. B. Wasser mit Ionen darin), oder es kann alternativ ein solches Material wie ein schwammartiges Material oder hydrophiles Polymer sein, um das Wasser festzuhalten. Solche Auffangreservoirs können die Form eines Hydrogels haben (z. B. die Form einer Scheibe oder eines Kissens). Normalerweise bezeichnet man Hydrogele als "Auffangeinsätze". Zu anderen geeigneten Auffangreservoirs gehören u. a. Röhrchen, Fläschchen, Kapillarauffangvorrichtungen, Kanülen sowie miniaturisierte geätzte, abgetragene oder geformte Strömungswege.

**[0031]** Ein "Gehäuse" für das Probenahmesystem kann ferner eine geeignete Elektronik (z. B. Mikroprozessor, Speicher, Anzeige und andere Schaltungskomponenten) sowie Stromquellen zum Betreiben des Probenahmesystems auf automatische Weise aufweisen.

**[0032]** Im Gebrauch hierin bezeichnet "Überwachungssystem" ein System, das zur wiederholten oder kontinuierlichen Messung eines in einem biologischen System vorhandenen physiologischen Analyten von Nutzen ist. Normalerweise gehören zu einem solchen System u. a. eine Probenahmeeinrichtung, eine Sensoreinrichtung und eine Mikroprozessoreinrichtung in betrieblicher Kommunikation mit der Probenahmeeinrichtung und der Sensoreinrichtung, ohne auf diese beschränkt zu sein.

**[0033]** In der Verwendung hierin bezeichnet "künstlich" eine Aggregation von Zellen mit Einschicht- oder größerer Dicke, die in vivo oder in vitro gezüchtet oder kultiviert sind und die als Gewebe eines Organismus wirken, aber nicht wirklich aus einer zuvor existierenden Quelle oder einem Wirt abgeleitet oder herausgeschnitten sind.

**[0034]** "Subjekt" umfaßt jedes warmblütige Tier, insbesondere u. a. einen Angehörigen der Klasse Mammalia, z. B. unter anderem Menschen und nichthumane Primaten, z. B. Schimpansen und andere Menschenaffen- und Affenspezies; landwirtschaftliche Nutztiere, z. B. Rinder, Schafe, Schweine, Ziegen und Pferde; Haussäuger, z. B. Hunde und Katzen; Labortiere, u. a. Nager wie Mäuse, Ratten und Meerschweinchen u. ä. Der Terminus bezeichnet kein spezielles Alter oder Geschlecht. So sollen also erwachsene und neugeborene Subjekte wie auch Föten, unabhängig davon, ob sie männlich oder weiblich sind, erfaßt sein.

**[0035]** Hierin soll "wiederholte Messung" eine Folge von zwei oder mehr Messungen bezeichnen, die aus einem speziellen biologischen System erhalten werden, wobei die Messungen mit einer einzelnen Vorrichtung erhalten werden, die mit dem biologischen System über die Zeitspanne in betrieblichem Kontakt bleibt, in der die Folge von Messungen erhalten wird. Somit erfaßt dieser Terminus auch kontinuierliche Messungen.

**[0036]** Zu "transdermal" gehören in der Verwendung hierin sowohl durch die Haut (transdermal) als auch durch die Schleimhaut (transmukosal) gehende Techniken, d. h. die Entnahme eines Zielanalyten über Haut- oder Schleimhautgewebe. Sofern nicht anderes festgelegt, sollen Aspekte der Erfindung, die hierin im Kontext von "transdermal" beschrieben werden, sowohl für transdermale als auch transmukosale Techniken gelten.

**[0037]** "Transdermale Entnahme (Extraktion)" oder "transdermal entnommen (extrahiert)" bezeichnet jedes nichtinvasive oder zumindest minimal invasive Probenahmeverfahren, bei dem es zum Entnehmen und/oder Transportieren eines Analyten von einer Stelle unter einer Geweboberfläche durch Haut- oder Schleimhautgewebe kommt. Somit gehört dazu die Entnahme eines Analyten mit Hilfe von Iontophorese (Rückiontophore-

se), Elektroosmose, Sonophorese, Mikrodialyse, Absaugen und passiver Diffusion. Natürlich können diese Verfahren mit der Anwendung von Hautpenetrationsverstärkern oder einer die Hautpermeabilität verstärkenden Technik gekoppelt sein, z. B. Bandstrippen oder Einstechen mit Mikronadeln. Zudem umfaßt "transdermal extrahiert" auch Entnahmetechniken, die thermische Poration, Elektroporation, mikrofeine Lanzen, mikrofeine Kanülen, subkutane Implantate oder Einsätze u. ä. verwenden.

**[0038]** "Iontophorese" bezeichnet ein Verfahren zum Transportieren von Stoffen durch Gewebe durch Anlegen von elektrischer Energie am Gewebe. Bei der herkömmlichen Iontophorese ist ein Reservoir an der Gewebeoberfläche vorgesehen, um als Behälter für zu transportierendes Material zu dienen. Iontophorese kann mit Standardverfahren durchgeführt werden, die dem Fachmann bekannt sind, z. B. durch Herstellen eines elektrischen Potentials mit Hilfe eines Gleichstroms (DC) zwischen festen "iontophoretischen Elektroden" als Anode und Kathode, durch Alternierenlassen eines Gleichstroms zwischen iontophoretischen Elektroden als Anode und Kathode oder mit Hilfe einer komplexeren Wellenform, z. B. durch Anlegen eines Stroms mit alternierender Polarität (AP) zwischen iontophoretischen Elektroden (so daß jede Elektrode abwechselnd eine Anode oder eine Kathode ist).

**[0039]** "Rückiontophorese" bezieht sich auf die Bewegung einer Substanz aus einer biologischen Flüssigkeit über eine Membran mittels eines angelegten elektrischen Potentials oder Stroms. Bei der Rückiontophorese ist ein Reservoir an der Gewebeoberfläche vorgesehen, um das entnommene Material aufzunehmen.

**[0040]** "Elektroosmose" bezeichnet die Bewegung eines Stoffs durch eine Membran mit Hilfe einer durch ein elektrisches Feld induzierten Konvektionsströmung. Die Termini Iontophorese, Rückiontophorese und Elektroosmose werden hierin untereinander austauschbar genutzt, um eine Bewegung ionisch geladener oder ungeladener Stoffe über eine Membran (z. B. eine Epithelmembran) beim Anlegen eines elektrischen Potentials an der Membran durch ein ionenleitfähiges Medium zu bezeichnen.

**[0041]** Der Terminus "Sensorvorrichtung", "Sensoreinrichtung" oder "Biosensorvorrichtung" umfaßt jede Vorrichtung, die zur Messung der Konzentration eines interessierenden Analyten oder dessen Derivats verwendet werden kann. Zu bevorzugten Sensorvorrichtungen zur Detektion von Blutanalyten gehören allgemein elektrochemische Vorrichtungen und chemische Vorrichtungen. Zu Beispielen für elektrochemische Vorrichtungen zählen das Clark-Elektrodensystem (siehe z. B. Updike et al., (1967) Nature 214: 986–988) und andere amperometrische, coulometrische oder potentiometrische elektronische Vorrichtungen. Zu Beispielen für chemische Vorrichtungen gehören herkömmliche Reaktionen auf Enzymbasis, die im Lifescan®-Glucosemonitor (Johnson and Johnson, New Brunswick, NJ) verwendet werden (siehe z. B. die US-A-4935346 (Phillips, et al.)).

**[0042]** Zu einem "Biosensor" oder einer "Biosensorvorrichtung" gehört u. a. ein "Sensorelement", das u. a. eine "Biosensorelektrode" oder "Sensorelektrode" oder "Arbeitselektrode" aufweist, was die Elektrode bezeichnet, die überwacht wird, um die elektrische Signalgröße zu einem Zeitpunkt oder über eine bestimmte Zeitspanne zu bestimmen, wobei das Signal dann mit der Konzentration einer chemischen Verbindung korreliert wird. Die Sensorelektrode weist eine reaktionsfähige Oberfläche auf, die den Analyt oder dessen Derivat in ein elektrisches Signal umwandelt. Die reaktionsfähige Oberfläche kann jedes elektrisch leitende Material aufweisen, z. B. unter anderem Metalle der Platingruppe (mit Platin, Palladium, Rhodium, Ruthenium, Osmium und Iridium), Nickel, Kupfer, Silber und Kohlenstoff sowie deren Oxide, Dioxide, Kombinationen oder Legierungen. Einige katalytische Materialien, Membranen und Fertigungstechnologien, die zum Aufbau amperometrischer Biosensoren geeignet sind, wurden von Newman, J. D., et al. (Analytical Chemistry 67(24), 4594–4599, 1995) beschrieben.

**[0043]** Das "Sensorelement" kann Komponenten zusätzlich zu einer Biosensorelektrode aufweisen, z. B. kann es eine "Bezugselektrode" und eine "Gegenelektrode" aufweisen. Im Gebrauch hierin soll "Bezugselektrode" eine Elektrode bezeichnen, die ein Bezugspotential bildet, z. B. kann ein Potential zwischen einer Bezugselektrode und einer Arbeitselektrode hergestellt sein. Mit "Gegenelektrode" soll eine Elektrode in einer elektrochemischen Schaltung bezeichnet werden, die als Stromquelle oder -senke agiert, um die elektrochemische Schaltung zu vervollständigen. Obwohl es nicht wesentlich ist, eine Gegenelektrode einzusetzen, wo eine Bezugselektrode in der Schaltung vorgesehen ist und die Elektrode die Funktion einer Gegenelektrode erfüllen kann, ist bevorzugt, eine getrennte Gegen- und Bezugselektrode zu haben, da das durch die Bezugselektrode gelieferte Bezugspotential am stabilsten ist, wenn es sich im Gleichgewicht befindet. Soll die Bezugselektrode auch als Gegenelektrode wirken, kann der die Bezugselektrode durchfließende Strom dieses Gleichgewicht stören. Folglich sind getrennte Elektroden, die als Gegen- und Bezugselektrode wirken, am stärksten bevorzugt.

**[0044]** In einer Ausführungsform weist die "Gegenelektrode" des "Sensorelements" eine "Bimodalelektrode" auf. Normalerweise bezeichnet "Bimodalelektrode" im Gebrauch hierin eine Elektrode, die nicht gleichzeitig z. B. sowohl als Gegenelektrode (des "Sensorelements") als auch als iontophoretische Elektrode (der "Probenahmeeinrichtung") fungieren kann.

**[0045]** Die Termini "reaktionsfähige Oberfläche" und "reaktionsfähige Fläche" werden hierin gegenseitig austauschbar genutzt und bezeichnen die Oberfläche der Sensorelektrode, die: (1) mit der Oberfläche eines elektrolythaltigen Materials (z. B. Gel) in Kontakt steht, das einen Analyt enthält oder durch das ein Analyt oder dessen Derivat aus dessen Quelle fließt; (2) ein katalytisches Material (z. B. Kohlenstoff, Platin, Palladium, Rhodium, Ruthenium oder Nickel und/oder deren Oxide, Dioxide und Kombinationen oder Legierungen) oder ein Material aufweist, das Stellen zur elektrochemische Reaktion bildet; (3) ein chemisches Signal (z. B. Wasserstoffperoxid) in ein elektrisches Signal umwandelt (z. B. einen elektrischen Strom); und (4) die Elektrodenoberfläche bildet, die bei Zusammensetzung aus einem reaktionsfähigen Material ausreicht, die elektrochemische Reaktion mit einer Geschwindigkeit voranzutreiben, die ausreicht, ein detektierbares, reproduzierbar meßbares, elektrisches Signal zu erzeugen, das mit der im Elektrolyt vorhandenen Analytmenge korrelierbar ist.

**[0046]** "Auffangreservoir" und "Auffangeinsatz" dienen zur Beschreibung jeder geeigneten Einschlußeinrichtung zum Aufnehmen einer Probe, die einem biologischen System entnommen wird. Das Reservoir kann ein Material aufweisen, das ionenleitfähig ist (z. B. Wasser mit Ionen darin), wobei ein weiteres Material, z. B. ein schwammartiges Material oder hydrophiles Polymer, zum Festhalten des Wassers dient. Solche Auffangreservoirre können die Form eines Hydrogels haben (z. B. die Form einer Scheibe oder eines Kissens). Zu anderen geeigneten Auffangreservoirren gehören u. a. Röhrchen, Fläschchen, Kapillarauffangvorrichtungen, Kanülen sowie miniaturisierte geätzte, abgetragene oder geformte Strömungswege.

**[0047]** "Ionenleitfähiges Material" bezeichnet jedes Material, das für Ionenleitfähigkeit sorgt und durch das elektrochemisch aktive Spezies diffundieren können. Beispielsweise kann das ionenleitfähige Material ein festes, flüssiges oder halbfestes (z. B. in Form eines Gels vorliegendes) Material sein, das einen Elektrolyt enthält, der sich primär aus Wasser und Ionen (z. B. Natriumchlorid) zusammensetzen kann und allgemein mindestens 50 Gew.-% Wasser aufweist. Das Material kann die Form eines Gels, Schwamms oder Kissens (z. B. mit einer elektrolytischen Lösung getränkt) oder jedes anderen Materials haben, das einen Elektrolyt enthalten kann und den Durchgang elektrochemisch aktiver Spezies, besonders des interessierenden Analyten, ermöglicht.

**[0048]** Der Terminus "physiologischer Effekt" umfaßt im Subjekt erzeugte Effekte, die den beabsichtigten Zweck einer Therapie erreichen. In bevorzugten Ausführungsformen bedeutet ein physiologischer Effekt, daß die Symptome des behandelten Subjekts verhindert oder gemildert werden. Zum Beispiel wäre ein physiologischer Effekt einer, der zu verlängertem Überleben eines Patienten führt.

**[0049]** Im Gebrauch hierin bezeichnet "Laminat" Strukturen, die mindestens zwei verbundene Schichten aufweisen. Die Schichten können durch Schweißen oder mittels Verwendung von Klebern verbunden sein. Zu Beispielen für Schweißen gehören u. a. die folgenden: Ultraschallschweißen, Wärmeverbinden und induktiv gekoppelte lokalisierte Erwärmung, der sich lokalisiertes Fließen anschließt. Zu Beispielen für übliche Kleber gehören u. a. Haftkleber, wärmehärtende Kleber, Cyanoacrylatkleber, Epoxidharze, Kontaktkleber und wärmeempfindliche Kleber, ohne auf diese beschränkt zu sein.

**[0050]** Im Gebrauch hierin bezeichnet "Auffanganordnung" Strukturen mit mehreren Schichten, wobei die Anordnung mindestens einen Auffangeinsatz aufweist, z. B. ein Hydrogel. Ein Beispiel für eine Auffanganordnung der Erfindung ist eine Maskenschicht, Auffangeinsätze und eine Rückhalteschicht, wobei die Schichten in geeigneter Funktionsbeziehung zueinander gehalten werden, aber nicht unbedingt ein Laminat sind, d. h. die Schichten sind möglicherweise nicht miteinander verbunden. Beispielsweise können die Schichten durch ineinandergreifende Geometrie oder Reibung zusammengehalten werden.

**[0051]** Mit "Autosensoranordnung" werden hierin Strukturen bezeichnet, die allgemein eine Maskenschicht, Auffangeinsätze, eine Rückhalteschicht, eine Elektrodenanordnung und einen Stützboden aufweisen. Die Autosensoranordnung kann auch Trennlagen aufweisen. Die Schichten der Anordnung werden in geeigneter Funktionsbeziehung zueinander gehalten.

**[0052]** Vorzugsweise bestehen die Masken- und Rückhalteschicht aus Materialien, die im wesentlichen undurchlässig für den Analyt (chemisches Signal) sind, der zu detektieren ist (z. B. Glucose); jedoch kann das Material für andere Stoffe durchlässig sein. "Im wesentlichen undurchlässig" bedeutet, daß das Material che-



mischen Signaltransport (z. B. durch Diffusion) reduziert oder beseitigt. Das Material kann einen geringen Grad von chemischem Signaltransport unter der Voraussetzung ermöglichen, daß das chemische Signal, das das Material durchläuft, keine wesentlichen Flankeneffekte an der Sensorelektrode hervorruft.

**[0053]** Im Gebrauch hierin gehört zu "im wesentlichen eben" eine ebene Oberfläche, die eine leicht gewölbte Oberfläche kontaktiert, z. B. einen Unter- oder Oberarm eines Subjekts. Eine "im wesentlichen ebene" Oberfläche ist z. B. eine Oberfläche mit einer Form, an die sich Haut anpassen kann, d. h. den Kontakt zwischen der Haut und der Oberfläche herstellt.

**[0054]** In der Verwendung hierin bezeichnet "aufgedruckt" eine im wesentlichen gleichmäßige Ablagerung einer Elektrodenformulierung auf eine Oberfläche eines Substrats (d. h. des Basisträgers). Dem Fachmann wird klar sein, daß vielfältige Techniken zum Einsatz kommen können, eine im wesentlichen gleichmäßige Ablagerung eines Materials auf ein Substrat zu bewirken, z. B. Tiefdruck, Extrusionsbeschichten, Siebbeschichten, Spritzen, Anstreichen o. ä.

**[0055]** "Enzym" bezeichnet jede Verbindung oder jedes Material, das eine Reaktion zwischen Molekülen katalysiert, um ein oder mehrere Reaktionsprodukte zu erzeugen. Somit gehören dazu Proteinenzyme oder deren enzymatisch aktive Abschnitte (Fragmente), wobei die Proteine und/oder Proteinfragmente aus einer natürlichen Quelle isoliert oder rekombinant oder synthetisch erzeugt sein können. Außerdem umfaßt der Terminus maßgeschneiderte synthetische enzymanaloge Substanzen.

**[0056]** Der Terminus "zeitabhängiger Signalarückgang" bezeichnet eine detektierbare zeitliche Abnahme des Meßsignals, wenn eigentlich keine Abnahme oder Änderung der Analytkonzentration auftritt. Die zeitliche Signalabnahme kann Folge einer Anzahl unterschiedlicher Erscheinungen sein.

**[0057]** "Signal-Rausch-Verhältnis" beschreibt die Beziehung zwischen dem eigentlichen Signal, das gemessen werden soll, und der Signalvariation bei Fehlen des Analyten. Die Termini "S/R" und "SRV" werden ebenfalls zur Bezeichnung des Signal-Rausch-Verhältnisses verwendet. Im Gebrauch hierin bezeichnet "Rauschen" jedes unerwünschte Signal, das zusammen mit dem Sollsinal gemessen wird.

#### Allgemeine Verfahren

**[0058]** Die Erfindung betrifft den Gebrauch einer Vorrichtung zum transdermalen Extrahieren und Messen der Konzentration eines in einem biologischen System vorhandenen Zielanalyten. In bevorzugten Ausführungsformen weist die Sensorvorrichtung einen Biosensor auf. In anderen bevorzugten Ausführungsformen dient eine Probenahmeverrichtung zur Entnahme kleiner Mengen eines Zielanalyten aus dem biologischen System und zur anschließenden Erfassung und/oder Quantifizierung der Konzentration des Zielanalyten. Die Messung mit dem Biosensor und/oder die Probenahme mit der Probenahmeverrichtung kann wiederholt oder kontinuierlich erfolgen. Wiederholte oder kontinuierliche Messungen ermöglichen die genauere Überwachung von Konzentrationsschwankungen des Zielanalyten.

**[0059]** Der Analyt kann jede spezifische Substanz oder Komponente sein, die in einer chemischen, physikalischen, enzymatischen oder optischen Analyse detektiert und/oder gemessen werden soll. Zu solchen Analyten gehören u. a. Aminosäuren, Enzymsubstrate oder Produkte als Anzeige eines Krankheitszustands oder Leidens, andere Markierungsstoffe von Krankheitszuständen oder Leidens, Suchtmittel, therapeutische und/oder pharmakologische Mittel (z. B. Theophyllin, Medikamente gegen HIV, Lithium, Antiepileptika, Cyclosporin, Chemotherapeutika), Elektrolyte, interessierende physiologische Analyte (z. B. Urat/Harnsäure, Carbonat, Calcium, Kalium, Natrium, Chlorid, Bicarbonat ( $\text{CO}_2$ ), Glucose, Harnstoff (Blutharnstoffstickstoff), Laktat/Milchsäure, Hydroxybutyrat, Cholesterol, Triglyceride, Creatin, Creatinin, Insulin, Hämatokrit und Hämoglobin), Blutgase (Kohlendioxid, Sauerstoff, pH), Lipide, Schwermetalle (z. B. Blei, Kupfer) u. ä.. In bevorzugten Ausführungsformen ist der Analyt ein interessierender physiologischer Analyt, z. B. Glucose, oder eine Chemikalie, die eine physiologische Wirkung hat, z. B. ein Medikament oder pharmakologisches Mittel.

**[0060]** Zur leichteren Detektion des Analyten kann ein Enzym im Auffangreservoir angeordnet sein, oder bei Verwendung mehrerer Auffangreservoirs kann das Enzym in mehreren oder allen Reservoirs angeordnet sein. Das ausgewählte Enzym kann eine Reaktion mit dem entnommenen Analyt (in diesem Fall Glucose) so weit katalysieren, daß ein Produkt dieser Reaktion gemessen werden kann, z. B. anhand der Erzeugung eines Stroms elektrochemisch detektiert werden kann, wobei der Strom detektierbar und proportional zur Konzentration oder Menge des umgesetzten Analyten ist. Ein geeignetes Enzym ist Glucoseoxidase, die Glucose zu Gluconsäure und Wasserstoffperoxid oxidiert. Die anschließende Detektion von Wasserstoffperoxid an einer

geeigneten Biosensorelektrode erzeugt zwei Elektronen je Wasserstoffperoxidmolekül, die einen Strom erzeugen, der detektiert und mit der in die Vorrichtung eintretenden Glucosemenge in Beziehung gesetzt werden kann. Glucoseoxidase (GOx) ist im Handel problemlos erhältlich und hat bekannte katalytische Kennwerte. Allerdings können auch andere Enzyme verwendet werden, solange sie eine Reaktion mit einem Analyt oder interessierenden Stoff spezifisch katalysieren, um ein detektierbares Produkt im Verhältnis zur so umgesetzten Analytmenge zu erzeugen.

**[0061]** Gleichermaßen kann eine Anzahl anderer analytspezifischer Enzymsysteme in der Erfindung zum Einsatz kommen, wobei die Enzymsysteme weitgehend nach den gleichen allgemeinen Techniken arbeiten. Zum Beispiel kann eine Biosensorelektrode, die Wasserstoffperoxid detektiert, genutzt werden, um Ethanol unter Verwendung eines Alkoholoxidaseenzymsystems zu detektieren, oder ähnlich Harnsäure mit einem Uratoxidasensystem, Harnstoff mit einem Ureasesystem, Cholesterol mit einem Cholesteroloxidasesystem und Theophyllin mit einem Xanthinoxidasensystem.

**[0062]** Außerdem kann das Oxidaseenzym (das zur Detektion auf der Grundlage von Wasserstoffperoxid dient) durch ein anderes Redoxsystem ersetzt sein, z. B. das Dehydrogenase-Enzym NAD-NADH, was einen separaten Weg für die Detektion zusätzlicher Analyte eröffnet. Dehydrogenasebasierte Sensoren können aus Gold oder Kohlenstoff hergestellte Arbeitselektroden verwenden (über vermittelte Chemie). Zu Beispielen für Analyten, die für diese Art von Überwachung geeignet sind, gehören u. a. Cholesterol, Ethanol, Hydroxybutyrat, Phenylalanin, Triglyceride und Harnstoff. Ferner kann das Enzym eliminiert sein, und die Detektion kann auf direkter elektrochemischer oder potentiometrischer Detektion eines Analyten beruhen. Zu solchen Analyten gehören u. a. Schwermetalle (z. B. Cobalt, Eisen, Blei, Nickel, Zink), Sauerstoff, Carbonat/Kohlendioxid, Chlorid, Fluorid, Lithium, pH, Kalium, Natrium und Harnstoff. Außerdem kann das hier beschriebene Probenahmesystem zur therapeutischen Medikamentenüberwachung dienen, z. B. zur Überwachung von Antiepileptika (z. B. Phenyton), Chemotherapie (z. B. Adriamycin), Hyperaktivität (z. B. Ritalin) und Verhinderung von Organabstoßung (z. B. Cyclosporin).

**[0063]** Die Verfahren zur Messung der Konzentration eines Zielanalyten lassen sich wie folgt verallgemeinern: Ein Anfangsschritt (Schritt A) beinhaltet das Erhalten eines Rohsignals von einer Sensorvorrichtung, wobei das Signal mit den im biologischen System vorhandenen Zielanalyt in Beziehung steht. Erhalten läßt sich das Rohsignal unter Verwendung einer geeigneten Sensormethodik, u. a. beispielsweise durch Verfahren, die auf direktem Kontakt einer Sensorvorrichtung mit dem biologischen System beruhen; Verfahren, die Proben aus dem biologischen System durch invasive, minimal invasive und nichtinvasive Probenahmetechniken entnehmen, wobei die Sensorvorrichtung mit der entnommenen Probe in Kontakt gebracht wird; Verfahren, die auf indirektem Kontakt einer Sensorvorrichtung mit dem biologischen System beruhen; u. ä. In bevorzugten Ausführungsformen der Erfindung kommen Verfahren zur Entnahme von Proben aus der biologischen Probe zum Einsatz, die minimal invasive oder nichtinvasive Probenahmetechniken verwenden. Die mit jedem der o. g. Verfahren verwendete Sensorvorrichtung kann jedes geeignete Sensorelement zur Bereitstellung des Signals verwenden, u. a. physikalische, chemische, elektrochemische, photochemische, spektrophotometrische, polarimetrische, kolorimetrische, radiometrische o. ä. Elemente. In bevorzugten Ausführungsformen der Erfindung wird ein Biosensor verwendet, der ein elektrochemisches Sensorelement aufweist.

**[0064]** Nach Erhalten des Rohsignals kann das Signal einem Datenausleseverfahren unterzogen werden (Schritt B), um Ausreißersignale und/oder schlechte (fehlerhafte) Signale mit Hilfe eines vordefinierten Satzes von Auswahlkriterien zu beseitigen. Zusätzlich oder alternativ kann das Rohsignal in einem Umwandlungsschritt (Schritt C) umgewandelt werden, der (i) Hintergrundinformationen entfernen oder korrigieren, (ii) das Rohsignal über eine Sensorzeitperiode integrieren, (iii) ein beliebiges Verfahren, das das Signal aus einer Signalart in eine weitere umwandelt, durchführen oder (iv) jede Kombination der Schritte (i), (ii) und/oder (iii) durchführen kann. In bevorzugten Ausführungsformen beinhaltet der Umwandlungsschritt ein Basislinien-Hintergrundsubtraktionsverfahren, um Hintergrund aus dem Rohsignal zu entfernen, und einen Integrationsschritt. In anderen Ausführungsformen kann der Umwandlungsschritt zur Verwendung mit einer Sensorvorrichtung angepaßt sein, die sowohl Aktiv- als auch Bezugs-(Leer-)Signale bereitstellt; wobei mathematische Transformationen verwendet werden, um Aktiv- und Bezugssignale einzeln zu glätten und/oder ein gewichtetes Bezugs-(Leer-)Signal vom Aktivsignal zu subtrahieren. In noch weiteren Ausführungsformen weist der Umwandlungsschritt Korrekturfunktionen auf, die sich ändernden Bedingungen im biologischen System und/oder Biosensorsystem Rechnung tragen (z. B. Temperaturschwankungen im biologischen System, Temperaturschwankungen im Sensorelement, Hautleitfähigkeitsschwankungen oder deren Kombinationen). Das Ergebnis des Umwandlungsschritts ist eine Anfangssignalausgabe, die einen Wert bereitstellt, der mit der Konzentration des Zielanalyten in der biologischen Probe korreliert werden kann.

**[0065]** In einem Kalibrierschritt (Schritt D) wird das im Schritt A erhaltene Rohsignal oder das im Schritt B und/oder Schritt C erhaltene Anfangssignal in einen analytspezifischen Wert mit bekannten Einheiten umgewandelt, um eine Interpretation des von der Sensorvorrichtung erhaltenen Signals zu liefern. Die Interpretation verwendet eine eindeutige mathematische Transformation, um die Beziehung zwischen einer gemessenen Reaktion in der Sensorvorrichtung und einem entsprechenden analytspezifischen Wert zu modellieren. Somit dient der Kalibrierschritt hierin z. B. dazu, ein elektrochemisches Signal (durch einen Biosensor detektiert) mit der Konzentration eines Zielanalyten in einem biologischen System in Beziehung zu setzen. In einer Ausführungsform beinhaltet der Kalibrierschritt das Kalibrieren der Sensorvorrichtung durch eine Ein- oder Mehrpunktkalibrierung und das anschließende Umwandeln von Daten nach Kalibrierung mittels Korrelationsfaktoren, Zeitkorrekturen und Konstanten, um einen analytspezifischen Wert zu erhalten. Eine weitere Signalverarbeitung kann dazu dienen, die im Kalibrierschritt erhaltenen Informationen zu verfeinern, wenn z. B. ein Signalverarbeitungsschritt verwendet wird, um Signaldifferenzen infolge variabler Bedingungen zu korrigieren, die für das Sensorelement eindeutig sind, das zum Erhalten des Rohsignals dient. In einer Ausführungsform dient dieser weitere Schritt dazu, Signalzeitabhängigkeit, insbesondere Signalarückgang, zu korrigieren. In einer weiteren Ausführungsform wird ein konstanter Versatzterm erhalten, wobei der Versatz zum Signal addiert wird, um einem von null abweichenden Signal bei einer geschätzten Analytkonzentration von null Rechnung zu tragen.

**[0066]** Der mit Hilfe der o. g. Techniken erhaltene Analytwert kann optional in einem anschließenden Schritt (Schritt E) verwendet werden, um künftige (Zeitvorhersage-) oder vergangene (Kalibrier-) Messungen der Zielanalytkonzentration im biologischen System vorherzusagen. Beispielsweise wird eine Folge von Analytwerten durch Durchführung einer beliebigen Kombination der Schritte A, B, C und/oder D auf iterative Weise erhalten. Danach wird diese Meßfolge verwendet, ungemessene Analytwerte zu unterschiedlichen Zeitpunkten in der Zukunft oder Vergangenheit vorherzusagen. Dadurch lassen sich Verzögerungszeiten, die bestimmten Probenahme- und/oder Sensortechniken innewohnen, reduzieren oder beseitigen, um Meßvorhersagen in Echtzeit zu treffen.

**[0067]** In einem weiteren optionalen Schritt können Analytwerte, die mit den o. g. Techniken erhalten wurden, in einem anschließenden Schritt (Schritt F) genutzt werden, um einen Aspekt des biologischen Systems zu steuern. In einer Ausführungsform dient der im Schritt D erhaltene Analytwert zur Bestimmung, wann und in welcher Höhe ein Bestandteil dem biologischen System zugegeben werden sollte, um einen Aspekt des biologischen Systems zu steuern. In einer bevorzugten Ausführungsform kann der Analytwert in einer Rückkopplungssteuerschleife verwendet werden, um einen physiologischen Effekt im biologischen System zu steuern.

**[0068]** Die o. g. allgemeinen Verfahren (Schritte A bis F) sind jeweils unabhängig in Analytsensorsystemen von Nutzen und können natürlich in vielfältigen Kombinationen verwendet werden, die für ein spezielles biologisches System, einen speziellen Zielanalyt und/oder eine spezielle Sensortechnik ausgewählt sind. Zum Beispiel kann in bestimmten Anwendungen eine Meßfolge die Schritte A, C, D, E und F aufweisen, in anderen Anwendungen kann eine Meßfolge die Schritte A, B, C und D aufweisen, u. ä. Die Bestimmung speziell geeigneter Kombinationen vermag der Fachmann anhand dieser Offenbarung vorzunehmen. Ferner werden die Schritte C bis F vorzugsweise als eine oder mehrere mathematische Funktionen gemäß der späteren Beschreibung ausgeführt. Dadurch können diese Funktionen mittels eines Mikroprozessors in einem Überwachungssystem durchgeführt werden. Obwohl diese Verfahren auf die Messung jedes chemischen Analyten und/oder Stoffs in einem biologischen System breit anwendbar sind, ist die Erfindung exemplarisch zum Einsatz in einem nichtinvasiven, transdermalen Probenahmesystem dargestellt, das einen elektrochemischen Biosensor verwendet, um Glucose oder einen Glucosemetabolit zu quantifizieren oder zu qualifizieren.

#### Schritt A: Erhalten des Rohsignals

**[0069]** Das Rohsignal kann mit Hilfe jeder Sensorvorrichtung erhalten werden, die mit dem biologischen System in betriebllichem Kontakt steht. Solche Sensorvorrichtungen können physikalische, chemische, elektrochemische, spektrophotometrische, polarimetrische, kolorimetrische, radiometrische o. ä. Meßtechniken nutzen. Außerdem kann die Sensorvorrichtung in direktem oder indirektem Kontakt mit dem biologischen System stehen oder mit einer Probenahmeverrichtung verwendet werden, die Proben mit invasiven, minimal invasiven oder nichtinvasiven Probenahmetechniken dem biologischen System entnimmt. In bevorzugten Ausführungsformen dient eine minimal invasive oder nichtinvasive Probenahmetechnik dazu, Proben aus dem biologischen System zu erhalten, und die Sensorvorrichtung weist einen Biosensor mit einem elektrochemischen Sensorelement auf. In besonders bevorzugten Ausführungsformen kommt eine Probenahmeverrichtung zum Einsatz, um wiederholte transdermale oder transmukosale Proben aus einem biologischen System zu erhalten, und der interessierende Analyt ist Glucose.

**[0070]** Insbesondere dient eine nichtinvasive Glucoseüberwachungsvorrichtung zur Messung von Änderungen von Glucosewerten in einem tierischen Subjekt über einen breiten Bereich von Glucosekonzentrationen. Das Probenahmeverfahren basiert auf transdermaler Glucoseentnahme, und das Sensorverfahren beruht auf elektrochemischer Detektionstechnologie. Die Vorrichtung kann mit dem biologischen System kontinuierlich in Kontakt gebracht sein und automatisch Glucoseproben erhalten, um die Glucosekonzentration in vorprogrammierten Intervallen zu messen.

**[0071]** Die Probenahme erfolgt wiederholt durch nichtinvasives Extrahieren von Glucose durch die Haut des Patienten. Insbesondere wird ein Iontophoresestrom an einer Oberfläche der Haut eines Subjekts angelegt. Ist der Strom angelegt, ziehen Ionen oder geladene Moleküle andere ungeladene Moleküle oder Teilchen, z. B. Glucose, mit sich, die in ein Auffangreservoir gezogen werden, das auf der Oberfläche der Haut plaziert ist. Das Auffangreservoir kann jedes ionenleitfähige Material aufweisen und hat vorzugsweise die Form eines Hydrogels, das ein hydrophiles Material, Wasser und einen Elektrolyt aufweist.

**[0072]** Das Auffangreservoir kann ferner ein Enzym enthalten, das eine Reaktion von Glucose zur Bildung einer leicht detektierbaren Spezies katalysiert. Vorzugsweise ist das Enzym Glucoseoxidase (GOx), die die Reaktion zwischen Glucose und Sauerstoff katalysiert und zur Erzeugung von Wasserstoffperoxid führt. Das Wasserstoffperoxid reagiert an einer katalytischen Oberfläche einer Biosensorelektrode, was zur Bildung von Elektronen führt, die einen detektierbaren Biosensorstrom (Rohsignal) erzeugen. Auf der Grundlage der Menge von Biosensorstrom, der über eine bestimmte Zeitperiode erzeugt wird, erfolgt eine Messung, wobei die Messung mit der Menge von Glucose in Beziehung steht, die in das Auffangreservoir über eine bestimmte Zeitperiode gezogen wurde. In einer bevorzugten Ausführungsform kann die Reaktion weiterlaufen, bis im wesentlichen die gesamte Glucose im Auffangreservoir einer Reaktion unterzogen wurde und daher nicht mehr detektierbar ist, und der erzeugte Biosensorstrom wird mit der Glucosekonzentration im Subjekt etwa zur Probenahmezeit in Beziehung gesetzt.

**[0073]** Ist die Reaktion abgeschlossen, wird das Verfahren wiederholt, und eine anschließend Messung wird erhalten. Speziell wird der Iontophoresestrom erneut angelegt, Glucose wird durch die Hautoberfläche in das Auffangreservoir gezogen, und die Reaktion wird katalysiert, um einen Biosensorstrom zu erzeugen. Diese Probenahme-(Entnahme-) und Sensorabläufe sind so integriert, daß Glucose in das Hydrogel-Auffangkissen extrahiert wird, wo sie das GOx-Enzym kontaktiert. Das GOx-Enzym wandelt Glucose und Sauerstoff im Hydrogel in Wasserstoffperoxid um, das zum Sensor diffundiert und durch den Sensor katalysiert wird, um Sauerstoff zu regenerieren und Elektronen zu bilden. Die Elektronen erzeugen ein elektrisches Signal, das gemessen, analysiert und mit Blutzucker korreliert werden kann.

**[0074]** Optional können ein oder mehrere zusätzliche "aktive" Auffangreservoirs (die jeweils das GOx-Enzym enthalten) verwendet werden, um Messungen zu erhalten. In einer Ausführungsform werden zwei aktive Auffangreservoirs genutzt, und ein Mittelwert wird zwischen Signalen von den Reservoirs für jeden Meßzeitpunkt gebildet. Mehrere Signale zu erhalten und dann Mittelwerte aus jedem Signal zu bilden ermöglicht eine Signalglättung ungewöhnlicher Datenpunkte von einem Sensor, die ansonsten durch Datenauslesetechniken möglicherweise nicht detektiert worden wären. Ferner kann eine Hautstellenvariabilität detektiert werden, und "nach-eilende" und/oder "voreilende" Differenzen von Blutzuckeränderungen relativ zu extrahierten Glucoseänderungen lassen sich mildern. In einer weiteren Ausführungsform kann ein zweites Auffangreservoir vorgesehen sein, das nicht das GOx-Enzym enthält. Dieses zweite Reservoir kann als interner Bezug (Leersignal) für die Sensorvorrichtung dienen, wenn ein Biosensor verwendet wird, um das "Leer"-Signal vom Bezugsreservoir zu messen, wobei dieses Signal dann in einem später beschriebenen Leersignal-Subtraktionsschritt genutzt wird.

**[0075]** Ein verallgemeinertes Verfahren zur wiederholten Überwachung eines physiologischen Analyten ist in der WO 97/24059, veröffentlicht am 10. Juli 1997, offenbart. Nach dieser Veröffentlichung wird der Analyt in ein Reservoir extrahiert, das ein Hydrogel enthält, das vorzugsweise ein hydrophiles Material der Art aufweist, die in der WO 97/02811, veröffentlicht am 30. Januar 1997, beschrieben ist. Zu geeigneten Hydrogelmaterien zählen Polyethylenoxid, Polyacrylsäure, Polyvinylalkohol und verwandte hydrophile Polymermaterialien in Kombination mit Wasser, um ein wäßriges Gel zu bilden.

**[0076]** In der o. g. nichtinvasiven Glucoseüberwachungsvorrichtung ist eine Biosensorelektrode auf einer Oberfläche des Hydrogels entgegengesetzt zur Oberfläche positioniert, die die Haut kontaktiert. Die Sensorelektrode wirkt als Detektor, der Strom detektiert, der durch Wasserstoffperoxid in der Redoxreaktion erzeugt wird, oder genauer gesagt Strom detektiert, der durch die Elektronen erzeugt wird, die durch die Redoxreaktion erzeugt werden, welche durch die Platinoberfläche der Elektrode katalysiert wird. Offenbart sind die Einzelheiten solcher Elektrodenanordnungen und Vorrichtungen zur iontophoretischen Entnahme von Glucose in der

WO 96/00110, veröffentlicht am 4. Januar 1996, und WO 97/10499, veröffentlicht am 2. März 1997.

**[0077]** Gemäß **Fig. 1A** und **1B** ist eine iontophoretische Auffangreservoir-Elektroden-Anordnung zur Verwendung in einer transdermalen Sensorvorrichtungen allgemein mit **2** bezeichnet. Die Anordnung verfügt über zwei iontophoretische Auffangreservoirs **4** und **6** mit jeweils einem leitfähigen Medium **8** und **10** (vorzugsweise zylindrischen Hydrogelkissen), die jeweils darin angeordnet sind. Eine erste und eine zweite ringförmige iontophoretische Elektrode **12** und **14** sind mit dem leitfähigen Medium **8** bzw. **10** in Kontakt gebracht. Die erste iontophoretische Elektrode **12** umgibt drei Biosensorelektroden, die auch mit dem leitfähigen Medium **8** in Kontakt stehen, d. h. eine Arbeitselektrode **16**, eine Bezugselektrode **18** und eine Gegenelektrode **20**. Ein Schutzring **22** trennt die Biosensorelektroden von der iontophoretischen Elektrode **12**, um Rauschen aus der iontophoretischen Schaltung zu minimieren. Leitfähige Kontakte sorgen für Kommunikation zwischen den Elektroden und einer zugeordneten Stromquellen- und Steuereinrichtung, was später näher beschrieben wird. Eine ähnliche Biosensorelektrodenanordnung kann mit dem leitfähigen Medium **10** in Kontakt gebracht sein, oder das Medium kann keine Sensoreinrichtung haben, die mit ihm in Kontakt steht.

**[0078]** **Fig. 2** zeigt eine Explosionsansicht der Hauptkomponenten einer bevorzugten Ausführungsform eines iontophoretischen Probenahmesystems. In **Fig. 2** ist die iontophoretische Auffangreservoir-Elektroden-Anordnung **2** von **Fig. 1A** und **1B** in Explosionsansicht in Kombination mit einem geeigneten Gehäuse **32** der iontophoretischen Probenahmeverrichtung gezeigt. Das Gehäuse kann eine Kunststoffhülle oder andere geeignete Struktur sein, die vorzugsweise so konfiguriert ist, daß sie am Arm eines Subjekts ähnlich wie eine Armbanduhr getragen wird. Darstellungsgemäß sind die leitfähigen Medien **8** und **10** (Hydrogelkissen) von der Anordnung **2** trennbar; aber beim Zusammenbau der Anordnung **2** und des Gehäuses **32**, um eine betriebsfähige iontophoretische Probenahmeverrichtung **30** zu bilden, stehen die Medien mit den Elektroden in Kontakt, um einen elektrischen Kontakt mit ihnen herzustellen.

**[0079]** In einer Ausführungsform können die Elektrodenanordnungen Bimodalelektroden gemäß **Fig. 3** aufweisen.

**[0080]** In **Fig. 5** ist eine Explosionsansicht der Hauptkomponenten einer Ausführungsform eines iontophoretischen Probenahmesystems (d. h. einer Ausführungsform einer Autosensoranordnung) gezeigt. Zu den Probenahmesystemkomponenten gehören zwei Biosensor-/iontophoretische Elektrodenanordnungen **504** und **506**, von denen jede eine mit **508** bzw. **510** bezeichnete ringförmige iontophoretische Elektrode hat, die einen Biosensor **512** und **514** umschließt. Die Elektrodenanordnungen **504** und **506** sind auf ein Polymersubstrat **516** aufgedruckt, das in einer Sensorschale **518** gehalten wird. Eine Auffangreservoiranordnung **520** ist über den Elektrodenanordnungen angeordnet, wobei die Auffangreservoiranordnung zwei Hydrogeleinsätze **522** und **524** aufweist, die durch eine Gelhalteschicht **526** und eine Maskenschicht **528** festgehalten werden.

**[0081]** In einer Ausführungsform können die Elektrodenanordnungen Bimodalelektroden gemäß **Fig. 3** aufweisen. Abwandlungen und Zusätze zur Ausführungsform von **Fig. 5** werden dem Fachmann angesichts der Lehren dieser Beschreibung deutlich sein.

**[0082]** Die hier beschriebenen Komponenten sind zur Verwendung in einer automatischen Probenahmeverrichtung bestimmt, die so konfiguriert ist, daß sie wie eine gewöhnliche Armbanduhr getragen wird. Wie in der WO 96/00110, veröffentlicht am 4. Januar 1996, beschrieben ist, enthält das Armbanduhrgehäuse (nicht gezeigt) Leiterbahnen, die mit den iontophoretischen Elektroden und den Biosensorelektroden kommunizieren, um den Zyklusbetrieb zu steuern und Strom zu den iontophoretischen Elektroden zu führen und um elektrochemische Signale zu detektieren, die an den Oberflächen der Biosensorelektroden erzeugt werden. Ferner kann das Armbanduhrgehäuse eine geeignete Elektronik (z. B. Mikroprozessor, Speicher, Anzeige und andere Schaltungskomponenten) und Stromquellen zum Betreiben des automatischen Probenahmesystems aufweisen.

**[0083]** Dem Fachmann werden Abwandlungen und Zusätze zur Ausführungsform von **Fig. 2** anhand der Lehren dieser Beschreibung deutlich sein.

**[0084]** Eine Stromquelle (z. B. eine oder mehrere wiederaufladbare oder nicht wiederaufladbare Batterien) kann im Gehäuse **32** oder in den Bändern **34** angeordnet sein, mit denen die Vorrichtung in Kontakt mit einer Haut- oder Schleimhautoberfläche eines Subjekts gehalten wird. Im Gebrauch wird ein elektrisches Potential (Gleichstrom oder eine komplexere Wellenform) zwischen den beiden iontophoretischen Elektroden **12** und **14** so angelegt, daß Strom von der ersten iontophoretischen Elektrode **12** durch das erste leitfähige Medium **8** in die Haut- oder Schleimhautoberfläche und dann zurück durch das zweite leitfähige Medium **10** zur zweiten

iontophoretischen Elektrode **14** fließt. Der Stromfluß reicht aus, Stoffe, u. a. einen interessierenden Analyt, durch die Haut in einen oder beide Auffangreservoir **4** und **6** zu extrahieren. Das elektrische Potential kann mit jeder geeigneten Technik angelegt werden, z. B. kann die angelegte Stromdichte im Bereich von etwa 0,01 bis 0,5 mA/cm<sup>2</sup> liegen. In einer bevorzugten Ausführungsform dient die Vorrichtung zur wiederholten oder kontinuierlichen Überwachung, und die Polarität der iontophoretischen Elektroden **12** und **14** wird mit einer Geschwindigkeit von etwa einer Umschaltung je 10 Sekunden bis etwa einer Umschaltung je Stunde alterniert, so daß jede Elektrode abwechselnd eine Kathode oder eine Anode ist. Ferner kann das Gehäuse **32** ein optionales Temperatursensorelement (z. B. eine Thermistor-, Thermometer- oder Thermopaarvorrichtung) aufweisen, das die Temperatur an den Auffangreservoirs überwacht, damit eine Temperaturkorrektur von Sensorsignalen erfolgen kann, was später näher beschrieben ist. Außerdem kann das Gehäuse ein optionales Leitfähigkeitssensorelement (z. B. ein integriertes Elektrodenpaar) aufweisen, das die Leitfähigkeit an der Haut- oder Schleimhautoberfläche überwacht, damit eine Datenauslesekorrektur oder Ungültigmachung von Sensorsignalen erfolgen kann, was ebenfalls später näher beschrieben ist.

**[0085]** Nach einer geeigneten iontophoretischen Entnahmepériode können einer oder beide Sensorelektroden aktiviert werden, um extrahierte Stoffe, u. a. den interessierenden Analyt, zu detektieren. Der Betrieb der iontophoretischen Probenahmeverrichtung **30** wird durch eine Steuerung **36** (z. B. einen Mikroprozessor) gesteuert, die mit den iontophoretischen Elektroden, den Sensorelektroden, der Stromversorgung, den optionalen Temperatur- und/oder Leitfähigkeitssensorelementen, einer Anzeige und anderen Elektronikkomponenten gekoppelt ist. Zum Beispiel kann die Steuerung **36** einen programmierbaren gesteuerten Quellen/Senken-Schaltungstreiber zum Ansteuern der iontophoretischen Elektroden aufweisen. Strom und Bezugsspannung werden zu den Sensorelektroden geführt, und Signalverstärker können eingesetzt sein, um das Signal von der oder den Arbeitselektroden zu verarbeiten. Insbesondere unterbricht die Steuerung die iontophoretische Stromansteuerung im Verlauf von Sensorperioden. Eine Sensorvertrauensschleife kann zum wiederholten Überwachen des Probenahmesystems vorgesehen sein, um ordnungsgemäße Betriebsabläufe zu gewährleisten.

**[0086]** In einem weiteren Aspekt kann die Probenahmeverrichtung in einem alternierenden Polaritätsmodus unter Verwendung einer ersten und einer zweiten Bimodalelektrode (**Fig. 4, 40 und 41**) und zweier Auffangreservoirs (**Fig. 4, 47 und 48**) arbeiten. Jede Bimodalelektrode (**Fig. 3, 30; Fig. 4, 40 und 41**) erfüllt zwei Funktionen je nach Betriebsphase: (1) als elektroosmotische Elektrode (oder iontophoretische Elektrode), die dazu dient, Analyt aus einer Quelle in ein Auffangreservoir mit Wasser und einem Elektrolyt sowie zum Bereich der Elektrodenanordnung elektrisch abzuführen; und (2) als Gegenelektrode für die erste Sensorelektrode, an der die chemische Verbindung an der Fläche der Sensorelektrode katalytisch umgewandelt wird, um ein elektrisches Signal zu erzeugen.

**[0087]** Die Bezugs- (**Fig. 4, 44 und 45; Fig. 3, 32**) und Sensorelektroden (**Fig. 4, 42 und 43; Fig. 3, 31**) sowie die Bimodalelektrode (**Fig. 4, 40 und 41; Fig. 3, 30**) sind beim Erfassen mit einer Standard-Potentiostatschaltung verbunden. Insbesondere erfordern praktische Einschränkungen des Systems, daß die Bimodalelektrode nicht zugleich sowohl als Gegen- als auch als iontophoretische Elektrode arbeitet.

**[0088]** Der allgemeine Betrieb eines iontophoretischen Probenahmesystems besteht aus der zyklischen Wiederholung zweier Phasen: (1) einer rückiontophoretischen Phase, gefolgt von (2) einer Sensorphase. Im Verlauf der rückiontophoretischen Phase wirkt die erste Bimodalelektrode (**Fig. 4, 40**) als iontophoretische Kathode, und die zweite Bimodalelektrode (**Fig. 4, 41**) wirkt als iontophoretische Anode, um die Schaltung zu vervollständigen. Analyt wird in den Reservoirs aufgefangen, z. B. einem Hydrogel (**Fig. 4, 47 und 48**). Am Ende der rückiontophoretischen Phase wird der iontophoretische Strom ausgeschaltet. Während der Sensorphase wird im Fall von Glucose ein Potential zwischen der Bezugselektrode (**Fig. 4, 44**) und der Sensorelektrode (**Fig. 4, 42**) angelegt. Das chemische Signal reagiert katalytisch auf der katalytischen Fläche der ersten Sensorelektrode (**Fig. 4, 42**), was einen elektrischen Strom erzeugt, während die erste Bimodalelektrode (**Fig. 4, 40**) als Gegenelektrode wirkt, um die elektrische Schaltung zu komplettieren.

**[0089]** Die beschriebene Elektrode ist insbesondere zur Verwendung in Verbindung mit einem Hydrogel-Auffangreservoirsystem zur Überwachung von Glucosewerten in einem Subjekt über die Reaktion von aufgefangener Glucose mit dem Enzym Glucoseoxidase geeignet, das in der Hydrogelmatrix vorhanden ist.

**[0090]** Vorzugsweise weist die Bimodalelektrode Ag/AgCl auf. Die elektrochemische Reaktion, die an der Oberfläche dieser Elektrode auftritt, dient als strukturunempfindliche Quelle oder Senke für elektrischen Strom. Besonders wichtig ist diese Eigenschaft für die Iontophoresefunktion der Elektrode. Ohne diese Reaktion könnte der Iontophoresestrom bewirken, daß es zur Hydrolyse von Wasser an den Iontophoreselektroden

kommt, was pH-Änderungen und mögliche Gasblasenbildung bewirkt. Die pH-Änderungen zu einem sauren oder basischen pH-Wert könnten Hautreizungen oder -verbrennungen bewirken. Die Fähigkeit einer Ag/AgCl-Elektrode, leicht als Quellen- oder Senkenstrom zu wirken, ist auch ein Vorteil für ihre Gegenelektrodenfunktion. Damit eine elektrochemische Zelle mit drei Elektroden ordnungsgemäß funktioniert, sollte die Stromerzeugungskapazität der Gegenelektrode nicht die Geschwindigkeit der Reaktion an der Sensorelektrode beschränken. Im Fall einer großen Sensorelektrode sollte Gegenelektrode fähig sein, als Quelle für proportional größere Ströme zu dienen.

**[0091]** Die Gestaltung des Probenahmesystems sieht eine größere Sensorelektrode (siehe z. B. **Fig. 3**) als frühere Gestaltungen vor. Folglich sollte die Größe der Bimodalelektrode ausreichend sein, so daß beim Wirken als Gegenelektrode im Hinblick auf die Sensorelektrode die Gegenelektrode nicht die Geschwindigkeit der katalytischen Reaktion an der katalytischen Oberfläche der Sensorelektrode begrenzt.

**[0092]** Es gibt zwei Verfahren, um sicherzustellen, daß die Gegenelektrode nicht den Strom an der Sensorelektrode beschränkt: (1) Die Bimodalelektrode wird viel größer als die Sensorelektrode hergestellt, oder (2) es wird für eine strukturunempfindliche Gegenreaktion gesorgt.

**[0093]** In der rückiontophoretischen Phase liefert die Stromquelle einen Stromfluß zur ersten Bimodalelektrode, um die Extraktion des Analyten in das Reservoir zu erleichtern. In der Sensorphase dient die Stromquelle zur Spannungszufuhr zur ersten Sensorelektrode, um die Umwandlung des im Reservoir gehaltenen chemischen Signals in ein elektrisches Signal an der katalytischen Fläche der Sensorelektrode voranzutreiben. Zudem wahrt die Stromquelle ein Festpotential an der Elektrode, wo z. B. Wasserstoffperoxid in molekularen Sauerstoff, Wasserstoffionen und Elektronen umgewandelt wird, was mit dem Potential der Bezugslektrode während der Sensorphase verglichen wird. Während eine Sensorelektrode im Sensormodus arbeitet, ist sie mit der benachbarten Bimodalelektrode elektrisch verbunden, die als Gegenelektrode wirkt, an der Elektronen verbraucht werden, die an der Sensorelektrode erzeugt wurden.

**[0094]** Die Elektrodenteilanordnung kann durch elektrisches Verbinden der Bimodalelektroden so betrieben werden, daß jede Elektrode sowohl als iontophoretische Elektrode als auch als Gegenelektrode zusammen mit einer oder mehreren geeigneten Sensorelektroden und Bezugslektroden wirken kann, um einen Standard-Potentiostatschaltungsaufbau zu erzeugen.

**[0095]** Ein Potentiostat ist eine elektrische Schaltung, die bei elektrochemischen Messungen in elektrochemischen Zellen mit drei Elektroden zum Einsatz kommt. Ein Potential wird zwischen der Bezugslektrode und der Sensorelektrode angelegt. Der an der Sensorelektrode erzeugte Strom fließt durch Schaltungsbestandteile zur Gegenelektrode (d. h. kein Strom fließt durch die Bezugslektrode, um ihr Gleichgewichtspotential zu ändern). Zwei unabhängige Potentiostatschaltungen können zum Betreiben der beiden Biosensoren verwendet werden. Für das vorliegende Probenahmesystem ist der an der Sensorelektrodenteilanordnung gemessene elektrische Strom der Strom, der mit einer chemischen Signalgröße korreliert wird.

**[0096]** Für den wiederholten Betrieb über längere Zeiträume sind hierbei Ag/AgCl-Elektroden vorgesehen, die wiederholt ein reversibles Paar bilden können, das ohne unerwünschte elektrochemische Nebenreaktionen arbeitet (die zu pH-Änderungen und zur Freisetzung von Wasserstoff und Sauerstoff infolge von Wasserhydrolyse führen könnten). So sind die Ag/AgCl-Elektroden des Probenahmesystems so formuliert, daß sie wiederholten Stromdurchgangszyklen im Bereich von etwa 0,01 bis 1,0 mA je Quadratzentimeter Elektrodenfläche widerstehen. Für hohe elektrochemische Reinheit sind die Ag/AgCl-Komponenten in einem geeigneten Polymerbindemittel dispergiert, um eine Elektrodenzusammensetzung zu bilden, die gegenüber Angriff (z. B. Platifizierung) durch Komponenten im Auffangreservoir, z. B. der Hydrogelzusammensetzung, nicht anfällig ist. Zudem sind die Elektrodenzusammensetzungen mit Hilfe von Reagenzien und Lösungsmitteln in Analyse- oder Elektronikgüte formuliert, und die Polymerbindemittelzusammensetzung ist so ausgewählt, daß sie frei von elektrochemisch aktiven Verunreinigungsstoffen ist, die zum Biosensor diffundieren und einen Hintergrundstrom erzeugen könnten.

**[0097]** Da die iontophoretischen Ag/AgCl-Elektroden zum wiederholten Zyklusbetrieb über längere Zeitspannen fähig sein müssen, können die in den Elektroden verfügbaren Absolutmengen von Ag und AgCl sowie das gesamte Ag/AgCl-Verfügbarkeitsverhältnis so eingestellt sein, daß für den Durchgang hoher Ladungsmengen gesorgt ist. Obwohl dies keine Einschränkung im hier beschriebenen Probenahmesystem darstellt, kann das Ag/AgCl-Verhältnis eins nahekommen. Um im bevorzugten System zu arbeiten, das einen Biosensor mit einer geometrischen Fläche von 0,1 bis 3 cm<sup>2</sup> verwendet, sind die iontophoretischen Elektroden so konfiguriert, daß sie eine ungefähre Elektrodenfläche von 0,3 bis 1,0 cm<sup>2</sup>, vorzugsweise etwa 0,85 cm<sup>2</sup> haben. Diese Elektroden

sorgen für reproduzierbare, wiederholte Ladungsdurchgangszyklen bei Stromdichten im Bereich von etwa 0,01 bis 1,0 mA/cm<sup>2</sup> Elektrodenfläche. Insbesondere sind Elektroden, die gemäß den o. g. Formulierungsparametern aufgebaut sind und eine ungefähre Elektrodenfläche von 0,85 cm<sup>2</sup> haben, zu einem reproduzierbaren Gesamtladungsdurchgang (sowohl in Anoden- als auch Kathodenrichtung) von 270 mC bei einem Strom von etwa 0,3 mA (Stromdichte 0,35 mA/cm<sup>2</sup>) für 48 Zyklen in einer 24-Stunden-Periode fähig.

**[0098]** Sobald sie formuliert ist, wird die Ag/AgCl-Elektrodenzusammensetzung an einer geeigneten starren oder flexiblen nichtleitenden Oberfläche wie in der obigen Beschreibung für die Biosensor-Elektrodenzusammensetzung befestigt. Zunächst wird eine Silber-(Ag)Unterlage auf die Oberfläche aufgetragen, um für gleichmäßige Leitung zu sorgen. Danach wird die Ag/AgCl-Elektrodenzusammensetzung über der Ag-Unterlage in jedem geeigneten Muster oder jeder geeigneten Geometrie mit verschiedenen Dünnschichttechniken, z. B. Sputtern, Aufstäuben, Aufdampfen, Dampfphasenabscheidung o. ä., oder mit verschiedenen Dickfilmtechniken aufgetragen, z. B. Filmlaminieren, Elektroplattieren o. ä. Alternativ kann die Ag/AgCl-Zusammensetzung mit Hilfe von Siebdruck, Kissendruck, Tintenstrahlverfahren, Transferwalzendruck oder ähnlichen Techniken aufgetragen werden. Vorzugsweise werden sowohl die Ag-Unterlage als auch die Ag/AgCl-Elektrode mit Siebdruck bei niedriger Temperatur auf ein Polymersubstrat aufgetragen. Dieser Siebdruck bei niedriger Temperatur kann bei etwa 125 bis 160°C mit einer geeigneten Maschengröße im Maschenzahlbereich von etwa 100 bis 400 durchgeführt werden.

**[0099]** Die Benutzersteuerung kann mit Hilfe von Tastschaltern erfolgen, die auf dem Gehäuse **32** platziert sind, und eine optionale Flüssigkristallanzeige (LCD) kann visuelle Eingabeaufforderungen, Werte und optische Alarmanzeigen liefern. Allgemein verwendet der Mikroprozessor eine Reihe programmierter Abfolgen, um die Betriebsabläufe der Probenahmevorrichtung zu steuern, wobei diese Abfolgen im Lesespeicher (ROM) des Mikroprozessors gespeichert sein können. Eingebettete Software (Firmware) steuert die Aktivierung von Meß- und Anzeigevorgängen, die Kalibrierung von Analytwerten, die Einstellung und Anzeige von Alarmen für zu hohe und zu niedrige Analytwerte, die Anzeige und Einstellung von Zeit- und Datumsfunktionen, die Alarmzeit sowie die Anzeige gespeicherter Werte. Von den Sensorelektroden erhaltene Sensorsignale werden vor Speicherung und Anzeige durch eine oder mehrere Signalverarbeitungsfunktionen oder -algorithmen verarbeitet, die später näher beschrieben sind. Weiterhin kann der Mikroprozessor einen elektronisch löschbaren, programmierbaren Lesespeicher (EEPROM) zum Speichern von Kalibrierparametern (später näher beschrieben), Benutzereinstellungen und allen herunterladbaren Abfolgen aufweisen.

#### Schritt B: Methodiken zur Datenauslese

**[0100]** Das von der o. g. Glucoseüberwachungsvorrichtung erhaltene Rohsignal kann einer Auslese unterzogen werden, um Abweichungen von erwartetem Verhalten zu detektieren, die auf schlechte oder fehlerhafte Signale verweisen, die nicht mit Blutzucker korrelieren. Signale, die in dieser Datenauslese als schlecht oder fehlerhaft identifiziert werden, können vor einer Signalverarbeitung und/oder -umwandlung verworfen oder korrigiert werden, um die Datenintegrität zu wahren. Im Verfahren der Erfindung wird ein objektiver Satz von Auswahlkriterien etabliert, die dann verwendet werden können, Signale von der Sensorvorrichtung zu akzeptieren oder zu verwerfen. Diese Auswahlkriterien sind vorrichtungs- und analytischspezifisch und lassen sich durch Testen verschiedener Vorrichtungen in speziellen Anwendungen empirisch ermitteln.

**[0101]** Im speziellen Kontext der transdermalen Blutzuckerüberwachung mittels iontophoretischer Entnahme und elektrochemischer Detektion können die im folgenden dargestellten Abläufe zur Datenauslese zum Einsatz kommen. Wie zuvor diskutiert wurde, kann die iontophoretische Extraktionsvorrichtung zwei Auffangreservoirire aufweisen. Somit enthält in Aktiv/Leer-Systemen, in denen ein Reservoir aktiv (das Enzym GOx enthält) und ein Reservoir leer ist, jedes Reservoir eine iontophoretische Elektrode und eine Sensorelektrode. Signale von sowohl dem Aktiv- als auch dem Leerreservoir werden einer Auslese unterzogen, und ein Fehler im Aktiv- oder im Aktiv- und Leersignal kann genutzt werden, die Messung anhand des Zyklus ungültig zu erklären oder zu korrigieren. In aktiven Mehrfachsystemen (in denen zwei oder mehr Reservoirire das GOx-Enzym sowie iontophoretische und Sensorelektroden enthalten) werden Signale von einem oder mehreren der Aktivreservoirire der Datenauslese unterzogen, und ein Fehler kann genutzt werden, die Messung anhand des Zyklus ungültig zu machen oder zu korrigieren.

**[0102]** Wie in jedem chemischen Sensorverfahren können transiente Temperaturänderungen während oder zwischen Meßzyklen oder zwischen Messungen von Leer- und Aktivsignalen Hintergrundsignale, Reaktionskonstanten und/oder Diffusionskoeffizienten ändern. Somit kommt ein Temperatursensor zum Einsatz, um zeitliche Temperaturänderungen zu überwachen. Ein maximaler Schwellwert für die zeitliche Temperaturänderung ( $d(\text{temp})/d(\text{time})$ ) kann dann in einer Datenauslese dazu dienen, eine Messung ungültig zu erklären. Natürlich



kann ein solcher Schwellwert auf jeden objektiven Wert eingestellt sein, der seinerseits in Abhängigkeit von der speziellen verwendeten Entnahme-/Sensorvorrichtung, der Art, wie die Temperaturmessung erhalten wird, und dem detektierten Analyt empirisch bestimmt sein kann. Kriterien für absolute Temperaturschwellwerte können ebenfalls genutzt werden, wobei die Detektion oberer und/oder unterer Temperaturextremwerte in einer Datenauslese dazu dienen kann, eine Messung ungültig zu erklären. Die Temperaturüberwachung kann unter Verwendung einer gesonderten, zugeordneten Temperatursensorvorrichtung oder vorzugsweise mit Hilfe eines Temperatursensors erfolgen, der in die Sensorvorrichtung integriert ist. Technisch ist eine große Anzahl von Temperatursensorelementen bekannt (z. B. Thermometer, Thermistoren, Thermopaare u. ä.), die zum Überwachen der Temperatur in den Auffangreservoirs verwendet werden können.

**[0103]** Eine weitere Datenauslese beinhaltet das Überwachen physiologischer Bedingungen im biologischen System, insbesondere das Überwachen eines Perspirationsschwellwerts. Hierbei enthält Perspiration Glucose, und schnell sowie in ausreichenden Mengen auftretende Perspiration kann das detektierte Signal vor oder während der Biosensormessung beeinflussen. Somit kann ein Sensor verwendet werden, um Perspirationswerte für einen bestimmten Meßzyklus zu Zeitpunkten vor, während und/oder nach Iontophorese sowie vor, während und/oder nach Glucoseerfassung zu überwachen. Die Detektion von Perspirationswerten, die einen objektiven Schwellwert übersteigen, dient dann in einer Datenauslese dazu, schlechte Messungen ungültig zu machen. Obwohl eine Anzahl unterschiedlicher Mechanismen verwendet werden kann, läßt sich die Hautleitfähigkeit leicht mit einer Vorrichtung messen, die mit der Haut in Kontakt gebracht ist. Die Hautleitfähigkeit steht mit der Perspiration in Beziehung. Übersteigt in einer Ausführungsform die Hautleitfähigkeit in der Messung durch einen Leitfähigkeitsdetektor einen vorbestimmten Wert, so wird die entsprechende Messung ungültig erklärt.

**[0104]** Noch weitere Datenausleseabläufe, die in der Praxis der Erfindung zum Einsatz kommen, berücksichtigen das erwartete Verhalten der Probenahme-/Sensorvorrichtung. Beispielsweise gibt es bei der iontophoretischen Probenahme eine Periode bis zur Einstellung des Hautgleichgewichts, vor der Messungen allgemein ungenauer sind. Während dieser Ausgleichperiode kann die Systemspannung bewertet und mit einem objektiven oberen Spannungsschwellwert verglichen werden. Bei Überschreiten dieses oberen Spannungsschwellwerts kommt eine Datenauslese zum Ausschließen der entsprechenden Analytmessung zum Einsatz, da der Iontophoresestrom infolge von hohem Hautwiderstand (dargestellt durch den oberen Spannungspegel) keinen Sollwert hatte.

**[0105]** Erwartet wird zudem, daß sich das elektrochemische Signal im Verlauf jedes Sensorzyklus als glattes, monoton abnehmendes Signal verhält, das eine Verarmung von Wasserstoffperoxid durch die Sensorelektrode repräsentiert. Eine erhebliche Abweichung von diesem erwarteten Verhalten verweist auf eine schlechte oder fehlerhafte Messung (z. B. verweist ein nicht monoton abnehmendes Signal auf übermäßiges Rauschen im Biosensorsignal), weshalb das Überwachen des Signalverhaltens im Verlauf von Sensorbetriebsabläufen noch eine weitere Datenauslese zum Ungültigmachen oder Korrigieren von Messungen darstellt.

**[0106]** Rohsignalschwellwerte können ebenfalls im Datenausleseverfahren der Erfindung verwendet werden. Zum Beispiel kann jeder Sensorwert, der kleiner als ein gewisser minimaler Schwellwert ist, darauf hinweisen, daß die Probenahme-/Sensorvorrichtung nicht richtig arbeitet, z. B. wenn die Biosensorelektrode getrennt ist. Außerdem hat jeder chemische Sensor einen maximalen Bereich, in dem die Vorrichtung zuverlässig arbeiten kann. Dann verweist ein Wert über einem gewissen Maximalwert darauf, daß die Messung einen Endwert übersteigt und somit möglicherweise ungültig ist. Folglich werden minimale und maximale Signalschwellwerte hierin als Datenauslesen verwendet, um Messungen ungültig zu machen oder zu korrigieren. Solche Minimum- und Maximumschwellwerte lassen sich gleichermaßen auf Hintergrundmessungen anwenden.

**[0107]** Zur Anwendung kann eine allgemeine Klasse von Ausleseabläufen kommen, die Änderungen von Signal-, Hintergrund- oder Spannungsmessungen detektieren. Diese Auslesen sind zum Bewerten der Vereinbarkeit von Messungen von Nutzen und können Probleme oder Widersprüche in den Messungen detektieren. Fehlermeldungen können zu einem Anzeigebildschirm der Überwachungsvorrichtung gesendet und/oder protokolliert werden. Zu Beispielen für solche Bildschirmausgaben zählen folgende:

- (i) Signal – Peakstabilität. Eine große Änderung des Peaks eines Sensorwerts verweist auf ein rauschbehaftetes Signal. Der Peak eines bestimmten Kathodenhalbzyklus ist definitionsgemäß die Differenz zwischen dem ersten Biosensorpunkt und dem temperaturkorrigierten Mittel der letzten beiden Punkte aus dem vorhergehenden Anodenhalbzyklus. Ist die prozentuale Differenz zwischen aufeinanderfolgenden Peaks vom selben Sensor größer als ein vorbestimmter Wert, z. B. 30%, so wird ein Fehler angezeigt.
- (ii) Hintergrund – Hintergrundgenauigkeit. Divergierende Werte am Ende des Biosensorbetriebs verweisen auf ein instabiles Biosensorsignal. Da diese Werte zur Bewertung des Hintergrundstroms für einen spezi-

ellen Zyklus verwendet werden, kann ein instabiles Signal zu einem fehlerhaften Datenpunkt führen. Ist die Differenz zwischen den letzten beiden Anodenpunkten (wobei die letzten beiden Anodenpunkte normalerweise die letzten beiden Biosensorströme sind, die nach Anodenentnahme gemessen wurden), die zur Basislinienberechnung dienen, größer oder gleich einem vorbestimmten Wert, z. B. 6 nA (oder z. B. einem Prozentsatz des ersten Anodenpunkts relativ zum zweiten Anodenpunkt), so wird ein Fehler angezeigt.

(iii) Hintergrund – Hintergrundstabilität. Diese Prüfung dient zur Bestimmung, ob sich der Hintergrundstrom zu stark ändert, was auf ein rauschbehaftetes Signal verweist und zu ungenauen Glucosewerten führen kann. Ist die prozentuale Differenz zwischen aufeinanderfolgenden Hintergrundmessungen größer oder gleich einem vorbestimmten Wert, z. B. 15%, so wird ein Fehler angezeigt.

(iv) Spannung – Spannungsstabilität. Bei mechanischer Störung der Glucoseüberwachungsvorrichtung kann eine größere Änderung (z. B. größer bezogen auf die Zeit, in der das Überwachungsgerät unter Normalbedingungen funktioniert) der Iontophoresespannung auftreten. Dies könnte zu einem regelwidrigen Wert führen. Ist die prozentuale Differenz zwischen aufeinanderfolgenden kathodischen oder anodischen Iontophoresespannungen größer als ein vorbestimmter Wert, z. B. 15%, so wird ein Fehler angezeigt.

(v) Spannung – Bezugsselektrodenprüfung. Weist die Elektrodenanordnung eine Bezugsselektrode auf (wenn z. B. eine Bimodalelektrode zum Einsatz kommt), so weist diese Prüfung die Konnektivität der Bezugsselektrode mit der Probenahmeverrichtung und mit der Arbeitselektrode nach. Die Biosensorelektrode wird so aktiviert, daß ein Strom von der Arbeitselektrode zur Bezugsselektrode fließen sollte. Liegt der gemessene Strom unter einem Schwellwert, so wird ein Fehler angezeigt, und die Meßfolge kann abgebrochen werden.

**[0108]** Wie dem Fachmann anhand dieser Beschreibung klar sein wird, kann eine große Anzahl anderer Datenausleseabläufe zum Einsatz kommen, ohne vom Grundgedanken der Erfindung abzuweichen.

#### Schritt C: Umwandlungsschritt

**[0109]** In Fortsetzung des Verfahrens wird die zuvor beschriebene iontophoretische Probenahmeverrichtung zur Extraktion des Analyten aus dem biologischen System verwendet, und ein amperometrisches Rohsignal (z. B. Nanoampere-(nA)Signal) wird von der zugeordneten elektrochemischen Biosensorvorrichtung erzeugt. Dieses Rohsignal kann optional einem Datenausleseschritt (Schritt B) unterzogen werden, um schlechte oder falsche Signale zu eliminieren, oder kann direkt in einen Umwandlungsschritt eingegeben werden, um eine Anfangssignalausgabe zu erhalten, die die durch das Probenahmesystem entnommene Analytmenge anzeigt.

#### I. Möglichkeiten zum Erhalten integrierter Signale

##### 1. Basislinienhintergrund

**[0110]** In einer Ausführungsform wird das Roh- oder das einer Auslese unterzogene Rohsignal im Umwandlungsschritt verarbeitet, um im Signal vorhandene Hintergrundinformationen zu entfernen oder zu korrigieren. Zum Beispiel haben viele Sensorvorrichtungen ein Signal unabhängig davon, ob ein interessierender Analyt vorhanden ist, d. h. das Hintergrundsignal. Ein solches Hintergrundsignal ist der "Basislinienhintergrund", der im Kontext der elektrochemischen Detektion ein Strom (nA) ist, der durch die Sensorvorrichtung unabhängig vom Vorhandensein oder Fehlen des interessierenden Analyten erzeugt wird. Dieser Basislinienhintergrund stört die Messung des interessierenden Analyten, und die Menge von Basislinienhintergrund kann als Funktion der Zeit, der Temperatur und von anderen variablen Faktoren variieren. Außerdem können elektrochemisch aktive Störspezies und/oder Restanalyt in der Vorrichtung vorhanden sein, die eine Messung des interessierenden Analyten weiter stören.

**[0111]** Dieser Hintergrund kann transienter Hintergrund sein, bei dem es sich um einen Strom handelt, der unabhängig vom Vorhandensein oder Fehlen des interessierenden Analyten erzeugt wird und der sich über die Zeit der Sensoraktivierung auf der Zeitskala einer Messung verringert und schließlich mit dem Basislinien-Hintergrundsignal konvergiert.

**[0112]** Folglich wird in einer Ausführungsform der Erfindung ein Basislinien-Hintergrundsubtraktionsverfahren während des Umwandlungsschritts verwendet, um solche Hintergrundstörungen zu reduzieren oder aus der gemessenen Anfangssignalausgabe zu beseitigen. Das Subtraktionsverfahren beinhaltet die Aktivierung des elektrochemischen Sensors für eine ausreichende Zeitperiode, um einen Restanalyt und/oder ein elektrochemisches Signal im wesentlichen zu reduzieren oder zu beseitigen, der oder das keine Folge des Analyten (Glucose) ist. Nach Aktivierung der Vorrichtung für eine geeignete Zeitspanne und nach Erhalten eines stabilen Signals erfolgt eine Messung vom Sensor, wobei die Messung dann dazu dienen kann, einen Basislinien-Hinter-

grundsignalwert zu erzeugen. Dieser Hintergrundsignalwert wird von einem Ist-Signalmeßwert (der sowohl analytischspezifische als auch Hintergrundkomponenten aufweist) subtrahiert, um einen korrigierten Meßwert zu erhalten. Ausdrücken läßt sich dieses Basislinien-Hintergrundsabtraktionsverfahren mit Hilfe der folgenden Funktion:

$$i(\tau) = i_{\text{raw}}(\tau) - i_{\text{bkgnd}}(\tau)$$

wobei ( $i_{\text{raw}}(\tau)$ ) der durch den Sensor gemessene Strom (in nA) zur Zeit  $\tau$  ist; ( $\tau$ ) die Zeit nach Aktivierung des Sensors ist; ( $i_{\text{bkgnd}}(\tau)$ ) der Hintergrundstrom (in nA) ist; und ( $i(\tau)$ ) der korrigierte Strom (in nA) ist. Die Messung des Basislinien-Hintergrundsignalwerts erfolgt zeitnah mit der eigentlichen Signalmessung, um Temperaturschwankungen, Hintergrundsignaldrift u. ä. Variablen im Basislinien-Hintergrundsabtraktionsverfahren Rechnung zu tragen. Der Basislinien-Hintergrundsignalwert kann zum Gebrauch mit coulometrischer Signalverarbeitung integriert oder als diskreter Signalwert in amperometrischer Signalverarbeitung verwendet werden. In speziellen Ausführungsformen der Erfindung bildet die wiederholte Messung durch die iontophoretische Probenahmevorrichtung einen zweckmäßigen Ausgangspunkt für die Basislinienhintergrundmessung, d. h. nach Abschluß eines Anfangsmeßzyklus kann die Basislinienhintergrundmessung anhand eines vorherigen Meß-(Sensor-)Zyklus ermittelt werden.

## 2. Temperaturkorrektur des Basislinienhintergrunds

**[0113]** In noch einer weiteren Ausführungsform der Erfindung dient der Umwandlungsschritt zum Korrigieren sich ändernder Bedingungen im biologischen System und/oder im Biosensorsystem (z. B. Temperaturschwankungen im biologischen System, Temperaturschwankungen im Biosensorelement oder deren Kombinationen). Temperatur kann das Signal auf verschiedene Weise beeinflussen, z. B. durch Ändern von Hintergrund, Reaktionskonstanten und/oder Diffusionskoeffizienten. Somit kann eine Anzahl optionaler Temperaturkorrekturfunktionen verwendet werden, um diese temperaturbezogenen Effekte auf das Signal zu reduzieren.

**[0114]** Zur Korrektur der Auswirkung, die Temperaturschwankungen oder -differenzen möglicherweise auf das Signal haben, von dem der Basislinienhintergrund subtrahiert wurde, kann der im folgenden beschriebene Temperaturkorrekturschritt durchgeführt werden. Um insbesondere Temperaturschwankungen zu kompensieren, können Temperaturmessungen zu jedem Meßzeitpunkt innerhalb des Meßzyklus erfolgen, und diese Informationen können verwendet werden, einen Temperaturkorrekturalgorithmus zu begründen, der den Hintergrundstrom zu jedem Zeitpunkt in Abhängigkeit von der Temperaturdifferenz zwischen diesem Zeitpunkt und der Temperatur bei Messung des vorherigen Hintergrundstroms einstellt. Dieser spezielle Temperaturkorrekturalgorithmus basiert auf einer Arrhenius-Beziehung zwischen dem Hintergrundstrom und der Temperatur.

**[0115]** Der Temperaturkorrekturalgorithmus nimmt eine Arrheniusartige Temperaturabhängigkeit vom Hintergrundstrom an, z. B.:

$$i_{\text{bkgnd}} = A \exp\left[-\frac{K1}{T}\right]$$

wobei ( $i_{\text{bkgnd}}$ ) der Hintergrundstrom ist; (A) eine Konstante ist; (K1) als "Arrhenius-Steigung" bezeichnet wird und angibt, wie empfindlich der Strom auf Temperaturänderungen reagiert; und (T) die Temperatur in °K ist.

**[0116]** Trägt man den natürlichen Logarithmus des Hintergrundstroms als Funktion des Temperaturkehrwerts auf, erhält man eine lineare Funktion mit einer Steigung von  $(-K1)$ . Unter Verwendung eines bekannten oder abgeleiteten Werts von K1 kann der Basislinienstrom zu jeder Zeit ( $\tau$ ) mit Hilfe der folgenden Funktion korrigiert werden (die hierin als "K1-Temperaturkorrektur" bezeichnet ist:

$$i_{\text{bkgnd,corrected}} = i_{\text{bkgnd},\tau_0} \exp\left[-K1\left(\frac{1}{T_\tau} - \frac{1}{T_{\tau_0}}\right)\right]$$

wobei ( $i_{\text{bkgnd,corrected}}$ ) der temperaturkorrigierte Basislinienstrom ist; ( $\tau_0$ ) der Basislinienstrom bei einer gewissen Bezugstemperatur  $T_{\tau_0}$  ist, z. B. der Basislinien-Hintergrundmeßtemperatur; (K1) die Temperaturkorrekturkonstante ist; und  $T_\tau$  die Temperatur zur Zeit  $\tau$  ist. Für die Zwecke der Erfindung ist ( $i_{\text{bkgnd},\tau_0}$ ) gewöhnlich als der "vorherige" Basislinienstrom definiert. Wie deutlich ist, stellt die K1-Temperaturkorrektur, statt eine zeitunabhängige Schätzung des Basislinienstroms vorzunehmen, den Basislinienstrom auf Arrheniusartige Weise in Abhängigkeit davon ein, ob die Temperatur während oder zwischen Biosensorzyklen steigt oder fällt. Bestimmen läßt sich die Konstante K1 durch Auftragen des natürlichen Logarithmus des Hintergrundstroms als Funk-

tion des Kehrwerts der Temperatur für einen Datenlernsatz und anschließendes Verwenden einer Best-fit-Analyse, um diese Kurve an eine Linie mit einer Steigung von  $(-K1)$  anzupassen.

**[0117]** Amperometrische Roh- oder einer Auslese unterzogene Signale aus Schritt A bzw. Schritt B (unabhängig davon, ob sie der o. g. Basislinien-Hintergrundsabstraktion und/oder K1-Temperaturkorrektur unterzogen wurden) können optional im Umwandlungsschritt verfeinert werden, um integrierte coulometrische Signale zu bilden. In einer speziellen Ausführungsform der Erfindung kann jedes der o. g. amperometrischen Signale (z. B. der durch den Sensor erzeugte Strom) in ein coulometrisches Signal (Nanocoulomb (nC)) umgewandelt werden, das die zeitliche Integration des durch den Sensor erzeugten Stroms darstellt, um die Ladung zu erhalten, die durch die elektrochemische Reaktion erzeugt wurde.

**[0118]** In einer Ausführungsform erfolgt die Integration durch Betreiben des Biosensors in einem coulometrischen (Ladungsmeß-) Modus. Die Messung der Gesamtladungsmenge, die die Biosensorelektrode während einer Meßperiode durchläuft, ist mit der mathematischen zeitlichen Integration des Stroms äquivalent. Durch Betreiben im coulometrischen Modus haben Änderungen von Diffusionskonstanten als Ergebnis von Temperaturschwankungen, möglichen Änderungen der Diffusionsweglänge, hervorgerufen durch ungleichmäßige oder uneinheitliche Reservoirdicke, und Änderungen der Sensorempfindlichkeit eine geringe Auswirkung auf das integrierte Signal, wogegen diese Parameter eine größere Auswirkung auf Einpunkt-(Strom-)Messungen haben können. Alternativ läßt sich eine funktionell äquivalente coulometrische Messung im Verfahren der Erfindung mathematisch erhalten, indem diskrete Strommessungen in ausgewählten, vorzugsweise kleinen, Zeitintervallen erfolgen und dann eine beliebige Anzahl von Algorithmen verwendet wird, um sich dem Integral der Zeit-Strom-Kurve zu nähern. Beispielsweise kann das integrierte Signal wie folgt erhalten werden:

$$Y = \int_{\tau_1}^{\tau_2} i(\tau) d\tau$$

wobei (Y) das integrierte Signal (in nC) ist; und  $(i(\tau))$  ein Strom zur Zeit  $\tau$  ist und gleich  $i_{\text{raw}}(\tau)$  für ein unkorrigiertes Rohsignal oder  $i_{\text{raw}}(\tau) - i_{\text{bknd}}(\tau)$  für ein der Basislinien-Hintergrundsabstraktion unterzogenes Signal oder  $i_{\text{raw}}(\tau) - i_{\text{bknd,corrected}}(\tau)$  für ein der Basislinien-Hintergrundsabstraktion unterzogenes und temperaturkorrigiertes Signal sein kann.

### 3. Temperaturkorrektur von Aktiv- gegenüber Leerintegralen

**[0119]** Ein zusätzlicher Temperaturkorrekturalgorithmus kann hierin verwendet werden, um die Temperaturabhängigkeit eines transienten Hintergrund-(Leer-)Signals zu kompensieren. Das heißt, im zuvor beispielhaft dargestellten Aktiv/Leer-Probenahmesystem wird die Analytmessung (Blutzucker) durch Integrieren eines Aktivsignals und Subtrahieren eines Leersignals davon erzeugt (siehe das Leer-Subtraktionsverfahren unten). Das Leerintegral kann "artefaktbezogen" hoch oder niedrig sein, was davon abhängt, ob das Leersignal bei einer höheren oder niedrigeren Temperatur als das Aktivsignal gemessen wurde. Um das Leersignal auf die Temperatur zu normalisieren, bei der das Aktivsignal gemessen wurde, kann die folgende Funktion verwendet werden (die hierin als "K2-Temperaturkorrektur" bezeichnet ist):

$$Y_{\text{blank,corrected}} = Y_{\text{blank}} \exp \left[ -K2 \left( \frac{1}{T_{\text{act}}^n} - \frac{1}{T_{\text{blank}}^n} \right) \right]$$

wobei  $(Y_{\text{blank,corrected}})$  das korrigierte Leerintegral ist;  $(Y_{\text{blank}})$  das unkorrigierte Leerintegral (in nC) ist; (K2) die "Leerintegral-Korrekturkonstante" ist; und  $(T_{\text{act}}^n)$  sowie  $(T_{\text{blank}}^n)$  die mittlere Temperatur des Aktiv- bzw. Leersignals sind. Die mittlere Temperatur erhält man durch Mitteln der ersten n Temperaturen, so daß (n) auch ein einstellbarer Parameter ist. Die Bestimmung der Konstante K2 kann anhand eines Arrhenius-Diagramms des Logarithmus des Leerintegrals als Funktion von  $1/T_{\text{blank}}^n$  unter Verwendung des reziproken Mittels der ersten n Temperaturwerte und anschließendes Verwenden einer Best-fit-Analyse erhalten werden, um diese Kurve an eine Linie mit einer Steigung von  $(-K2)$  anzupassen.

**[0120]** Alternative Temperaturkorrekturen, die während des Umwandlungsschritts durchgeführt werden können, sind wie folgt: In einer Ausführungsform wird eine integrale mittlere Temperaturkorrektur verwendet, bei der für jeden Meßzyklus die integrale mittlere Temperatur durch die Funktion

$$\langle T \rangle = \frac{1}{T_f} \int_0^{T_f} T dt$$

bestimmt und dann zu anschließenden Zeitpunkten mit folgender Funktion temperaturkorrigiert wird:

$$Y_{t,corrected} = Y_t \exp \left[ -a \left( \frac{\langle T_t \rangle - \langle T_{ref} \rangle}{\langle T_{ref} \rangle} \right) \right]$$

wobei ( $Y_t$ ) das unkorrigierte Signal zur Zeit  $t$  ist; ( $Y_{t,corrected}$ ) das korrigierte Signal zur Zeit  $t$  ist; ( $\langle T_t \rangle$ ) die integrale mittlere Temperatur zur Zeit  $t$  ist; ( $\langle T_{ref} \rangle$ ) die integrale mittlere Temperatur zur Bezugszeit (z. B. Kalibrierzeit) ist; ( $t$ ) die Zeit nach Erstausslösung der Sensormessung ist; und ( $a$ ) ein einstellbarer Parameter ist, der an die Daten angepaßt ist.

**[0121]** In anderen Ausführungsformen können Temperaturkorrekturfunktionen zum Einsatz kommen, um Temperaturdifferenzen zwischen mehreren Aktivsignalen oder zwischen Aktiv- und Leersignalen zu korrigieren. Zum Beispiel dient in der hier exemplarisch dargestellten Aktiv/Leer-Sensorvorrichtung eine Leersubtraktion zum Aufheben eines Großteils der Temperaturabhängigkeit im Aktivsignal. Indes führen Temperaturtransienten während der Überwachungsperiode zu variierenden Hintergrundströmen, die zu Signalfehlern führen können, wenn der Strom mit der Gesamtintegrationszeit in diesem Umwandlungsschritt multipliziert wird. Insbesondere gilt dies, wenn die Aktiv- und Leerintegrale zeitlich auseinanderliegen und so möglicherweise Sätze von Hintergrundstromwerten aufweisen, die bei unterschiedlichen Temperaturen auftraten.

#### 4. Anodensubtraktion

**[0122]** Bei noch einer weiteren alternativen Temperaturkorrektur dienen Temperaturmessungen, die im Aktiv- und Leerreservoir mit alternierenden Anoden- und Kathodenphasen während eines Meßzyklus erfolgen, in einem Subtraktionsverfahren dazu, die Auswirkungen von Temperaturschwankungen auf die Signale zu reduzieren. Dazu kann das iontophoretische Probenahmesystem mit Aktiv-/Leerreservoirs unter Bedingungen betrieben werden, die das Aktiv- und Leerreservoir zwischen Anoden- und Kathodenphasen während eines Meßzyklus alternieren lassen. Dadurch kann das Leeranodensignal zeitgleich mit dem Aktivkathodensignal gemessen werden, und Temperaturvariationen haben wahrscheinlich eine ähnliche Auswirkung auf die beiden Signale. Somit subtrahiert die Temperaturkorrekturfunktion ein eingestelltes Kathodensignal (zeitgleich mit dem Kathodensignal ermittelt) vom Kathodensignal, um dem Temperatureffekt auf das Hintergrundsignal Rechnung zu tragen. Insbesondere läßt sich eine Anzahl verwandter Temperaturkorrekturfunktionen, die eine Teilsubtraktion von Leeranodensignalen beinhalten, wie folgt zusammenfassen:

$$Y = Y_{act,cath} - d \cdot Y_{blank,an}$$

$$Y = Y_{act,cath} - d \cdot [Y_{blank,an} - (Y_{act,an} - Y_{blank,cath})]$$

$$Y = Y_{act,cath} - d \cdot [Y_{blank,an} - (Y_{act,an} - Y_{blank,cath})] \Big|_{ave \ t_1, t_2}$$

$$Y = Y_{act,cath} - d \cdot [Y_{blank,an} - (Y_{blank,an} - Y_{blank,cath})] \Big|_{ave \ t_1 - t_2}$$

$$Y = Y_{act,cath} - d \cdot (Y_{blank,an} - AOS) \cdot \left[ \frac{Y_{blank,cath}}{Y_{act,an} - AOS} \right] \Big|_{ave \ t_1, t_2}$$

$$Y = Y_{act,cath} - d \cdot (Y_{blank,an} - AOS) \cdot \left[ \frac{Y_{blank,cath}}{Y_{act,an} - AOS} \right] \Big|_{ave \ t_1 - t_2}$$

wobei ( $Y_{act,cath}$ ) das Aktivsignal in der Kathodenphase (in nC) ist; ( $Y_{blank,an}$ ) das Leersignal in der Anodenphase (in nC) ist; ( $Y_{act,an}$ ) das Aktivsignal in der Anodenphase (in nC) ist; ( $Y_{blank,cath}$ ) das Leersignal in der Kathodenphase (in nC) ist; ( $Y$ ) das der "Leeranodensubtraktion" unterzogene Signal ist; ( $ave \ t_1, t_2$ ) das Mittel von Signalen ist, die zu zwei Zeitpunkten  $t_1$  und  $t_2$  gemessen werden; ( $ave \ t_1 - t_2$ ) das Mittel von Signalen ist, die über die Zeitperiode  $t_1 - t_2$  ermittelt werden; ( $d$ ) eine universelle Teilgewichtung und allgemein eine Funktion der Zeit ist; und ( $AOS$ ) ein universeller Anodenversatz ist, der empirisch mit Hilfe mathematischer Standardtechniken erhalten und optional unter Verwendung von Daten zweier vorheriger Zeitpunkte  $t_1$  und  $t_2$  (d. h.  $ave \ t_1, t_2$ ) oder unter Verwendung des Datenmittels über die Zeitperiode  $t_1 - t_2$  (d. h.  $ave \ t_1 - t_2$ ) eingestellt werden kann.

**[0123]** In noch weiteren Ausführungsformen der Erfindung kann der Umwandlungsschritt einen Leersubtraktionsschritt, kombinierte Daten von zwei Aktivreservoirs und/oder einen Glättungsschritt aufweisen.

**[0124]** Der Leersubtraktionsschritt dient zum Subtrahieren des Leersignals vom Aktivsignal, um Signalkom-

ponenten zu entfernen, die nicht mit dem Analyt in Beziehung stehen, wodurch ein sauberes Analytsignal erhalten wird. Erhält man das Rohsignal aus zwei Aktivreservoirien, können die beiden Rohsignale gemittelt oder ein summierter Wert der beiden Rohsignale kann verwendet werden. Im Glättungsschritt werden mathematische Transformationen durchgeführt, die Signale einzeln glätten, die vom Aktiv- und Leerauffangreservoir erhalten wurden. Diese Glättungsalgorithmen helfen, das Signal-Rausch-Verhältnis im Biosensor zu verbessern, indem man die von der Vorrichtung erhaltenen Signalmessungen korrigieren kann, um unerwünschtes Rauschen zu reduzieren, während das angestrebte Ist-Signal gewahrt bleibt.

**[0125]** Insbesondere wird ein Leersubtraktionsschritt im iontophoretischen Aktiv-Leer-Probenahmesystem der Erfindung wie folgt verwendet: Signale vom Leer-(zweiten)Reservoir, die zur gleichen oder etwa zur gleichen Zeit wie Signale vom Aktiv-(ersten)Reservoir gemessen werden, dienen dazu, Signalkomponenten aus dem Aktivsignal im wesentlichen zu beseitigen, die nicht direkt analytbezogen sind. Hierbei enthält das Leerreservoir alle gleichen Komponenten wie das Aktivreservoir mit Ausnahme des GOx-Enzyms, und das Leersignal sollte somit einen ähnlichen elektrochemischen Strom wie das Aktivsignal mit Ausnahme des Signals zeigen, das dem Analyt zugeordnet ist. Folglich kann die folgende Funktion verwendet werden, um das Leersignal vom Aktivsignal zu subtrahieren:

$$Y_t = Y_{t,act} - d \cdot Y_{t,blank}$$

wobei ( $Y_{t,act}$ ) das Aktivsignal (in nC) zur Zeit  $t$  ist; ( $Y_{t,blank}$ ) das Leersignal (in nC) zur Zeit  $t$  ist; ( $Y_t$ ) das der "Leersignalsubtraktion" unterzogene Signal zur Zeit  $t$  ist; und ( $d$ ) die zeitabhängige Teilgewichtung für das Leersignal und  $d$  vorzugsweise = 1 ist. Werden bezüglich der o. g. Gleichung, die zum Subtrahieren des Leersignals vom Aktivsignal dient, zwei Aktivreservoirie verwendet, ist  $d$  vorzugsweise = -1, oder gemäß der nachfolgenden Gleichung kann allgemeiner das summierte Signal "gewichtet" werden, um unterschiedlichen Signalbeiträgen aus jedem Reservoir Rechnung zu tragen.

**[0126]** Im Fall zweier Aktivreservoirie kann jedes Reservoir ein Rohsignal erzeugen, und jedes enthält die gleichen Komponenten. Zum Beispiel enthalten bei Verwendung zweier Auffangreservoirie zur Glucosedetektion beide Reservoirie Glucoseoxidase. Somit kann die folgende Funktion verwendet werden:

$$Y_{t,\epsilon} = aY_{t,act1} + bY_{t,act2}$$

wobei "a" die zeitabhängige Teilgewichtung für das erste Aktivsignal ist; ( $Y_{t,act1}$ ) das erste Aktivsignal (in nC) zur Zeit  $t$  ist; "b" die zeitabhängige Teilgewichtung für das zweite Aktivsignal ist; ( $Y_{t,act2}$ ) das zweite Aktivsignal (in nC) zur Zeit  $t$  ist; und ( $Y_{t,\epsilon}$ ) das summierte Signal zur Zeit  $t$  ist.

## II. Allgemeine Verfahren zur Glättung integrierter Signale

**[0127]** Im Glättungsschritt kann das vom ersten (Aktiv-) Reservoir erhaltene Aktivsignal mit Hilfe einer Glättungsfunktion geglättet werden. In Mehrfachaktivsystemen kann die gleiche Glättung auf jedes Signal vor dem Summieren angewendet werden. In einer Ausführungsform läßt sich die Funktion als rekursive Funktion wie folgt ausdrücken:

$$E_{t,act} = w_{act} Y_{t,act} + (1 - w_{act})(E_{t-1,act})$$

wobei ( $Y_{t,act}$ ) die Messung des Aktivsignals (in nC) zur Zeit  $t$  ist; ( $E_{t,act}$ ) die Schätzung des Aktivsignals (in nC) zur Zeit  $t$  für  $t > 1$  ist (bei  $t = 1$  ist  $E_{t,act} = Y_{t,act}$ ); und ( $w_{act}$ ) die "Schätzungsgewichtung" für den aktiven Biosensor ist, wobei  $0 \leq w_{act} \leq 1$  ist.

**[0128]** Das vom zweiten Reservoir erhaltene Bezugs-(Leer-)Signal kann mit Hilfe einer ähnlichen rekursiven Glättungsfunktion ebenfalls geglättet werden. Die Funktion kann wie folgt ausgedrückt sein:

$$E_{t,blank} = w_{blank} Y_{t,blank} + (1 - w_{blank})(E_{t-1,blank})$$

wobei ( $Y_{t,blank}$ ) die Messung des Leersignals (in nC) zur Zeit  $t$  ist; ( $E_{t,blank}$ ) die Schätzung des Leersignals (in nC) zur Zeit  $t$  für  $t > 1$  ist (bei  $t = 1$  ist  $E_{t,blank} = Y_{t,blank}$ ); und ( $w_{blank}$ ) die "Schätzungsgewichtung" für den Leerbiosensor ist, wobei  $0 \leq w_{blank} \leq 1$  ist.

**[0129]** Sobald das Aktiv- und Leersignal einzeln geglättet wurden, kann das Leersignal vom Aktivsignal subtrahiert werden, um ein Signal zu erhalten, das nur die Glucosereaktion anzeigt. Wie zuvor diskutiert, sollte das

Leersignal einen ähnlichen elektrochemischen Strom wie das Aktivsignal mit Ausnahme des Signals zeigen, das dem Glucoseanalyt zugeordnet ist. In der Praxis der Erfindung kann dieser Leersubtraktionsschritt den Wert des geglätteten Signals per se subtrahieren, oder ein gewichtetes Leersignal kann vom aktiven Signal unter Verwendung der folgenden Funktion subtrahiert werden, um eine Teilsubtraktion zu erhalten:

$$E_t = E_{t,act} - d \cdot E_{t,blank}$$

wobei ( $E_{t,act}$ ) die Schätzung des Aktivsignals (in nC) zur Zeit  $t$  ist; ( $E_{t,blank}$ ) die Schätzung des Leersignals (in nC) zur Zeit  $t$  ist; ( $E_t$ ) das der "Leersubtraktion" unterzogene geglättete Sensorsignal zur Zeit  $t$  ist; und ( $d$ ) die zeitabhängige Teilgewichtung für das Leersignal ist.

**[0130]** Die gleiche rekursive Funktion kann verwendet werden, wobei die Reihenfolge des Glättungs- und Leersubtraktionsschritts so umgekehrt ist, daß ( $Y_{t,act}$ ) das Integral des Aktivsignals (in nC) zur Zeit  $t$  ist; ( $Y_{t,blank}$ ) das Integral des Leersignals (in nC) zur Zeit  $t$  ist; ( $Y_t$ ) das der "Leersubtraktion" unterzogene Sensorsignal (in nC) zur Zeit  $t$  ist; ( $d$ ) die zeitabhängige Teilgewichtung für das Leersignal ist; und

$$Y_t = Y_{t,act} - d \cdot Y_{t,blank}$$

$$E_t = wY_t + (1 - w)(E_{t-1})$$

**[0131]** Alternativ kann diese Glättung an diskreten (nA) Sensorsignalen mit oder ohne Temperatur- und/oder Hintergrundsubtraktionskorrekturen durchgeführt werden. Außerdem kann eine Glättung auch an Aktivsignalen oder an Mittelwerten zweier oder mehrerer Aktivsignale durchgeführt werden. Dem Fachmann werden weitere Abwandlungen dieser Funktionen angesichts der Offenbarung deutlich sein.

#### Schritt D: Kalibrierschritt

**[0132]** In Fortsetzung des Verfahrens kann jedes der anhand des Schritts A erhaltenen Rohsignale, das anhand des Schritts B erhaltene, der Auslese unterzogene Rohsignal oder das anhand des Schritts C (oder der Schritte B und C) erhaltene Anfangsausgabesignal in einen analytspezifischen Wert unter Verwendung eines Kalibrierschritts umgewandelt werden, der das von der Sensorvorrichtung erhaltene Signal mit der Konzentration des im biologischen System vorhandenen Analyten korreliert. Vielfältige Kalibriertechniken können zur Interpretation solcher Signale verwendet werden. Diese Kalibriertechniken wenden mathematische, statistische und/oder Mustererkennungstechniken auf das Signalverarbeitungsproblem in chemischen Analysen an, z. B. mit Hilfe von neuronalen Netzen, Signalverarbeitung mit genetischen Algorithmen, linearer Regression, linearer Mehrfachregression, partieller linearer Regression, Entfaltung oder Hauptkomponentenanalyse statistischer (Test-) Messungen.

**[0133]** Ein Berechnungsverfahren beinhaltet Schätztechniken. Um ein Instrument mit Hilfe von Schätztechniken zu kalibrieren, ist es notwendig, einen Satz exemplarischer Messungen mit bekannten Konzentrationen zu haben, der als Kalibriersatz bezeichnet wird (z. B. Bezugssatz). Dieser Satz besteht aus  $m$  Proben mit jeweils  $n$  Instrumentenvariablen, die in einer  $m \times n$ -Matrix ( $X$ ) enthalten sind, und einem  $m \times 1$ -Vektor ( $y$ ), der die Konzentrationen enthält. Verweisen Vorabinformationen darauf, daß die Beziehung zwischen der Messung und Konzentration linear ist, versucht die Kalibrierung, eine  $n \times 1$ -Transformation oder Abbildung ( $b$ ) so zu bestimmen, daß

$$y = Xb$$

eine optimale Schätzung von  $y$  gemäß einem vordefinierten Kriterium ist. Zahlreiche geeignete Schätztechniken, die in der Praxis der Erfindung von Nutzen sind, sind in der Technik bekannt. Diese Techniken können verwendet werden, konstante Parameter bereitzustellen, die dann in einer mathematischen Transformation eingesetzt werden können, um einen Meßwert als Anzeige für die Analytkonzentration zu erhalten, die im biologischen System zu den Meßzeiten vorliegt.

**[0134]** In einer speziellen Ausführungsform kann der Kalibrierschritt mittels künstlicher neuronaler Netze oder genetischer Algorithmen durchgeführt werden. Die Struktur eines speziellen, in der Praxis der Erfindung verwendeten neuronalen Netzalgorithmus kann stark variieren; allerdings sollte das Netz eine Eingangsschicht, eine oder mehrere verborgene Schichten und eine Ausgangsschicht enthalten. Solche Netze können an Trainingsdatensätzen optimiert und dann auf eine Population angewendet werden. Es gibt unendlich viele geeignete Netzarten, Übertragungsfunktionen, Trainingskriterien, Prüf- und Anwendungsverfahren, die dem Fach-

mann anhand der vorliegenden Beschreibung deutlich sein werden.

**[0135]** Im Kontext der zuvor beschriebenen iontophoretischen Glucoseprobenahmeverrichtung (die ein aktives Auffangreservoir mit dem GOx-Enzym und ein leeres Auffangreservoir oder alternativ zwei Aktivreservoirs mit dem GOx-Enzym enthalten kann) würde ein bevorzugter neuronaler Netzalgorithmus z. B. aus folgendem ausgewählte Eingaben verwenden, um eine Blutzuckermessung zu liefern: abgelaufene Zeit seit Kalibrierung; Signal vom Aktivreservoir; Signal vom Leerreservoir; Signal von zwei Aktivreservoirs (entweder Bemittelt oder summiert); Kalibrierzeit; Meßtemperatur, angelegte iontophoretische Spannung; Hautleitfähigkeit; Blutzuckerkonzentration bestimmt durch eine unabhängige Einrichtung zu einem festgelegten Kalibrierpunkt; Hintergrund; Hintergrund bezogen auf Kalibrierung; und – bei Betrieb im Trainingsmodus – gemessene Glucose.

**[0136]** Unabhängig davon, ob der Kalibrierschritt mittels herkömmlicher Statistiktechniken oder neuronaler Netzalgorithmen durchgeführt wird, kann der Kalibrierschritt ein universelles Kalibrierverfahren, ein Einpunkt-Kalibrierungsverfahren oder ein Mehrpunkt-Kalibrierverfahren aufweisen. In einer Ausführungsform der Erfindung kommt ein universelles Kalibrierverfahren zum Einsatz, bei dem die zuvor genannten mathematischen Techniken verwendet werden, um einen Korrelationsfaktor (oder Korrelationsalgorithmus) abzuleiten, der eine genaue, verlässliche Quantifizierung der Analytkonzentration durch Berücksichtigung variierender Hintergründe und Signalinterferenzen unabhängig vom speziellen überwachten biologischen System ermöglicht. Hierbei wird die universelle Kalibrierprobe so ausgewählt, daß eine enge Korrelation (d. h. quantitative Zuordnung) zwischen einer speziellen Instrumentenreaktion und einer speziellen Analytkonzentration vorliegt, wobei die beiden Variablen korrelieren.

**[0137]** In einer weiteren Ausführungsform kommt eine Einpunktkalibrierung zum Einsatz. Insbesondere kann das Einpunkt-Kalibrierverfahren verwendet werden, durch Methodiken zur iontophoretischen Probenahme erhaltene Messungen mit Hilfe einer Bezugsmessung zu kalibrieren, die man durch herkömmliche (invasive) Methoden erhält. Die Einpunktkalibrierung ermöglicht die Berücksichtigung von Variablen, die für das überwachte spezielle biologische System und die spezielle verwendete Sensorvorrichtung eindeutig sind. Hierbei wird die transdermale Probenahmeverrichtung mit dem biologischen System beim Aufwachen in Kontakt gebracht (auf der Hautoberfläche eines Subjekts plaziert). Nach Anbringen der Vorrichtung an Ort und Stelle wartet man vorzugsweise eine gewisse Zeit, damit die Vorrichtung normale Betriebsabläufe beginnen kann.

**[0138]** Ferner kann das Probenahmesystem so vorprogrammiert sein, daß es die Durchführung seiner Signalmessungen (oder anderer Funktionen) zu einer festgelegten Zeit beginnt. Eine Anwendung dieses Merkmals besteht darin, das Probenahmesystem in Kontakt mit einem Subjekt zu haben und das Probenahmesystem so zu programmieren, daß es die Durchführung in der Nacht beginnt, so daß es unmittelbar nach dem Aufwachen zur Kalibrierung zur Verfügung steht. Ein Vorteil dieses Merkmals ist, daß dadurch jede Notwendigkeit entfällt, das Aufwärmen des Probenahmesystems abzuwarten, bevor man es kalibriert.

**[0139]** Im Kontext der Glucoseüberwachung kann eine Blutprobe entnommen werden, wenn die Vorrichtung normale Betriebsabläufe erreicht hat, so daß die invasive Blutprobenentnahme in einer entsprechenden Zeitperiode mit einem Meßzyklus erfolgt. Istwerte für den Blutzucker lassen sich dann mit jedem herkömmlichen Verfahren bestimmen (z. B. kolorimetrischen, elektrochemischen, spektrophotometrischen o. ä.), um die entnommene Probe zu analysieren. Danach dient dieser Istwert als Bezugswert im Einpunkt-Kalibrierverfahren, wobei der Istwert mit dem entsprechenden Meßwert verglichen wird, der mit der transdermalen Probenahmeverrichtung erhalten wurde. In noch einer weiteren Ausführungsform kommt ein Mehrpunkt-Kalibrierverfahren zum Einsatz, bei dem das zuvor beschriebene Einpunkt-Kalibrierverfahren mindestens einmal wiederholt wird, um mehrere Punktkalibrierungen bereitzustellen. Zum Beispiel kann das Mehrpunkt-Kalibrierverfahren in verschiedenen Zeitintervallen über den Verlauf einer wiederholten oder kontinuierlichen Meßperiode durchgeführt werden.

**[0140]** In Fortsetzung des Kalibrierschritts können die im o. g. Schritt B und/oder Schritt C erhaltenen Signale einer weiteren Signalverarbeitung vor Kalibrierung wie folgt unterzogen werden: Mit speziellem Bezug auf das Basislinien-Hintergrundsubtraktionsverfahren des Umwandlungsschritts (Schritt C) sollte das korrigierte Signal theoretisch direkt proportional zur Menge von Analyt (Glucose) sein, der in der iontophoretisch entnommenen Probe vorhanden ist. Mitunter erhält man aber ein von null abweichendes Auffangsignal in der Korrelation zwischen Signal und Bezugsglucosewert. Somit wird ein konstanter Versatzterm (der positiv oder negativ sein kann) erhalten, der zum umgewandelten Signal addiert werden kann, um einem von null abweichenden Signal bei einer geschätzten Blutzuckerkonzentration von null Rechnung zu tragen. Der Versatz kann zum aktiven Sensorsignal addiert werden; oder im Fall eines iontophoretischen Probenahmesystems, das sowohl Aktiv- als auch Leersignale erhält, kann der Versatz zum Aktivsignal addiert werden, von dem das Leersignal subtrahiert



wurde.

**[0141]** Durchführen läßt sich der Kalibrierschritt z. B. mit Hilfe des zuvor beschriebenen Einpunkt-Kalibrierverfahrens. Die so erhaltene Bezugs-Blutzuckerkonzentration kann dann im folgenden Umwandlungsfaktor verwendet werden:

$$b_{\text{gain}} = \frac{BG_{\text{cal}} + \rho}{E_{\text{cal}} + OS}$$

wobei ( $E_{\text{cal}}$ ) das der Leersubtraktion unterzogene geglättete Sensorsignal (in nC) bei Kalibrierung ist; ( $BG_{\text{cal}}$ ) die Bezugs-Blutzuckerkonzentration (in mg/dl) bei Kalibrierung ist; ( $b_{\text{gain}}$ ) der Umwandlungsfaktor ist [(mg/dl)/nC]; ( $OS$ ) die Konstante des Versatzkalibrierfaktors (in nC) ist, die mittels einer Standard-Regressionsanalyse berechnet werden kann; und ( $\rho$ ) der Kalibrierversatz (in mg/dl) ist. Daten nach Kalibrierung können dann unter Verwendung der folgenden Funktion umgewandelt werden:

$$EG_t = b_{\text{gain}}[E_t + OS] - \rho$$

wobei ( $EG_t$ ) die geschätzte Blutzuckerkonzentration (in mg/dl) ist. Andere Signalwerte, z. B.  $Y_t$ , können für  $E_t$  und  $E_{\text{cal}}$  je nach Umfang der vorab durchgeführten Signalverarbeitung eingesetzt werden (siehe z. B. den Schritt C oben).

**[0142]** Eine Signalweiterverarbeitung kann ebenfalls verwendet werden, um zeitabhängiges Verhalten bezogen auf das spezielle Sensorelement zu korrigieren, das im Sensorbetrieb zum Einsatz kommt. Hierbei zeigen Signalmessungen bestimmter Arten (wie etwa die hierin beschriebenen elektrochemischen Signalmessungen) zeitliche Änderungen aus Gründen, die nicht vollständig verständlich sind. Der Erfindung liegt keine spezielle Theorie im Hinblick auf die Ursache zugrunde, weshalb solche zeitabhängigen Änderungen auftreten. Statt dessen erkennt die Erfindung an, daß zeitabhängiges Verhalten auftreten kann, und korrigiert dieses Verhalten mittels einer oder mehrerer mathematischer Funktionen.

**[0143]** So kann in einer Ausführungsform eine korrigierte Messung mit Hilfe einer mathematischen Funktion berechnet werden, die eine zeitabhängige Abnahme des Biosensorsignals zwischen Messungen während der Periode der wiederholten oder kontinuierlichen Messung der Analytkonzentration kompensiert. Die Korrekturfunktion verwendet einen oder mehrere additive Abklingparameter ( $\alpha_i$ ) und einen oder mehrere multiplikative Abklingparameter ( $\epsilon_i$ ) (die beide für den Biosensor empirisch bestimmt sind) und kann wie folgt ausgedrückt werden:

$$EG_t = b_{\text{gain}}[E_t(1 + \epsilon_i t) + OS] + \alpha_i t - \rho$$

wobei

$$b_{\text{gain}} = \frac{BG_{\text{cal}} + \rho - \alpha_i t_{\text{cal}}}{E_{\text{cal}}(1 + \epsilon_i t_{\text{cal}}) + OS}$$

und ( $t_{\text{cal}}$ ) der Kalibrierpunkt ist; ( $EG_t$ ) die geschätzte Blutzuckerkonzentration zur Zeit  $t$  ist; ( $E_t$ ) das Analytsignal zur Zeit  $t$  ist; ( $OS$ ) der konstante Versatzterm ist, der einem von null abweichenden Signal bei einer geschätzten Blutzuckerkonzentration von null Rechnung trägt (wie zuvor beschrieben); ( $\epsilon$ ) ein Verstärkungsterm für einen zeitabhängigen Signlrückgang ist und mehrere Zeitsegmente haben kann (z. B.  $i = 1, 2$  oder  $3$ ); ( $\alpha$ ) ein Korrekturterm für einen linearen zeitabhängigen Signlrückgang in den Zeitsegmenten ist und mehrere Zeitsegmente haben kann (z. B.  $i = 1, 2$  oder  $3$ ); ( $t$ ) die abgelaufene Zeit ist; und ( $\rho$ ) der Kalibrierversatz (in mg/dl) ist.

**[0144]** In einer alternativen Ausführungsform kann eine korrigierte Messung mit Hilfe einer mathematischen Funktion berechnet werden, die den zeitabhängigen Rückgang des Biosensorsignals zwischen Messungen während der Periode der wiederholten oder kontinuierlichen Messung der Analytkonzentration durch Korrelieren des Signals zu Beginn der Meßreihe mit einer Einheit des Rückgangs kompensiert. Die Korrekturfunktion verwendet einen additiven Abklingparameter ( $\alpha$ ) und einen Abklingkorrekturfaktor ( $\gamma$ ). Diese Gleichung ermöglicht die Anwendung einer zeitabhängigen multiplikativen Korrektur auf das integrierte Signal auf eine Weise, die jene Signale in größerem Maß verstärkt, die beobachtungsgemäß mit einer größeren Geschwindigkeit abklingen (empirisch tendieren z. B. Signale, die einen geringeren Wert BGain ergeben, schneller). Die Verwendung des Faktors BGAIN gemäß der Beschreibung hierin kann gewährleisten, daß ein vernünftiger Kalibrierfaktor erhalten wird.

**[0145]** In dieser Ausführungsform wird  $EG_t$ , der berechnete Blutzuckerwert zur Meßzeit, wie folgt berechnet:

$$EG_t = \left( \left[ \frac{BG_{cal} - \alpha t_{cal}}{E_{cal} + OS} - \gamma t_{cal} \right] + \gamma t \right) * (E_t + OS) + \alpha t$$

wobei

$$BGAIN = \left[ \frac{BG_{cal} - \alpha t_{cal}}{E_{cal} + OS} - \gamma t_{cal} \right]$$

wobei ( $BG_{cal}$ ) der wahre Blutzuckerwert am Kalibrierpunkt ist; ( $E_{cal}$ ) das Analytsignal bei Kalibrierung ist; ( $t_{cal}$ ) die abgelaufene Zeit des Kalibrierpunkts ist; ( $EG_t$ ) die geschätzte Blutzuckerkonzentration zur Zeit  $t$  ist; ( $E_t$ ) das Analytsignal zur Zeit  $t$  ist; ( $OS$ ) der konstante Versatzterm ist, der einem von null abweichenden Signal bei einer geschätzten Blutzuckerkonzentration von null Rechnung trägt (wie zuvor beschrieben); ( $\gamma$ ) ein zeitabhängiger Korrekturterm für den Signalarückgang ist; ( $\alpha$ ) ein zeitabhängiger Korrekturterm für den Signalarückgang ist; und ( $t$ ) die abgelaufene Zeit ist.

**[0146]** Unter Verwendung dieser Gleichungen läßt sich eine "Zeitsegmentierung" wie folgt durchführen:

$$BGAIN_1 = \left[ \frac{BG_{cal} - \alpha_1 t_{cal}}{E_{cal} + OS} - \gamma_1 t_{cal} \right]$$

wenn  $t < t_{12}$

$$BGAIN_2 = \left[ \frac{BG_{cal} - \alpha_1 t_{12} - \alpha_2 (t_{cal} - t_{12})}{E_{cal} + OS} - \gamma_1 t_{12} - \gamma_2 (t_{cal} - t_{12}) \right]$$

wenn  $t_{12} < t_{cal} < t_{23}$

$$BGAIN_3 = \left[ \frac{BG_{cal} - \alpha_1 t_{12} - \alpha_2 (t_{cal} - t_{12}) - \alpha_3 (t_{cal} - t_{23})}{E_{cal} + OS} - \gamma_1 t_{12} - \gamma_2 (t_{cal} - t_{12}) - \gamma_3 (t_{cal} - t_{23}) \right]$$

wenn  $t_{23} < t_{cal}$

$$EG_t = (BGAIN_1 + \gamma_1 t) * (E_t + OS) + \alpha_1 t$$

wenn  $t < t_{12}$

$$EG_t = (BGAIN_2 + \gamma_1 t_{12} + \gamma_2 (t - t_{12})) * (E_t + OS) + \alpha_1 t_{12} + \alpha_2 (t - t_{12})$$

wenn  $t_{12} < t < t_{23}$

$$EG_t = (BGAIN_3 + \gamma_1 t_{12} + \gamma_2 (t_{23} - t_{12}) + \gamma_3 (t - t_{23})) * (E_t + OS) + \alpha_1 t_{12} + \alpha_2 (t_{23} - t_{12}) + \alpha_3 (t - t_{23})$$

wenn  $t_{23} < t$  wobei: ( $EG_t$ ) der berechnete Blutzuckerwert zur Meßzeit ist; ( $BG_{cal}$ ) der wahre Blutzuckerwert am Kalibrierpunkt ist; ( $t$ ) die abgelaufene Zeit ist (somit ( $t_{cal}$ ) die abgelaufene Zeit am Kalibrierpunkt ist); ( $OS$ ) der Versatzparameter ist; und ( $\alpha_i$ ) und ( $\gamma_i$ ) die zeitabhängigen Korrekturterme sind, um dem zeitlich zurückgehenden Signal Rechnung zu tragen. Um einen dominanten Zeitkorrekturterm mit zunehmender abgelaufener Zeit zu verhindern, unterscheiden sich die Zeitkorrekturparameter  $\alpha_i$  und  $\gamma_i$  für drei unterschiedliche Zeitintervalle ("i"): 0 bis 6 Stunden (z. B.  $i = 1$ ), 6 bis 10 Stunden (z. B.  $i = 2$ ) und 10 bis 14 Stunden (z. B.  $i = 3$ ) gemäß der vorstehenden Darstellung. Daher sind  $t_{12} = 6$  Stunden und  $t_{23} = 10$  Stunden.

**[0147]** Die Zeitsegmentierung ermöglicht eine größere Flexibilität beim Vorhersagen nichtlinearer Signalabklingterme.

**[0148]** Die in den Schritten A bis D beschriebenen Signalverarbeitungsverfahren und -techniken können auf vielfältige Weise kombiniert werden, um für verbesserte Signalverarbeitung bei der Analytmessung zu sorgen. In einer Ausführungsform kommt ein Aktiv-/Leer-Probenahmesystem zum Einsatz, um das Rohsignal im

Schritt A zu erhalten. Danach werden diese Rohsignale einer Auslese im Schritt B unterzogen, um Auslesedaten zu erhalten. Diese der Auslese unterzogenen Daten werden dann einer Temperaturkorrektur unter Verwendung der K1-Temperaturkorrektur unterzogen und dann mit Hilfe der Basislinien-Subtraktions- und Integrationsverfahren von Schritt C umgewandelt. Außerdem werden die umgewandelten Daten (sowohl aktive als auch leere) mittels der Glättungsfunktionen von Schritt C geglättet, die geglätteten Daten werden mit der K2-Temperaturkorrektur temperaturkorrigiert, und eine Leersubtraktion wird durchgeführt. Danach werden die geglätteten und korrigierten Daten in die Analytkonzentration im biologischen System unter Verwendung der Kalibrierverfahren von Schritt D umgewandelt, um eine Einpunktkalibrierung durchzuführen, wobei die Daten auch mit Hilfe der versatz- und zeitabhängigen Verhaltenskorrekturen verfeinert werden, um einen hochgenauen Analytkonzentrationswert zu erhalten.

**[0149]** Werden in einer weiteren Ausführungsform zwei Aktivreservoirs ( $A_1/A_2$ ) verwendet, kann eine "Sensor-konsistenzprüfung" verwendet werden, die detektiert, ob sich die Signale von den Reservoirs im gegenseitigen Einvernehmen ändern. Diese Prüfung vergleicht die prozentuale Änderung gegenüber dem Kalibriersignal für jedes Reservoir und berechnet dann die Differenz der prozentualen Signaländerung zwischen den beiden Reservoirs. Ist diese Differenz größer als ein gewisser Schwellwert, "folgen" die Signale einander nicht, und dieser Datenpunkt kann einer Auslese wie im Schritt B unterzogen werden. Mit dieser Prüfung wird die Konsistenz zwischen den beiden Sensoren überprüft. Eine große Differenz kann auf Rauschen in den Signalen verweisen.

**[0150]** In noch einer weiteren Ausführungsform der Erfindung kann eine "Kalibrierfaktorprüfung" verwendet werden. Diese Prüfung sorgt für die Eindämmung unvernünftiger Fingerpunktionsmessungen oder falscher Eingaben sowie für zusätzliche Gewißheit, daß eine vernünftige Kalibrierneigung erzeugt wurde. Normalerweise gibt es zwei Kalibrierfaktoren, die bei der Kalibrierung berechnet werden: BGAIN und CAL RATIO. Ist BGAIN kleiner oder gleich einem vorbestimmten Schwellwert oder ist CAL RATIO größer oder gleich einem vorbestimmten Schwellwert, so wird ein Kalibrierfehler angezeigt. Dem Benutzer kann ein solcher Fehler dargestellt werden, z. B. kann ein Kalibrierfenster auf der Überwachungsanzeige erscheinen. Ein solcher Fehler weist die Benutzer darauf hin, daß der Benutzer die Kalibrierung erneut durchführen muß. Für die Kalibrierfaktorprüfung kann CAL RATIO wie folgt berechnet werden:

$$CALRATIO = \left[ \frac{BG_{cal}}{E_{cal} + OS} \right]$$

wobei ( $BG_{cal}$ ) der wahre Blutzuckerwert am Kalibrierpunkt ist; ( $E_{cal}$ ) das Analytsignal bei Kalibrierung ist; und (OS) der konstante Versatzterm ist, der einem von null abweichenden Signal bei einer geschätzten Blutzuckerkonzentration von null Rechnung trägt.

#### Schritt E: Zeitvorhersagemessungen

**[0151]** Der korrigierte Analytwert, den man mit den o. g. Techniken erhält, kann dazu dienen, künftige (z. B. zeitlich vorhergesagte) oder vergangene (z. B. kalibrierte) Zielanalytkonzentrationen im biologischen System vorherzusagen. In einer Ausführungsform wird eine Reihe von Analytwerten durch Durchführung einer beliebigen Kombination der o. g. Schritte A, B, C und/oder D auf iterative Weise erhalten. Danach dienen diese Messungen zur Vorhersage ungemessener Analytwerte zu unterschiedlichen Zeitpunkten in der Zukunft oder Vergangenheit.

**[0152]** Insbesondere wird das zuvor beschriebene iontophoretische Probenahmeverfahren durchgeführt, um drei oder mehr Messungen des Zielanalyten zu erhalten. Mittels dieser Messungen kann eine zusätzliche Messung berechnet werden. Vorzugsweise wird die zusätzliche Messung als Reihenfunktion berechnet.

**[0153]** Im Kontext der Blutzuckerüberwachung wurde festgestellt, daß sich der Ist-(Echtzeit-)Glucosewert in einem Subjekt vom gemessenen Glucosewert unterscheidet, der mittels einer Probenahmeverrichtung erhalten wird, die Glucose aus dem Subjekt mit Hilfe von Iontophorese extrahiert. Teilweise ist die Differenz Folge einer Verzögerungszeit zwischen der Entnahme des Glucoseanalyten und dem Erhalten einer Messung aus der entnommenen Glucose. Diese Verzögerungszeit kann in Abhängigkeit von solchen Faktoren wie dem speziellen Subjekt, das die Vorrichtung verwendet, der speziellen Hautfläche, aus der Glucose entnommen wird, der Art des verwendeten Auffangreservoirs und der angelegten Strommenge variieren. Um diese inhärente Verzögerungszeit zu kompensieren, kann das Verfahren der Erfindung aus vorherigen Messungen gewonnene Daten und eine mathematische Funktion nutzen, um vorherzusagen, wie groß eine künftige Analytkonzentration sein wird. In diesem Fall kann der vorhergesagte künftige Wert als "Echtzeitwert" des Analytwerts verwen-

det werden.

**[0154]** In einer weiteren Ausführungsform können mathematische Verfahren zum Einsatz kommen, um vergangene Messungen vorherzusagen, z. B. im Kontext der Durchführung einer Kalibrierung. Insbesondere können Messungen, die mit der zuvor beschriebenen transdermalen Probenahmeverrichtung erhalten wurden, anhand einer oder mehrerer Bezugsmessungen kalibriert werden, die durch herkömmliche (Blutentnahme-) Verfahren erhalten wurden. In solchen Kalibrierverfahren werden Ist-Blutzuckerwerte unter Verwendung herkömmlicher analytischer Verfahren (z. B. kolorimetrischer, elektrochemischer, spektrophotometrischer o. ä.) bestimmt, um eine entnommene Blutprobe zu analysieren. Diese Istmessungen werden dann mit entsprechenden Messungen verglichen, die man mit der transdermalen Probenahmeverrichtung erhält, wonach ein Umwandlungsfaktor bestimmt wird. In normalen Betriebsabläufen wird die transdermale Probenahmeverrichtung allgemein zuerst mit dem biologischen System beim Aufwachen in Kontakt gebracht (auf der Hautoberfläche eines Subjekts plaziert). Nach dem Anbringen der Vorrichtung an Ort und Stelle ist bevorzugt, eine gewisse Zeit zu warten, damit die Vorrichtung normale Betriebsparameter erreichen kann, und nach dieser Zeit kann die Vorrichtung kalibriert werden. Wird aber eine Blutprobe zu der Zeit entnommen, zu der die Vorrichtung zuerst angelegt wird (was normalerweise am zweckmäßigsten wäre), liegt möglicherweise kein entsprechendes Signal vom transdermalen Probenahmesystem vor, das mit dem Bezugswert verglichen werden kann, der aus der entnommenen Blutprobe erhalten wurde. Überwinden lässt sich dieses Problem mit Hilfe von Vorhersageverfahren, die es ermöglichen, einen herkömmlichen Blutzuckertest (über eine Blutprobenentnahme) durchzuführen, wenn die Vorrichtung erstmals angelegt wird, und dann die Vorrichtung anhand der Ergebnisse des herkömmlichen Glucosetests zu einer späteren Zeit zu kalibrieren.

**[0155]** Eine Anzahl mathematischer Verfahren zur Vorhersage künftiger oder vergangener Messungen kann in der Praxis der Erfindung zum Einsatz kommen. Zum Beispiel können lineare oder nichtlineare Regressionsanalysen, Zeitreihenanalysen oder neuronale Netze verwendet werden, um solche Messungen vorherzusagen. Allerdings ist bevorzugt, hierbei eine neue Kombination aus exponentieller Glättung und einer Taylorschen Reihenanalyse zu verwenden, um die künftige oder vergangene Messung vorherzusagen.

**[0156]** Mit den o. g. Techniken lässt sich eine Anzahl anderer physiologischer Variablen vorhersagen. Zum Beispiel können diese Vorhersageverfahren verwendet werden, zeitliche Vorhersagen für solche physiologischen Variablen zu treffen, die nicht in Echtzeit gemessen werden können oder die häufige Schwankungen ihrer Daten aufzeigen. Zu Beispielen für physiologische Funktionen und die Variablen, die sie charakterisieren, zählen u. a. Hirndurchblutung (bei der Behandlung von Schlaganfallpatienten), die mit der Blutviskosität und der Konzentration von Plasmaproteinen und Gerinnungsfaktoren im Blutstrom in Beziehung steht (Hachinski, V. und Norris, J. W., "The Acute Stroke", Philadelphia, FA Davis, 1985); Lungenfunktion (bei Asthmapatienten) in der Messung durch Lungenvolumina in unterschiedlichen Atemphasen (Thurlbeck, W. M. (1990) Clin. Chest Med. 11: 389); und Herzaktivität (bei rezidivierendem Herzstillstand) in der Messung durch elektrische Aktivität des Herzens (Marriott, HJL, "Practical Electrocardiography", B. Ausgabe, Baltimore, Williams & Wilkins, 1983). Zu anderen Beispielen für vorhersagbare physiologische Variablen gehören Nierendialyse, bei der Blutkonzentrationen von Harnstoff und Blutgasen verfolgt werden (Warnock, D. G. (1988) Kidney Int. 34: 278); und Anästhesiebehandlung, bei der verschiedene Parameter (z. B. Herzfrequenz, Blutdruck, Blutkonzentration des Anästhetikums) überwacht werden, um zu bestimmen, wann das Anästhetikum nicht mehr wirkt (Vender, J. S. und Gilbert, H. C., "Monitoring the Anesthetized Patient", in Clinical Anesthesia, 3. Ausgabe, von Barash et al., Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1996).

#### Schritt F: Steuerung eines physiologischen Effekts

**[0157]** Der mit den o. g. Techniken erhaltene Analytwert kann auch dazu dienen, einen Aspekt des biologischen Systems zu steuern, z. B. einen physiologischen Effekt. In einer Ausführungsform kann ein gemäß der vorstehenden Beschreibung erhaltener Analytwert zur Bestimmung verwendet werden, wann und in welcher Höhe ein Bestandteil dem biologischen System zugegeben werden sollte, um die Konzentration des Zielanalyten zu steuern.

**[0158]** Insbesondere ermöglicht im Kontext der Blutzuckerüberwachung der Gebrauch von Vorhersagetechniken (Schritt E oben) genaue Vorhersagen von Echtzeit- oder künftigen Blutzuckerwerten. Von besonderem Wert ist dies beim Vorhersagen hypoglykämischer Anfälle, die zu Diabetesschock oder sogar -koma führen können. Mit einer Folge von Messungen, die von der wiederholt arbeitenden iontophoretischen Probenahmeverrichtung erhalten werden, und der Fähigkeit zur Vorhersage künftiger Werte kann ein Subjekt Blutzuckerschwankungen oder -trends detektieren, die auf hypoglykämische oder hyperglykämische Anfälle verweisen, bevor sie einen kritischen Wert erreichen, und diese durch körperliche Bewegung, Diät oder Insulinverabreichung

chung kompensieren.

**[0159]** Eine Anwendung der Erfindung zur Rückkopplungssteuerung beinhaltet die Verwendung einer Funktion zur Vorhersage von Echtzeit-Blutzuckerwerten oder Meßwerten von Blutzuckerwerten zu einer unterschiedlichen Zeit und deren anschließenden Gebrauch zur Steuerung einer Pumpe zur Insulinabgabe, um Hyperglykämie zu behandeln.

#### Beispiel

**[0160]** Das folgende Beispiel soll dem Fachmann eine vollständige Offenbarung und Beschreibung geben, wie die Vorrichtungen, Verfahren und Formeln der Erfindung herzustellen und zu verwenden sind, und soll den Schutzzumfang der Erfindung nicht einschränken. Versucht wurde, die Genauigkeit im Hinblick auf Zahlenangaben (z. B. Mengen, Temperatur usw.) zu gewährleisten, wobei aber gewisse experimentelle Fehler und Abweichungen berücksichtigt werden sollten. Sofern nicht anders angegeben, sind Teile Gewichtsteile, das Molekulargewicht ist das mittlere Molekulargewicht, die Temperatur ist in Grad Celsius angeführt, und der Druck ist der atmosphärische Druck oder nahe diesem.

#### Beispiel 1

##### Signalverarbeitung zur Blutzuckermessung

**[0161]** Zur Bewertung der Signalverarbeitungsverfahren der Erfindung wurde eine iontophoretische Probenahmeverrichtung verwendet, um eine Folge von 525 Blutzuckerproben einer experimentellen Population menschlicher Subjekte zu entnehmen, und nicht verarbeitete Meßwerte wurden mit Meßwerten verglichen, die mit Hilfe des Datenauslese- und -korrekturalgorithmus der Erfindung erhalten wurden.

**[0162]** Insbesondere erfolgte die iontophoretische Probenahme an Subjekten unter Verwendung eines iontophoretischen Probenahmesystems GlucoWatch™ (Cygnus, Inc., Redwood City, CA). Diese transdermale Probenahmeverrichtung, die wie eine Armbanduhr zu tragen ist, verwendet Iontophorese (Elektroosmose), um Glucoseanalyt in ein unter der Uhr getragenes Auffangkissen zu extrahieren. Im Probenahmesystem GlucoWatch™ aufgefangene Glucose löst eine elektrochemische Reaktion mit einem Reagens im Kissen aus, was zu einem Strom führt, der erfaßt, gemessen und in eine Blutzuckerkonzentration umgewandelt wird. Messungen werden auf wiederholter Grundlage durchgeführt, wobei die kombinierte Extraktion und Erfassung (Meßzyklen) auf 30 Minuten eingestellt war. Die Iontophorese erfolgte mit Hilfe zweier Auffangkissen, die mit iontophoretischen Ag/AgCl-Elektroden in Kontakt gebracht waren, einer iontophoretischen Stromdichte von 0,3 mA/cm<sup>2</sup> und Umschaltung der elektrischen Polarität der Elektroden in der Mitte des 30-minütigen Meßzyklus. Die Erfassung wurde mit Biosensorelektroden auf Basis von Platin durchgeführt, die mit den Auffangkissen in Kontakt gebracht waren. Eine Beschreibung des GlucoWatch™-Probenahmesystems findet sich in einer Veröffentlichung von Conn, T. E. (15. Januar 1997) "Evaluation of a Non-Invasive Glucose Monitoring System for People with Diabetes", vorgelegt bei der Tagung des Institute of Electrical and Electronics Engineers (IEEE) mit dem Titel "Engineering in Medicine & Biology", Stanford, CA.

**[0163]** Gleichzeitig mit dem Erhalten der berechneten Blutzuckerwerte (vom Probenahmesystem GlucoWatch™) wurden Blutproben (Fingerpunktionen) gewonnen und zur Verwendung als Bezugsmessungen analysiert. Als Ergebnis erhielt man 525 Sätze von Meßpaaren (Bezugs- und berechnete Messungen). Danach wurde ein Vergleich zwischen den Bezugsmessungen und den berechneten Messungen abgestellt (entweder Rohwerte oder nach Signalverarbeitung unter Verwendung der Verfahren der Erfindung). Zwei unterschiedliche Sätze von Datenausleseabläufen kamen wie folgt zum Einsatz: (a) maximale zeitliche Temperaturänderung ( $d(\text{temp})/d(\text{time})$ ), Perspirationsschwellwert und eine Schwellwertabweichung von der Monotonie (dieser Satz von Temperaturauslesen ist als (+) in der nachfolgenden Tabelle 1 angegeben); oder (b) maximale zeitliche Temperaturänderung ( $d(\text{temp})/d(\text{time})$ ), Perspirationsschwellwert, eine Schwellwertabweichung von der Monotonie sowie eine zeitliche Schwellwert-Basislinien-Hintergrundänderung (dieser Satz von Temperaturauslesen ist als (++) in der nachfolgenden Tabelle 1 angegeben). Der verwendete Korrekturalgorithmus war wie folgt:

$$EG_t = b_{\text{gain}}[E_t(1 + \epsilon_t) + OS] + \alpha_t t - \rho$$

wobei:

$$b_{\text{gain}} = \frac{BG_{\text{cal}} + \rho - \alpha_{\text{cal}} t}{E_{\text{cal}}(1 + \epsilon_i t_{\text{cal}}) + OS}$$

und ( $t_{\text{cal}}$ ) der Kalibrierpunkt ist; ( $EG_t$ ) die geschätzte Blutzuckerkonzentration zur Zeit  $t$  ist; ( $E_t$ ) das Analytsignal zur Zeit  $t$  ist; ( $OS$ ) der konstante Versatzterm ist, der einem von null abweichenden Signal bei einer geschätzten Blutzuckerkonzentration von null Rechnung trägt (wie zuvor beschrieben); ( $\epsilon$ ) ein Verstärkungsterm für den zeitabhängigen Signlrückgang ist und mehrere Zeitsegmente haben kann (z. B.  $i = 1, 2$  oder  $3$ ); ( $\alpha$ ) ein Korrekturterm für einen linearen zeitabhängigen Signlrückgang in den Zeitsegmenten ist und mehrere Zeitsegmente haben kann (z. B.  $i = 1, 2$  oder  $3$ ); ( $t$ ) die abgelaufene Zeit ist; und ( $\rho$ ) der Kalibrierversatz (in mg/dl) ist.

**[0164]** Im Vergleich diente eine Fehlergitteranalyse (Clarke et al. (1987) Diabetes Care 10: 622–628) zur Bewertung der Wirksamkeit der Vorrichtung, wobei berechnete Messungen als Funktion der entsprechenden Bezugsmessungen aufgetragen wurden. Eine wirksame Blutzucker-Überwachungsvorrichtung sollte mehr als etwa 85 bis 90% der Daten in den Bereichen A und B der Fehlergitteranalyse haben, wobei ein Großteil der Daten im Bereich A liegt (Clarke et al., oben). Die Ergebnisse der Fehlergitteranalyse sind nachstehend in der Tabelle 1 als (A + B%) dargestellt. Wie deutlich ist, erfüllte die Kombination aus Datenausleseverfahren und dem Korrekturalgorithmus der Erfindung dieses Wirksamkeitskriterium.

**[0165]** Ein weiteres Maß für die Vorrichtungsgenauigkeit ist der mittlere absolute prozentuale Fehler (MPE(%)), der anhand des mittleren prozentualen Einzelfehlers (PE) bestimmt wird, der durch die folgende Funktion gegeben ist:

$$PE = \frac{EG_t - BG_t}{BG_t}$$

wobei  $BG_t$  die Bezugsglucosemessung ist und  $EG_t$  die berechnete Glucosemessung ist. Wirksame Messungen sollten einen MPE(%) -Wert von höchstens etwa 25% haben. Die Ergebnisse für den MPE(%) -Wert sind ebenfalls in Tabelle 1 dargestellt. Wie deutlich wird, erfüllte die Kombination aus Datenausleseverfahren und dem Korrekturalgorithmus der Erfindung dieses Wirksamkeitskriterium.

**[0166]** Bewertet wurde auch die Korrelation zwischen berechneten und gemessenen Blutzuckerwerten. In der nachfolgenden Tabelle 1 sind auch die Korrelationskoeffizientenwerte (R) angegeben. Wirksame Messungen sollten R-Werte größer als etwa 0,85 haben. Wie hervorgeht, sorgt die Kombination aus Datenausleseverfahren und dem Korrekturalgorithmus der Erfindung für erhöhte Korrelation zwischen Ist- und Meßwerten.

Tabelle 1 Insgesamt 525 Datenpaare						
Algorith- mus	Auslese	Punkt- anzahl	MPE (%)	A+B (%)	Sonstige (%)	R
0	0	525	54	73	27	0,54
+	+	467	24	90	10	0,87
+	++	308	20	91	9	0,90

### Patentansprüche

1. Überwachungssystem zum wiederholten oder kontinuierlichen Messen eines in einem biologischen System vorhandenen Analyten, wobei das System aufweist:

(a) eine Mikroprozessoreinrichtung (36), die

(i) ein Rohsignal, das aus dem Analyt erhalten wird, der aus dem biologischen System extrahiert ist, einem Umwandlungsschritt unterzieht, um das Rohsignal in eine Anfangssignalausgabe umzuwandeln, die die Menge des aus dem biologischen System extrahierten Analyten anzeigt, und

(ii) einen Kalibrierschritt durchführt, der die Anfangssignalausgabe mit einem Meßwert als Anzeige der Konzentration des Analyten korreliert, die im biologischen System zur Zeit der Extraktion vorliegt, wobei im Kalibrierschritt die Anfangssignalausgabe in einen analytspezifischen Wert bekannter Einheiten umgewandelt wird, um eine Interpretation der Anfangssignalausgabe zu liefern, wobei die Interpretation eine mathematische Transformation verwendet, um die Beziehung zwischen der Anfangssignalausgabe und einem entsprechenden analytspezifischen Wert zu modellieren; und

(b) eine Sensoreinrichtung (16, 18, 20) in Arbeitskontakt mit dem aus dem biologischen System extrahierten

Analyt, wobei die Sensoreinrichtung (**16**, **18**, **20**) ein Rohsignal aus dem extrahierten Analyt erhält und das Rohsignal spezifisch auf den Analyt bezogen ist.

2. Überwachungssystem nach Anspruch 1, ferner mit einer Probenahmeeinrichtung (**8**, **10**, **12**, **14**) zum wiederholten oder kontinuierlichen Extrahieren des Analyten aus dem biologischen System, wobei die Probenahmeeinrichtung (**8**, **10**, **12**, **14**) zum Extrahieren des Analyten durch eine Haut- oder Schleimhautoberfläche des biologischen Systems geeignet ist.

3. Überwachungssystem nach Anspruch 1 oder 2, wobei der Analyt Glucose ist.

4. Überwachungssystem nach einem der vorstehenden Ansprüche, ferner mit einer Temperatursensoreinrichtung und einer Hautleitfähigkeits-Sensoreinrichtung zum Überwachen der Temperatur und Hautleitfähigkeit im Überwachungssystem oder biologischen System.

5. Überwachungssystem nach einem der vorstehenden Ansprüche, wobei die Mikroprozessoreinrichtung (**36**) so programmiert ist, daß sie die Durchführung des Umwandlungsschritts und den Kalibrierschritts zu einer festgelegten Zeit beginnt.

6. Mikroprozessor (**36**) für ein Überwachungssystem, der so konfiguriert ist, daß er einen in einem biologischen System vorhandenen Analyt wiederholt mißt, wobei der Mikroprozessor (**36**) so konfiguriert ist, daß er (a) ein Rohsignal, das aus dem Analyt erhalten wird, der aus dem biologischen System extrahiert ist, einem Umwandlungsschritt unterzieht, um das Rohsignal in eine Anfangssignalausgabe umzuwandeln, die die Menge des aus dem biologischen System extrahierten Analyten anzeigt; und (b) einen Kalibrierschritt durchführt, der die im Schritt (a) erhaltene Anfangssignalausgabe in einen Meßwert als Anzeige der Analytkonzentration umwandelt, die im biologischen System zur Zeit der Extraktion vorliegt, wobei im Kalibrierschritt die Anfangssignalausgabe in einen analytspezifischen Wert bekannter Einheiten umgewandelt wird, um eine Interpretation der Anfangssignalausgabe zu liefern, wobei die Interpretation eine mathematische Transformation verwendet, um die Beziehung zwischen der Anfangssignalausgabe und einem entsprechenden analytspezifischen Wert zu modellieren.

7. Mikroprozessor (**36**) nach Anspruch 6, wobei der Analyt Glucose ist.

8. Mikroprozessor (**36**) nach Anspruch 6, wobei das Rohsignal einer Datenauslese unterzogen wird, die schlechte oder fehlerhafte Signale auf der Grundlage eines detektierten Parameters als Anzeige eines schlechten oder fehlerhaften Signals ungültig macht oder korrigiert.

9. Mikroprozessor (**36**) nach Anspruch 8, wobei die Datenauslese eine Menge von Auswahlkriterien auf das Rohsignal anwendet, wobei jedes Auswahlkriterium auf einem unterschiedlichen detektierten Parameter als Anzeige eines schlechten oder fehlerhaften Signals beruht.

10. Mikroprozessor (**36**) nach Anspruch 8, wobei die Datenauslese das Überwachen zeitlicher Temperaturänderungen während einer Meßperiode beinhaltet und ein maximaler zeitlicher Temperaturänderungs- $(d(\text{Temp})/d(\text{Zeit}))$ -Wert verwendet wird, um Messungen ungültig zu machen oder zu korrigieren, die während einer Meßperiode erfolgen, in der der maximale  $(d(\text{Temp})/d(\text{Zeit}))$ -Wert überschritten wurde.

11. Mikroprozessor (**36**) nach Anspruch 8, wobei die Datenauslese das Überwachen von Perspirationswerten im biologischen System zu ausgewählten Zeitpunkten beinhaltet und ein maximaler Perspirationsschwellwert verwendet wird, um Messungen ungültig zu machen oder zu korrigieren, die während einer Meßperiode erfolgen, in der der maximale Perspirationsschwellwert überschritten wurde.

12. Mikroprozessor (**36**) nach Anspruch 6, wobei das Rohsignal einer Datenauslese unterzogen wird, die das Überwachen einer iontophoretischen Spannung während einer Meßperiode beinhaltet und einen maximalen iontophoretischen Spannungswert verwendet, um Messungen ungültig zu machen oder zu korrigieren, die während einer Meßperiode erfolgen, in der der maximale Spannungswert überschritten wurde.

13. Mikroprozessor (**36**) nach Anspruch 6, wobei der Umwandlungsschritt ein Basislinien-Hintergrundsubtraktionsverfahren beinhaltet, um Hintergrundrauschen aus dem Rohsignal zu entfernen.

14. Mikroprozessor (**36**) nach Anspruch 13, wobei das Basislinien-Hintergrundsubtraktionsverfahren einen temperaturkorrigierten Basislinienwert verwendet.

15. Mikroprozessor (36) nach Anspruch 13, wobei das Basislinien-Hintergrundsubtraktionsverfahren einen hautleitfähigkeitskorrigierten Basislinienwert verwendet.

16. Mikroprozessor (36) nach Anspruch 6, wobei der Umwandlungsschritt die Anfangssignalausgabe über eine Sensorzeitperiode integriert.

17. Mikroprozessor (36) nach Anspruch 6, wobei der Umwandlungsschritt eine mathematische Transformation verwendet, um die Rohsignale einzeln zu glätten.

18. Mikroprozessor (36) nach Anspruch 6, wobei der Kalibrierschritt eine Einpunktkalibrierung anhand eines Kalibrierbezugswerts beinhaltet.

19. Mikroprozessor (36) nach Anspruch 6, wobei der Kalibrierschritt die Verwendung eines neuronalen Netzwerkalgorithmus beinhaltet, der die Anfangssignalausgabe mit einem Meßwert als Anzeige der Analytkonzentration korreliert, die im biologischen System zur Zeit der Extraktion vorliegt.

20. Mikroprozessor (36) nach Anspruch 6, wobei das Erhalten des Rohsignals so programmiert ist, daß es zu einer bezeichneten Zeit beginnt.

21. Mikroprozessor (36) nach Anspruch 20, wobei die bezeichnete Zeit dem Kalibrierschritt vorausgeht.

22. Mikroprozessor (36) nach Anspruch 6, wobei der Kalibrierschritt die Verwendung einer linearen Korrelation beinhaltet, um die Anfangssignalausgabe mit einem Meßwert als Anzeige der Analytkonzentration zu korrelieren, die im biologischen System zur Zeit der Extraktion vorliegt.

23. Mikroprozessor (36) nach Anspruch 6, wobei der Kalibrierschritt ferner das Kompensieren von zeitabhängigem Verhalten zwischen Signalmessungen beinhaltet.

24. Mikroprozessor (36) nach Anspruch 23, wobei das zeitabhängige Verhalten Signlrückgang zwischen den Messungen aufweist.

25. Mikroprozessor (36) nach Anspruch 23, wobei das Kompensieren unter Verwendung der folgenden Funktion durchgeführt wird:

$$EG_t = b_{\text{gain}}[E_t(1 + \varepsilon_i t) + OS] + \alpha_i t - \rho$$

wobei:

$$b_{\text{gain}} = \frac{BG_{\text{cal}} + \rho - \alpha_{\text{cal}} t}{E_{\text{cal}}(1 + \varepsilon_i t_{\text{cal}}) + OS}$$

und ( $t_{\text{cal}}$ ) der Kalibrierpunkt ist; ( $EG_t$ ) die geschätzte Blutzuckerkonzentration zur Zeit  $t$  ist; ( $E_t$ ) das Analytsignal zur Zeit  $t$  ist; ( $OS$ ) der konstante Versatzterm ist, der einem von null abweichenden Signal bei einer geschätzten Blutzuckerkonzentration von null Rechnung trägt; ( $\varepsilon$ ) ein Verstärkungsterm für den zeitabhängigen Signlrückgang ist und mehrere Zeitsegmente haben kann; ( $i$ ) ein Zeitsegment ist; ( $\alpha$ ) ein Korrekturterm für einen linearen zeitabhängigen Signlrückgang in den Zeitsegmenten ist und mehrere Zeitsegmente haben kann; ( $t$ ) die abgelaufene Zeit ist, und ( $\rho$ ) der Kalibrierversatz ist.

26. Mikroprozessor (36) nach Anspruch 23, wobei das Kompensieren unter Verwendung der folgenden Funktion durchgeführt wird:

$$EG_t = \left( \left[ \frac{BG_{\text{cal}} - \alpha_{\text{cal}}}{E_{\text{cal}} + OS} - \gamma_{\text{cal}} \right] + \gamma \right) * (E_t + OS) + \alpha t$$

wobei:

$$BGAIN = \left[ \frac{BG_{\text{cal}} - \alpha_{\text{cal}}}{E_{\text{cal}} + OS} - \gamma_{\text{cal}} \right]$$

wobei:  $BG_{\text{cal}}$  der wahre Blutzuckerwert am Kalibrierpunkt ist;  $E_{\text{cal}}$  das Analytsignal bei der Kalibrierung ist; ( $t_{\text{cal}}$ )



die abgelaufene Zeit des Kalibrierpunkts ist; ( $EG_t$ ) die geschätzte Blutzuckerkonzentration zur Zeit  $t$  ist; ( $E_t$ ) das Analytsignal zur Zeit  $t$  ist; ( $OS$ ) der konstante Versatzterm ist, der einem von null abweichenden Signal bei einer geschätzten Blutzuckerkonzentration von null Rechnung trägt; ( $\gamma$ ) ein zeitabhängiger Korrekturterm für Signalarückgang ist; ( $\alpha$ ) ein zeitabhängiger Korrekturterm für Signalarückgang ist; und ( $t$ ) die abgelaufene Zeit ist.

27. Mikroprozessor (36) nach Anspruch 26, wobei eine Zeitsegmentierung wie folgt durchgeführt wird:

$$BGAIN_1 = \left[ \frac{BG_{cal} - \alpha_1 t_{cal}}{E_{cal} + OS} - \gamma_1 t_{cal} \right]$$

wenn  $t < t_{12}$

$$BGAIN_2 = \left[ \frac{BG_{cal} - \alpha_1 t_{12} - \alpha_2 (t_{cal} - t_{12})}{E_{cal} + OS} - \gamma_1 t_{12} - \gamma_2 (t_{cal} - t_{12}) \right]$$

wenn  $t_{12} < t_{cal} < t_{23}$

$$BGAIN_3 = \left[ \frac{BG_{cal} - \alpha_1 t_{12} - \alpha_2 (t_{cal} - t_{12}) - \alpha_3 (t_{cal} - t_{23})}{E_{cal} + OS} - \gamma_1 t_{12} - \gamma_2 (t_{cal} - t_{12}) - \gamma_3 (t_{cal} - t_{23}) \right]$$

wenn  $t_{23} < t_{cal}$

$$EG_t = (BGAIN_1 + \gamma_1 t) * (E_t + OS) + \alpha_1 t$$

wenn  $t < t_{12}$

$$EG_t = (BGAIN_2 + \gamma_1 t_{12} + \gamma_2 (t - t_{12})) * (E_t + OS) + \alpha_1 t_{12} + \alpha_2 (t - t_{12})$$

wenn  $t_{12} < t < t_{23}$

$$EG_t = (BGAIN_3 + \gamma_1 t_{12} + \gamma_2 (t_{23} - t_{12}) + \gamma_3 (t - t_{23})) * (E_t + OS) + \alpha_1 t_{12} + \alpha_2 (t_{23} - t_{12}) + \alpha_3 (t - t_{23})$$

wenn  $t_{23} < t$

wobei:  $EG_t$  der berechnete Blutzuckerwert zur Meßzeit ist;  $BG_{cal}$  der wahre Blutzuckerwert am Kalibrierpunkt ist,  $t$  die abgelaufene Zeit ist;  $t_{cal}$  die abgelaufene Zeit am Kalibrierpunkt ist;  $OS$  der Versatzparameter ist; und  $\alpha_i$  und  $\gamma_i$  zeitabhängige Korrekturterme sind, um einem zurückgehenden Signal Rechnung zu tragen, wobei  $i = 1, 2$  oder  $3$  ist.

28. Mikroprozessor (36) nach Anspruch 6, wobei der Umwandlungsschritt ferner das Verwenden einer Temperaturkorrekturfunktion beinhaltet, um Änderungen des biologischen Systems und/oder Änderungen der Sensorvorrichtung zu korrigieren.

29. Mikroprozessor (36) nach Anspruch 28, wobei die Änderungen des biologischen Systems eine Temperaturänderung aufweisen.

30. Mikroprozessor (36) nach Anspruch 28, wobei der Umwandlungsschritt das Korrigieren von Temperaturänderungen beinhaltet, die zwischen einer Hintergrundsignalmessung in der Sensorvorrichtung und der Messung eines Rohsignals sowie während der Messung des Rohsignals auftreten.

31. Mikroprozessor (36) nach Anspruch 30, wobei die Temperaturkorrektur eine Arrhenius-Korrekturfunktion verwendet.

32. Mikroprozessor (36) nach Anspruch 30, wobei die Temperaturkorrektur eine mittlere Integraltemperaturkorrekturfunktion verwendet, die aus einem Meßzyklus erhalten wird, um die Temperatur zu aufeinanderfolgenden Zeitpunkten zu korrigieren.

33. Mikroprozessor (36) nach Anspruch 28, wobei der Umwandlungsschritt das Korrigieren von Tempera-

turddifferenzen zwischen mehreren erhaltenen Rohsignalen beinhaltet.

Es folgen 3 Blatt Zeichnungen

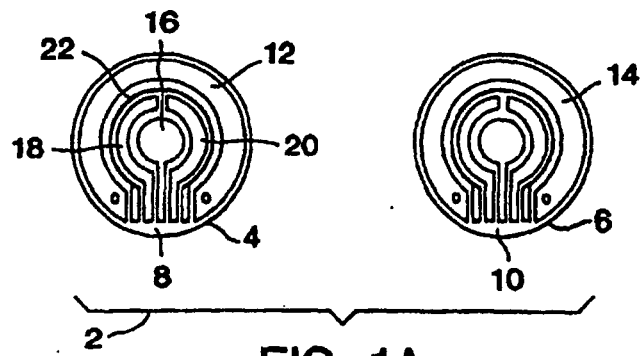


FIG. 1A

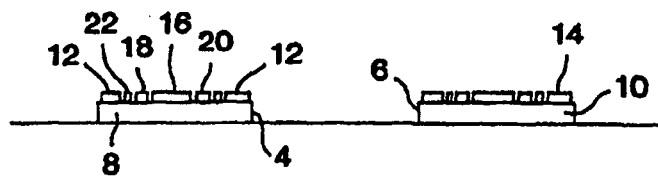


FIG. 1B

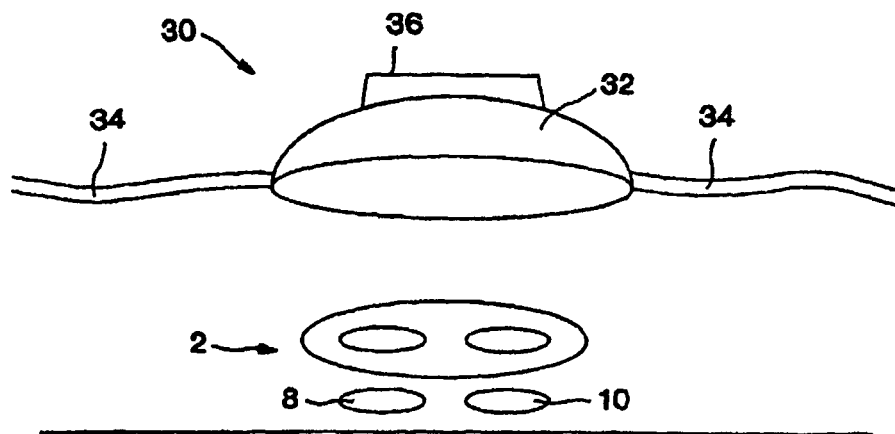


FIG. 2

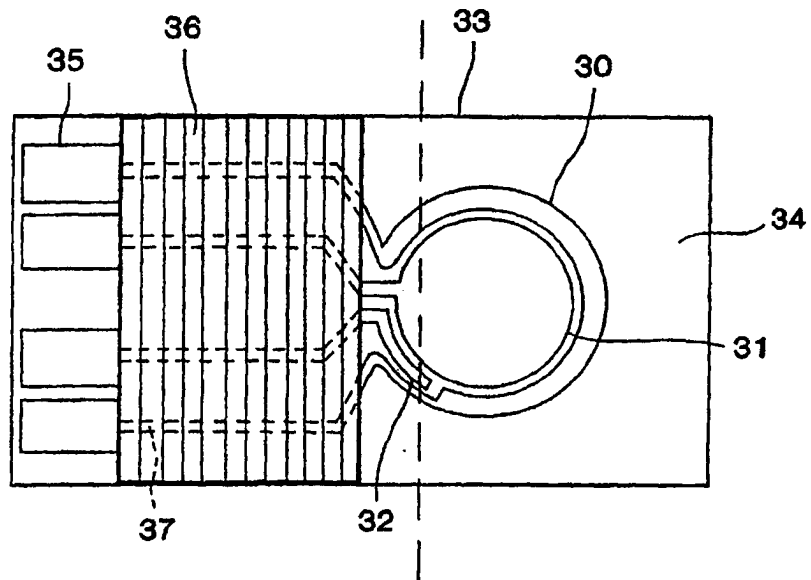


FIG. 3

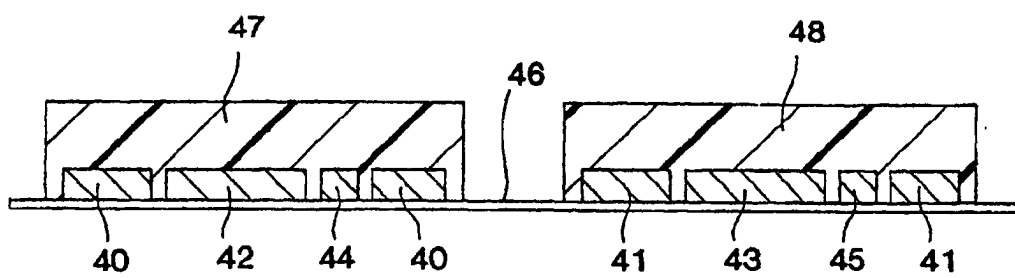


FIG. 4

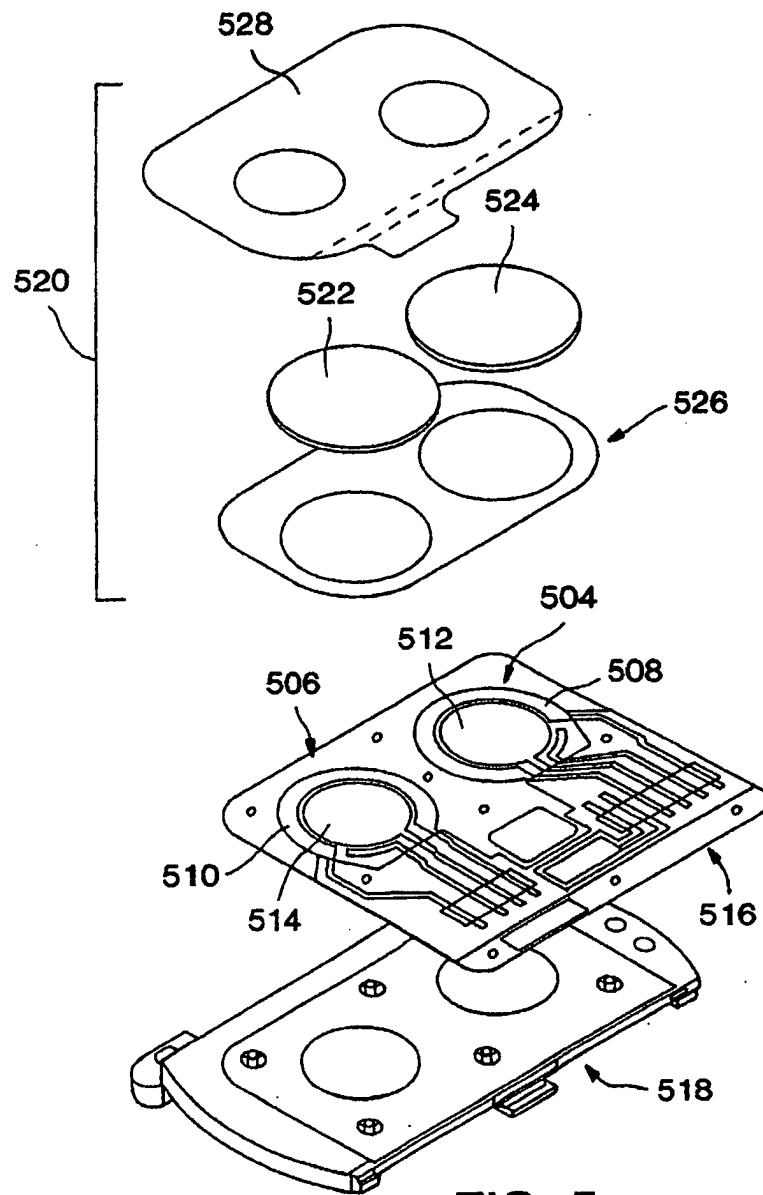


FIG. 5