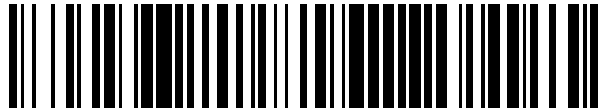


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 909 227**

51 Int. Cl.:

A61B 5/145 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.07.2005 E 20174073 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.12.2021 EP 3718478**

54 Título: **Sensor de analito transcutáneo**

30 Prioridad:

13.07.2004 US 58778704 P
13.07.2004 US 58780004 P
30.09.2004 US 61468304 P
30.09.2004 US 61476404 P
10.03.2005 US 7771405
10.03.2005 US 7776505
10.03.2005 US 7771305
10.03.2005 US 7773905
10.03.2005 US 7788305
10.03.2005 US 7764305
10.03.2005 US 7774005
10.03.2005 US 7823205
10.03.2005 US 7823005
10.03.2005 US 7775905
10.03.2005 US 7771505
10.03.2005 US 7776305
10.03.2005 US 7769305
10.03.2005 US 7807205
21.06.2005 US 15822705
21.06.2005 US 15774605
21.06.2005 US 15736505

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
05.05.2022

73 Titular/es:

DEXCOM, INC. (100.0%)
6340 Sequence Drive
San Diego, CA 92121, US

72 Inventor/es:

BRISTER, MARK;
KLINE, DANIEL S.;
MASTERSON, STEVE y
SAINT, SEAN T.

74 Agente/Representante:

BERTRÁN VALLS, Silvia

ES 2 909 227 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Sensor de analito transcutáneo

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere en general a sistemas y métodos para medir un analito en un huésped. Más particularmente, la presente invención se refiere a sistemas y métodos para la medición transcutánea de glucosa en un huésped.

10

Antecedentes de la invención

La diabetes mellitus es un trastorno en el que el páncreas no puede producir suficiente insulina (tipo I o insulinodependiente) y/o en el que la insulina no es eficaz (tipo 2 o insulinoindependiente). En el estado diabético, la víctima experimenta un alto nivel de glucemia, lo que puede provocar una serie de trastornos fisiológicos asociados con el deterioro de vasos sanguíneos pequeños, por ejemplo, insuficiencia renal, úlceras en la piel o hemorragia en el cuerpo vítreo del ojo. Una reacción hipoglucémica (bajo nivel de glucemia) puede estar inducida por una sobredosis involuntaria de insulina, o después de una dosis normal de insulina o un agente hipoglucemiante acompañada de ejercicio fuera de lo común o ingesta insuficiente de alimentos.

15

20

De manera convencional, una persona con diabetes lleva un glucómetro de automonitorización (SMBG, por sus siglas en inglés), que requiere normalmente métodos incómodos de punción en el dedo. Debido a la falta de comodidad y conveniencia, una persona con diabetes normalmente sólo mide sus niveles de glucosa de dos a cuatro veces al día. Desafortunadamente, tales intervalos de tiempo están tan separados que la persona con diabetes probablemente se entera demasiado tarde de un estado hiperglucémico o hipoglucémico, lo que a veces provoca efectos secundarios peligrosos. No sólo es poco probable que una persona con diabetes tome un valor de SMBG oportuno, también es probable que no sepa si su valor de glucemia está subiendo (más alto) o bajando (más bajo) según el método convencional. Esto inhibe la capacidad de tomar decisiones informadas sobre la terapia con insulina.

25

30 Sumario de la invención

La presente invención se define en las reivindicaciones.

35

Breve descripción de los dibujos

La figura 1 es una vista en perspectiva de un sistema de sensor de analito transcutáneo, que incluye un aplicador, una unidad de montaje y una unidad electrónica.

40

La figura 2 es una vista en perspectiva de una unidad de montaje, que incluye la unidad electrónica en su posición funcional.

La figura 3 es una vista en perspectiva en despiece ordenado de una unidad de montaje, que muestra sus componentes individuales.

45

La figura 4A es una vista en perspectiva en despiece ordenado de un subconjunto de contacto, que muestra sus componentes individuales.

La figura 4B es una vista en perspectiva de una configuración de contacto alternativa.

50

La figura 4C es una vista en perspectiva de otra configuración de contacto alternativa.

La figura 5A es una vista en sección que deja ver el interior expandida de una porción proximal de un sensor.

55

La figura 5B es una vista en sección que deja ver el interior expandida de una porción distal de un sensor.

La figura 5C es una vista en sección transversal a través del sensor de la figura 5B en la línea C-C, que muestra una superficie electroactiva expuesta de un electrodo de trabajo rodeado por un sistema de membrana.

60

La figura 6 es una vista lateral en despiece ordenado de un aplicador, que muestra los componentes que facilitan la inserción del sensor y la posterior retracción de la aguja.

Las figuras 7A a 7D son vistas en sección transversal lateral esquemáticas que ilustran los componentes del aplicador y sus relaciones de actuación conjunta.

65

La figura 8A es una vista en perspectiva de un aplicador y una unidad de montaje en una realización que incluye un mecanismo de cierre de seguridad.

- La figura 8B es una vista lateral de un aplicador enganchado de manera acoplada a una unidad de montaje en una realización, antes de la inserción del sensor.
- 5 La figura 8C es una vista lateral de una unidad de montaje y un aplicador representados en la realización de la figura 8B, después de que se haya empujado el subconjunto de émbolo, extendiendo la aguja y el sensor desde la unidad de montaje.
- 10 La figura 8D es una vista lateral de una unidad de montaje y un aplicador representados en la realización de la figura 8B, después de que se haya retraído el subconjunto de tubo guía, retrayendo la aguja de vuelta al aplicador.
- La figura 8E es una vista en perspectiva de un aplicador, en una realización alternativa, enganchado de manera acoplada a la unidad de montaje después de la inserción del sensor.
- 15 La figura 8F es una vista en perspectiva de la unidad de montaje y el aplicador, tal como se representa en la realización alternativa de la figura 8E, acoplados de manera acoplada mientras la unidad electrónica se inserta de manera deslizante en la unidad de montaje.
- 20 La figura 8G es una vista en perspectiva de la unidad electrónica, tal como se representa en la realización alternativa de la figura 8E, enganchada de manera acoplada a la unidad de montaje después de que se haya liberado el aplicador.
- Las figuras 8H y 8I son vistas desde arriba comparativas del sistema de sensor mostrado en la realización alternativa ilustrada en las figuras 8E a 8G en comparación con las realizaciones ilustradas en las figuras 8B a 8D.
- 25 Las figuras 9A a 9C son vistas laterales de un aplicador y una unidad de montaje, que muestran las etapas de inserción del sensor.
- Las figuras 10A y 10B son vistas en perspectiva y en sección transversal lateral, respectivamente, de un sistema de sensor que muestra la unidad de montaje inmediatamente después de la inserción del sensor y la liberación del aplicador de la unidad de montaje.
- 30 Las figuras 11A y 11B son vistas en perspectiva y en sección transversal lateral, respectivamente, de un sistema de sensor que muestra la unidad de montaje después de hacer pivotar el subconjunto de contacto hasta su posición funcional.
- 35 Las figuras 12A a 12C son vistas en perspectiva y laterales, respectivamente, del sistema de sensor que muestran el sensor, la unidad de montaje y la unidad electrónica en sus posiciones funcionales.
- 40 La figura 13 es un diagrama de bloques que ilustra la electrónica asociada con un sistema de sensor.
- La figura 14 es una vista en perspectiva de un sistema de sensor que se comunica de manera inalámbrica con un receptor.
- 45 La figura 15A es un diagrama de bloques que ilustra una configuración de un dispositivo médico que incluye un sensor de analito continuo, un receptor y un dispositivo externo.
- Las figuras 15B a 15D son ilustraciones de pantallas de cristal líquido del receptor que muestran realizaciones de pantallas de visualización.
- 50 La figura 16A es un diagrama de flujo que ilustra la calibración inicial y la salida de datos de los datos de sensor.
- La figura 16B es un gráfico que ilustra un ejemplo del uso de información previa para la pendiente y la línea base.
- 55 La figura 17 es un diagrama de flujo que ilustra la evaluación de datos de referencia y/o de sensor para la aceptabilidad estadística, clínica y/o fisiológica.
- La figura 18 es un diagrama de flujo que ilustra la evaluación de datos de sensor calibrados para determinar valores aberrantes.
- 60 La figura 19 es un diagrama de flujo que ilustra el autodiagnóstico de los datos de sensor.
- Las figuras 20A y 20B son representaciones gráficas de datos de sensor de glucosa en un humano obtenidos durante aproximadamente tres días.
- 65 La figura 21 es una representación gráfica de datos de sensor de glucosa en un humano obtenidos durante aproximadamente siete días.

Descripción detallada de la realización preferida

La siguiente descripción y los ejemplos ilustran algunas realizaciones a modo de ejemplo de la invención divulgada con detalle. Los expertos en la técnica reconocerán que existen numerosas variaciones y modificaciones de esta invención que están abarcadas por su alcance. Por consiguiente, no debe considerarse que la descripción de un determinado ejemplo de realización limita el alcance de la presente invención.

Definiciones

Para facilitar la comprensión de las realizaciones preferidas, a continuación se definen varios términos.

El término "analito" tal como se usa en el presente documento es un término amplio y se usa en su sentido habitual incluyendo, sin limitación, para referirse a una sustancia o un constituyente químico en un líquido biológico (por ejemplo, sangre, líquido intersticial, líquido cefalorraquídeo, líquido linfático u orina) que pueden analizarse. Los analitos pueden incluir sustancias que se producen de manera natural, sustancias artificiales, metabolitos y/o productos de reacción. En algunas realizaciones, el analito para la medición por las regiones, los dispositivos y métodos de detección es glucosa. Sin embargo, también se contemplan otros analitos incluyendo, pero sin limitarse a, acarboxiprotrombina; acilcarnitina; adenina fosforribosiltransferasa; adenosina desaminasa; albúmina; alfa-fetoproteína; perfiles de aminoácidos (arginina (ciclo de Krebs), histidina/ácido urocánico, homocisteína, fenilalanina/tirosina, triptófano); andrenostendiona; antipirina; enantiómeros de arabinol; arginasa; benzoilecgonina (cocaína); biotinidasa; biopterina; proteína C reactiva; carnitina; carnosinasa; CD4; ceruloplasmina; ácido quenodesoxicólico; cloroquina; colesterol; colinesterasa; ácido 1- β -hidroxicólico conjugado; cortisol; creatina cinasa; isoenzima mm de creatina cinasa; ciclosporina A; d-penicilamina; desetilcloroquina; sulfato de deshidroepiandrosterona; ADN (polimorfismo acetilador, alcohol deshidrogenasa, alfa 1-antitripsina, fibrosis quística, distrofia muscular de Duchenne/Becker, glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, hemoglobina A, hemoglobina S, hemoglobina C, hemoglobina D, hemoglobina E, hemoglobina F, D-Punjab, beta-talasemia, virus de la hepatitis B, CMVH, VIH-1, VLTH-1, neuropatía óptica hereditaria de Leber, MCAD, ARN, PKU, *Plasmodium vivax*, diferenciación sexual, 21-desoxicortisol); desbutilhalofantrina; dihidropteridina reductasa; antitoxina diftérica/tetánica; arginasa eritrocítica; protoporfirina eritrocítica; esterasa D; ácidos grasos/acilglicinas; gonadotropina coriónica humana β libre; porfirina eritrocítica libre; tiroxina libre (FT4); triyodotironina libre (FT3); fumarilacetacetasa; galactosa/gal-1-fosfato; galactosa-1-fosfato uridiltransferasa; gentamicina; glucosa-6-fosfato deshidrogenasa; glutatión; glutatión peroxidasa; ácido glicocólico; hemoglobina glicosilada; halofantrina; variantes de hemoglobina; hexosaminidasa A; anhidrasa carbónica eritrocítica humana I; 17-alfa-hidroxiprogesterona; hipoxantina fosforribosiltransferasa; tripsina inmunorreactiva; lactato; plomo; lipoproteínas ((a), B/A-1, β); lisozima; mefloquina; netilmicina; fenobarbitona; fenitoína; ácido fitánico/pristánico; progesterona; prolactina; prolidasa; purina nucleósido fosforilasa; quinina; triyodotironina inversa (rT3); lipasa pancreática sérica; sisomicina; somatomedina C; anticuerpos específicos (adenovirus, anticuerpo antinuclear, anticuerpo anti-zeta, arbovirus, virus de la enfermedad de Aujeszky, virus del dengue, *Dracunculus medinensis*, *Echinococcus granulosus*, *Entamoeba histolytica*, enterovirus, *Giardia duodenalis*, *Helicobacter pylori*, virus de la hepatitis B, virus del herpes, VIH-1, IgE (enfermedad atópica), virus influenza, *Leishmania donovani*, *Leptospira*, sarampión/paperas/rubéola, *Mycobacterium leprae*, *Mycoplasma pneumoniae*, mioglobina, *Onchocerca volvulus*, virus parainfluenza, *Plasmodium falciparum*, poliovirus, *Pseudomonas aeruginia*, virus respiratorio sincitial, *Rickettsia* (fiebre de los matorrales), *Schistosoma mansoni*, *Toxoplasma gondii*, *Treponema pallidum*, *Trypanosoma cruzi/rangeli*, virus de la estomatis vesicular, *Wuchereria bancrofti*; virus de la fiebre amarilla); antígenos específicos (virus de la hepatitis B, VIH-1); succinilacetona; sulfadoxina; teofilina; tirotrina (TSH); tiroxina (T4); globulina fijadora de tiroxina; oligoelementos; transferrina; UDP-galactosa-4-epimerasa; urea; uroporfirinógeno I sintasa; vitamina A; glóbulos blancos; y protoporfirina de zinc. Las sales, el azúcar, las proteínas, las grasas, las vitaminas y las hormonas que se producen de manera natural en la sangre o en los líquidos intersticiales también pueden constituir analitos en determinadas realizaciones. El analito puede estar presente de manera natural en el líquido biológico, por ejemplo, un producto metabólico, una hormona, un antígeno, un anticuerpo, y similares. Alternativamente, el analito puede introducirse en el cuerpo, por ejemplo, un agente de contraste para la formación de imágenes, un radioisótopo, un agente químico, una sangre sintética basada en fluorocarbonos o un fármaco o una composición farmacéutica incluyendo pero sin limitarse a insulina; etanol; cannabis (marihuana, tetrahidrocannabinol, hachís); inhalantes (óxido nitroso, nitrito de amilo, nitrito de butilo, clorohidrocarbonos, hidrocarburos); cocaína (crack); estimulantes (anfetaminas, metanfetaminas, Ritalin, Cylert, Preludin, Didrex, PreState, Voranil, Sandrex, Plegine); depresores (barbitúricos, metacualona, tranquilizantes tales como Valium, Librium, Miltown, Serax, Equanil, Tranxene); alucinógenos (fenciclidina, ácido lisérgico, mescalina, peyote, psilocibina); narcóticos (heroína, codeína, morfina, opio, meperidina, Percocet, Percodan, Tussionex, fentanilo, Darvon, Talwin, Lomotil); drogas de diseño (análogos de fentanilo, meperidina, anfetaminas, metanfetaminas y fenciclidina, por ejemplo, éxtasis); esteroides anabólicos; y nicotina. Los productos metabólicos de fármacos y composiciones farmacéuticas también se contemplan como analitos. También pueden analizarse analitos como neuroquímicos y otros productos químicos generados en el organismo tales como, por ejemplo, ácido ascórbico, ácido úrico, dopamina, noradrenalina, 3-metoxitiramina (3MT), ácido 3,4-dihidroxiifenilacético (DOPAC), ácido homovanílico (HVA), 5-hidroxitriptamina (5HT) y ácido 5-hidroxiindolacético (FHIAA).

El término "huésped" tal como se usa en el presente documento es un término amplio y se usa en su sentido habitual

incluyendo, sin limitación, para referirse a mamíferos, particularmente humanos.

5 El término “sitio de salida” tal como se usa en el presente documento es un término amplio y se usa en su sentido habitual incluyendo, sin limitación, para referirse al área en la que un dispositivo médico (por ejemplo, un sensor y/o una aguja) sale del cuerpo del huésped.

10 La expresión “detección continua (o continuada) de analitos” tal como se usa en el presente documento es un término amplio y se usa en su sentido habitual incluyendo, sin limitación, para referirse al periodo en el que la monitorización de la concentración de analito se realiza continuamente, de manera continuada o intermitente (de manera regular o irregular), por ejemplo, aproximadamente cada 5 a 10 minutos.

15 El término “superficie electroquímicamente reactiva” tal como se usa en el presente documento es un término amplio y se usa en su sentido habitual incluyendo, sin limitación, para referirse a la superficie de un electrodo en el que tiene lugar una reacción electroquímica. Por ejemplo, un electrodo de trabajo mide el peróxido de hidrógeno producido por la reacción catalizada por enzimas del analito detectado, que reacciona para crear una corriente eléctrica. El analito de glucosa puede detectarse utilizando glucosa oxidasa, que produce H_2O_2 como subproducto. El H_2O_2 reacciona con la superficie del electrodo de trabajo, produciendo dos protones ($2H^+$), dos electrones ($2e^-$) y una molécula de oxígeno (O_2), que produce la corriente electrónica que se detecta.

20 El término “conexión electrónica” tal como se usa en el presente documento es un término amplio y se usa en su sentido habitual incluyendo, sin limitación, para referirse a cualquier conexión electrónica conocida por los expertos en la técnica que pueda usarse para interconectar los electrodos de la región de detección con el conjunto de circuitos electrónico de un dispositivo, tal como conexiones mecánicas (por ejemplo, clavija y enchufe) o conexiones electrónicas soldadas.

25 Los términos “interferente” e “interferentes”, tal como se usan en el presente documento, son términos amplios y se usan en su sentido habitual incluyendo, sin limitación, para referirse a especies que interfieren en la medición de un analito de interés en un sensor para producir un señal que no representa de manera exacta la medición del analito. En un ejemplo de un sensor electroquímico, los interferentes son compuestos con potenciales de oxidación que se solapan con el analito que va a medirse.

30 El término “región de detección” tal como se usa en el presente documento es un término amplio y se usa en su sentido habitual incluyendo, sin limitación, para referirse a la región de un dispositivo de monitorización responsable de la detección de un analito particular. La región de detección comprende generalmente un cuerpo no conductor, un electrodo de trabajo (ánodo), un electrodo de referencia (opcional) y/o un contraelectrodo (cátodo) que atraviesa y se fija dentro del cuerpo, formando superficies electroquímicamente reactivas en el cuerpo y unos medios de conexión electrónicos en otro lugar del cuerpo, y una membrana multidominio fijada al cuerpo y que cubre la superficie electroquímicamente reactiva.

35 El término “dominio de alta solubilidad de oxígeno” tal como se usa en el presente documento es un término amplio y se usa en su sentido habitual incluyendo, sin limitación, para referirse a un dominio que se compone de un material que tiene una mayor solubilidad de oxígeno que los medios acuosos, de tal manera que concentra oxígeno del líquido biológico que rodea el sistema de membrana. El dominio puede actuar como un reservorio de oxígeno durante momentos de mínima necesidad de oxígeno y tiene la capacidad de proporcionar, a demanda, un mayor gradiente de oxígeno para facilitar el transporte de oxígeno a través de la membrana. Por tanto, la capacidad del dominio de alta solubilidad de oxígeno para suministrar un mayor flujo de oxígeno a los dominios críticos cuando sea necesario puede mejorar la función general del sensor.

40 El término “dominio” tal como se usa en el presente documento es un término amplio y se usa en su sentido habitual incluyendo, sin limitación, para referirse a una región del sistema de membrana que puede ser una capa, un gradiente uniforme o no uniforme (por ejemplo, una región anisotrópica de una membrana), o una porción de una membrana.

45 La expresión “distal a” tal como se usa en el presente documento es un término amplio y se usa en su sentido habitual incluyendo, sin limitación, la relación espacial entre diversos elementos en comparación con un punto de referencia particular. En general, el término indica que un elemento está ubicado relativamente lejos del punto de referencia que otro elemento.

50 El término “proximal a” tal como se usa en el presente documento es un término amplio y se usa en su sentido habitual incluyendo, sin limitación, la relación espacial entre diversos elementos en comparación con un punto de referencia particular. En general, el término indica que un elemento está ubicado relativamente cerca del punto de referencia que otro elemento.

55 Los términos “porción *in vivo*” y “porción distal” tal como se usan en el presente documento son términos amplios y se usan en su sentido habitual incluyendo, sin limitación, para referirse a la porción del dispositivo (por ejemplo, un sensor) adaptada para la inserción y/o existencia dentro del cuerpo vivo de un huésped.

Los términos “porción *ex vivo*” y “porción proximal” tal como se usan en el presente documento son términos amplios y se usan en su sentido habitual incluyendo, sin limitación, para referirse a la porción del dispositivo (por ejemplo, un sensor) adaptada para permanecer y/o existir fuera del cuerpo vivo de un huésped.

5 Los términos “flujo de datos sin procesar” y “flujo de datos”, tal como se usan en el presente documento, son términos amplios y se usan en su sentido habitual incluyendo, sin limitación, para referirse a una señal analógica o digital del sensor de analito relacionada directamente con el analito medido. Por ejemplo, el flujo de datos sin procesar son datos digitales en “cuentas” convertidas por un convertidor A/D a partir de una señal analógica (por ejemplo, tensión o amperios) representativa de una concentración de analito. Los términos abarcan ampliamente una pluralidad de puntos de datos espaciados en el tiempo de un sensor de analito sustancialmente continuo, cada uno de los cuales comprende mediciones individuales tomadas a intervalos de tiempo que oscilan entre fracciones de segundo hasta, por ejemplo, 1, 2 ó 5 minutos o más.

15 El término “cuenta”, tal como se usa en el presente documento, es un término amplio y se usa en su sentido habitual incluyendo, sin limitación, para referirse a una unidad de medida de una señal digital. Por ejemplo, un flujo de datos sin procesar medido en cuentas está relacionado directamente con una tensión (por ejemplo, convertido por un convertidor A/D), lo que está relacionado directamente con la corriente del electrodo de trabajo.

20 El término “fisiológicamente factible”, tal como se usa en el presente documento, es un término amplio y se usa en su sentido habitual incluyendo, sin limitación, para referirse a uno o más parámetros fisiológicos obtenidos de estudios continuos de datos de glucosa en humanos y/o animales. Por ejemplo, una velocidad sostenida máxima de cambio de glucosa en humanos de aproximadamente 4 a 6 mg/dl/min y una aceleración máxima de la velocidad de cambio de aproximadamente 0,1 a 0,2 mg/dl/min/min se consideran límites fisiológicamente factibles. Los valores fuera de estos límites se consideran no fisiológicos y probablemente sean el resultado de, por ejemplo, un error de señal.

25 El término “isquemia”, tal como se usa en el presente documento, es un término amplio y se usa en su sentido habitual incluyendo, sin limitación, para referirse a la deficiencia local y temporal del riego sanguíneo debido a la obstrucción de la circulación a una parte (por ejemplo, un sensor). La isquemia puede estar provocada, por ejemplo, por una obstrucción mecánica (por ejemplo, estrechamiento o perturbación arterial) del riego sanguíneo.

30 El término “pares de datos coincidentes”, tal como se usa en el presente documento, es un término amplio y se usa en su sentido habitual incluyendo, sin limitación, para referirse a datos de referencia (por ejemplo, uno o más puntos de datos de analito de referencia) coincidentes datos de sensor correspondientes en el tiempo sustancialmente (por ejemplo, uno o más puntos de datos de sensor).

35 El término “rejilla de errores de Clarke”, tal como se usa en el presente documento, es un término amplio y se usa en su sentido habitual incluyendo, sin limitación, para referirse a un análisis de rejilla de errores, por ejemplo, un análisis de rejilla de errores usado para evaluar la significación clínica de la diferencia entre un valor de glucosa de referencia y un valor de glucosa generado por sensor, teniendo en cuenta 1) el valor de la medición de glucosa de referencia, 2) el valor de la medición de glucosa del sensor, 3) la diferencia relativa entre los dos valores, y 4) la significación clínica de esta diferencia. Véase Clarke *et al.*, “Evaluating Clinical Accuracy of Systems for Self-Monitoring of Blood Glucose”, Diabetes Care, volumen 10, número 5, septiembre-octubre de 1987, cuyo contenido se incorpora como referencia al presente documento en su totalidad y se hace por el presente que forme parte de la presente memoria descriptiva.

45 El término “rejilla de consenso de errores”, tal como se usa en el presente documento, es un término amplio y se usa en su sentido habitual incluyendo, sin limitación, para referirse a un análisis de rejilla de errores que asigna un nivel específico de riesgo clínico a cualquier posible error entre dos mediciones correspondientes en el tiempo, por ejemplo, mediciones de glucosa. La rejilla de consenso de errores se divide en zonas que significan el grado de riesgo que plantea la desviación. Véase Parkes *et al.*, “A New Consensus Error Grid to Evaluate the Clinical Significance of Inaccuracies in the Measurement of Blood Glucose”, Diabetes Care, volumen 23, número 8, agosto de 2000, cuyo contenido se incorpora como referencia al presente documento en su totalidad y se hace por el presente que forme parte de la presente memoria descriptiva.

55 El término “aceptabilidad clínica”, tal como se usa en el presente documento, es un término amplio y se usa en su sentido habitual incluyendo, sin limitación, para referirse a la determinación del riesgo de inexactitud para un paciente. La aceptabilidad clínica considera una desviación entre las mediciones de analito correspondientes en el tiempo (por ejemplo, datos de un sensor de glucosa y datos de un monitor de glucosa de referencia) y el riesgo (por ejemplo, para la toma de decisiones de una persona con diabetes) asociado con esa desviación basándose en el valor de analito indicado por los datos de sensor y/o de referencia. Un ejemplo de aceptabilidad clínica puede ser el 85% de un conjunto dado de valores de analito medidos dentro de la región “A” y “B” de una rejilla de errores de Clarke convencional cuando las mediciones del sensor se comparan con una medición de referencia convencional.

60 El término “sensor” tal como se usa en el presente documento es un término amplio y se usa en su sentido habitual incluyendo, sin limitación, para referirse al componente o la región de un dispositivo mediante el cual puede cuantificarse un analito.

65

El término “aguja”, tal como se usa en el presente documento, es un término amplio y se usa en su sentido habitual incluyendo, sin limitación, para referirse a un instrumento hueco delgado para introducir material en el cuerpo o retirarlo del mismo.

5 Los términos “conectado operativamente” y “operativamente enlazado” tal como se usan en el presente documento son términos amplios y se usan en su sentido habitual incluyendo, sin limitación, para referirse a uno o más componentes enlazados a uno o más de otros componentes. Los términos pueden referirse a una conexión mecánica, una conexión eléctrica o una conexión que permite la transmisión de señales entre los componentes. Por ejemplo, pueden usarse uno o más electrodos para detectar la cantidad de analito en una muestra y convertir esa información
10 en una señal; la señal puede transmitirse entonces a un circuito. En tal ejemplo, el electrodo está “operativamente enlazado” al conjunto de circuitos electrónico.

El término “línea base” tal como se usa en el presente documento es un término amplio y se usa en su sentido habitual incluyendo, sin limitación, la componente de una señal de sensor de analito que no está relacionada con la concentración de analito. En un ejemplo de un sensor de glucosa, la línea base se compone sustancialmente de la contribución de la señal debida a factores distintos de la glucosa (por ejemplo, especies interferentes, peróxido de hidrógeno no relacionado con la reacción u otras especies electroactivas con un potencial de oxidación que se solapa con el del peróxido de hidrógeno). En algunas realizaciones en las que se define una calibración resolviendo la ecuación $y=mx+b$, el valor de b representa la línea base de la señal.

20 Los términos “sensibilidad” y “pendiente”, tal como se usan en el presente documento, son términos amplios y se usan en su sentido habitual incluyendo, sin limitación, para referirse a una cantidad de corriente eléctrica producida por una cantidad predeterminada (unidad) del analito medido. Por ejemplo, en una realización preferida, un sensor tiene una sensibilidad (o pendiente) de aproximadamente 3,5 a aproximadamente 7,5 picoamperios de corriente por cada
25 1 mg/dl de analito de glucosa.

El término “sistema de membrana”, tal como se usa en el presente documento, es un término amplio y se usa en su sentido habitual incluyendo, sin limitación, para referirse a una membrana permeable o semipermeable que puede componerse de dos o más dominios y está construida normalmente a partir de materiales de unos cuantos micrómetros de grosor o más, que es permeable al oxígeno y opcionalmente permeable a, por ejemplo, glucosa u otro analito. En un ejemplo, el sistema de membrana comprende una enzima glucosa oxidasa inmovilizada, que permite que se produzca una reacción entre la glucosa y el oxígeno mediante la cual puede medirse la concentración de glucosa.

30 Los términos “módulo de procesador” y “microprocesador”, tal como se usan en el presente documento, son términos amplios y se usan en su sentido habitual, sin limitación, para referirse a un sistema informático, máquina de estados, procesador, o similar diseñado para realizar operaciones aritméticas u operaciones lógicas que usan conjuntos de circuitos lógicos que responden y procesan las instrucciones básicas que manejan un ordenador.

40 Los términos “suavizado” y “filtrado”, tal como se usan en el presente documento, son términos amplios y se usan en su sentido habitual, sin limitación, para referirse a la modificación de un conjunto de datos para hacerlo más suave y continuo o para eliminar o disminuir los puntos periféricos, por ejemplo, realizando un promedio móvil del flujo de datos sin procesar.

45 El término “algoritmo”, tal como se usa en el presente documento, es un término amplio y se usa en su sentido habitual, sin limitación, para referirse a un proceso computacional (por ejemplo, programas) involucrado en la transformación de información de un estado a otro, por ejemplo, mediante el uso de procesamiento informático.

50 El término “regresión”, tal como se usa en el presente documento, es un término amplio y se usa en su sentido habitual incluyendo, sin limitación, para referirse a hallar una línea para la que un conjunto de datos tiene una medición mínima (por ejemplo, desviación) de esa línea. La regresión puede ser lineal, no lineal, de primer orden, de segundo orden, o similar. Un ejemplo de regresión es la regresión por mínimos cuadrados.

55 El término “calibración”, tal como se usa en el presente documento, es un término amplio y se usa en su sentido habitual incluyendo, sin limitación, para referirse al proceso de determinar la relación entre los datos de sensor y los datos de referencia correspondientes, que pueden usarse para convertir datos de sensor en valores significativos sustancialmente equivalentes a los datos de referencia. En algunas realizaciones, concretamente, en sensores de analito continuos, la calibración puede actualizarse o recalibrarse a lo largo del tiempo a medida que se producen cambios en la relación entre los datos de sensor y los datos de referencia, por ejemplo, debido a cambios en la sensibilidad, la línea base, el transporte, el metabolismo, o similar.

60 Los términos “interferentes” y “especies que interfieren”, tal como se usan en el presente documento, son términos amplios y se usan en su sentido habitual incluyendo, sin limitación, para referirse a efectos y/o especies que interfieren en la medición de un analito de interés en un sensor para producir una señal que no representa con exactitud la concentración de analito. En un ejemplo de un sensor electroquímico, las especies que interfieren son compuestos con un potencial de oxidación que se solapa con el del analito que va a medirse, produciendo de ese modo una señal de falso positivo.
65

Los términos “cloruración” y “clorurado”, tal como se usan en el presente documento, son términos amplios y se usan en su sentido habitual incluyendo, sin limitación, para referirse al tratamiento o preparación con cloruro. El término “cloruro” tal como se usa en el presente documento, es un término amplio y se usa en su sentido habitual incluyendo, sin limitación, para referirse a iones Cl⁻, fuentes de iones Cl⁻ y sales de ácido clorhídrico. Los métodos de cloruración y clorurado incluyen, pero no se limitan a, métodos químicos y electroquímicos.

Sistema de sensor

Se proporciona un sistema de sensor de analito transcutáneo que incluye un aplicador para insertar el sensor de analito transdérmico bajo la piel de un huésped. El sistema de sensor incluye un sensor para detectar el analito, en el que el sensor está asociado con una unidad de montaje adaptada para el montaje en la piel del huésped. La unidad de montaje aloja la unidad electrónica asociada con el sensor y está adaptada para sujetarse a la piel del huésped. En determinadas realizaciones, el sistema incluye además un receptor para recibir y/o procesar datos de sensor.

La figura 1 es una vista en perspectiva de un sistema 10 de sensor de analito transcutáneo. En la realización preferida de un sistema tal como se muestra en la figura 1, el sensor incluye un aplicador 12, una unidad 14 de montaje y una unidad 16 electrónica. El sistema puede incluir además un receptor 158, tal como se describe con más detalle con referencia a la figura 14.

La unidad 14 de montaje (carcasa) incluye una base 24 adaptada para el montaje en la piel de un huésped, un sensor adaptado para la inserción transdérmica a través de la piel de un huésped (véase la figura 4A), y uno o más contactos 28 configurados para proporcionar un contacto eléctrico seguro entre el sensor y la unidad 16 electrónica. La unidad 14 de montaje está diseñada para mantener la integridad del sensor en el huésped para reducir o eliminar la traslación de movimiento entre la unidad de montaje, el huésped y/o el sensor.

En una realización, se proporciona un aplicador 12 para insertar el sensor 32 a través de la piel del huésped en el ángulo de inserción apropiado con la ayuda de una aguja (véanse las figuras 6 a 8), y para la posterior extracción de la aguja mediante una acción continua de empujar y tirar. Preferiblemente, el aplicador comprende un cuerpo 18 de aplicador que guía los componentes del aplicador (véanse las figuras 6 a 8) e incluye una base 60 de cuerpo de aplicador configurada para acoplarse con la unidad 14 de montaje durante la inserción del sensor en el huésped. El acoplamiento entre la base 60 de cuerpo de aplicador y la unidad 14 de montaje puede usar cualquier configuración de acoplamiento conocida, por ejemplo, un ajuste rápido, un ajuste a presión, un ajuste por apriete, o similar, para no fomentar la separación durante el uso. Uno o más cierres 30 de liberación permitir la liberación de la base 60 de cuerpo de aplicador, por ejemplo, cuando la base 60 de cuerpo de aplicador se ajusta a presión en la unidad 14 de montaje.

La unidad 16 electrónica incluye hardware, firmware y/o software que permiten medir los niveles del analito a través del sensor. Por ejemplo, la unidad 16 electrónica puede comprender un potenciómetro, una fuente de alimentación para proporcionar alimentación al sensor, otros componentes útiles para el procesamiento de señales y, preferiblemente, un módulo de RF para transmitir datos desde la unidad 16 electrónica a un receptor (véanse las figuras 13 a 15). Los componentes electrónicos pueden fijarse a una placa de circuito impreso (PCB), o similar, y pueden adoptar una variedad de formas. Por ejemplo, la electrónica puede adoptar la forma de un circuito integrado (CI), tal como un circuito integrado específico de aplicación (ASIC), un microcontrolador o un procesador. Preferiblemente, unidad 16 electrónica aloja la electrónica del sensor, que comprende sistemas y métodos para procesar datos de analito de sensor. Los ejemplos de sistemas y métodos para procesar datos de analito de sensor se describen con más detalle a continuación y en la solicitud estadounidense en tramitación junto con la presente n.º 10/633.367 presentada el 1 de agosto de 2003 y titulada “SYSTEM AND METHODS FOR PROCESSING ANALYTE SENSOR DATA”.

Después de la inserción del sensor usando el aplicador 12, y la posterior liberación del aplicador 12 de la unidad 14 de montaje (véanse las figuras 8B a 8D), la unidad 16 electrónica está configurada para acoplarse de manera liberable con la unidad 14 de montaje de una manera similar a la descrita anteriormente con referencia a la base 60 de cuerpo de aplicador. La unidad 16 electrónica incluye contactos en su parte trasera (no mostrados) configurados para conectarse eléctricamente con los contactos 28, tal como se describen con más detalle con referencia a las figuras 2 a 4. En una realización, la unidad 16 electrónica se configura con programación, por ejemplo, inicialización, restablecimiento de calibración, prueba de fallos, o similar, cada vez que se inserta inicialmente en la unidad 14 de montaje y/o cada vez que se comunica inicialmente con el sensor 32.

Unidad de montaje

La figura 2 es una vista en perspectiva de un sistema de sensor de una realización preferida, mostrado en su posición funcional, que incluye una unidad de montaje y una unidad electrónica enganchada de manera acoplada en la misma. Las figuras 8 a 10 ilustran que el sensor está en su posición funcional para medir la concentración de un analito en un huésped.

En realizaciones preferidas, la unidad 14 de montaje, también denominada carcasa, comprende una base 24 adaptado para sujetarse a la piel de un huésped. La base puede estar formada a partir de una variedad de materiales duros o

blandos, y comprende preferiblemente un perfil bajo para minimizar que sobresalga el dispositivo del huésped durante el uso. En algunas realizaciones, la base 24 está formada al menos parcialmente por un material flexible, que se cree que proporciona numerosas ventajas con respecto a los sensores transcutáneos convencionales que, desafortunadamente, pueden experimentar artefactos relacionados con el movimiento asociados con el movimiento del huésped cuando el huésped está usando el dispositivo. Por ejemplo, cuando se inserta un sensor de análisis transcutáneo en el huésped, varios movimientos del sensor (por ejemplo, movimiento relativo entre la porción *porción in vivo* y la porción *ex vivo*, movimiento de la piel y/o movimiento dentro del huésped (dermis o subcutáneo)) crean esfuerzos sobre el dispositivo y pueden producir ruido en la señal de sensor. Se cree que incluso los pequeños movimientos de la piel pueden traducirse en incomodidad y/o artefactos relacionados con el movimiento, que pueden reducirse u obviarse mediante una base flexible o articulada. Por tanto, al proporcionar flexibilidad y/o articulación del dispositivo contra la piel del huésped, puede lograrse una mejor conformidad del sistema 10 de sensor al uso regular y los movimientos del huésped. Se cree que la flexibilidad o la articulación aumentan la adhesión (con el uso de una almohadilla adhesiva) de la unidad 14 de montaje sobre la piel, disminuyendo de ese modo los artefactos relacionados con el movimiento que pueden traducirse de otro modo a partir de los movimientos del huésped y la reducción del rendimiento del sensor.

La figura 3 es una vista en perspectiva en despiece ordenado de un sistema de sensor de una realización preferida, que muestra una unidad de montaje, un subconjunto de contacto asociado y una unidad electrónica. Los contactos 28 están montados sobre o en un subconjunto denominado más adelante en el presente documento subconjunto 26 de contacto (véase la figura 4A), que incluye un soporte 34 de contacto configurado para ajustarse dentro de la base 24 de la unidad 14 de montaje y una bisagra 38 que permite que el subconjunto 26 de contacto pivote entre una primera posición (para la inserción) y una segunda posición (para el uso) con relación a la unidad 14 de montaje, que se describe con más detalle con referencia a las figuras 10 y 11. El término "bisagra" tal como se usa en el presente documento es un término amplio y se usa en su sentido habitual incluyendo, sin limitación, para referirse a cualquiera de una variedad de mecanismos de pivote, articulación y/o abisagrado, tales como una bisagra adhesiva, una junta deslizante, y similares; el término bisagra no implica necesariamente un fulcro o punto fijo alrededor del cual se produce la articulación.

En determinadas realizaciones, la unidad 14 de montaje está dotada de una almohadilla 8 adhesiva, preferiblemente dispuesta en la superficie trasera de la unidad de montaje y que incluye preferiblemente una capa 9 de respaldo liberable. Por tanto, retirar la capa 9 de respaldo y presionar la porción 24 de base de la unidad de montaje sobre la piel del huésped adhiere la unidad 14 de montaje a la piel del huésped. Además o alternativamente, puede colocarse una almohadilla adhesiva sobre parte o la totalidad del sistema de sensor después de completarse la inserción del sensor para garantizar la adhesión y, opcionalmente, para garantizar un sello hermético o un sello estanco alrededor del sitio de salida de la herida (o sitio de inserción del sensor) (no mostrado). Pueden elegirse y diseñarse almohadillas adhesivas apropiadas para estirarse, alargarse, adaptarse a y/o airear la región (por ejemplo, piel del huésped).

En realizaciones preferidas, la almohadilla 8 adhesiva está formada a partir de espuma no tejida consolidada por chorro de agua, de células abiertas o cerradas, y/o fibras no tejidas, e incluye un adhesivo dispuesto sobre la misma, sin embargo, pueden usarse una variedad de almohadillas adhesivas apropiadas para la adhesión a la piel del huésped, tal como apreciará un experto en la técnica de almohadillas adhesivas médicas. En algunas realizaciones, se usa una almohadilla adhesiva de doble cara para adherir la unidad de montaje a la piel del huésped. En otras realizaciones, la almohadilla adhesiva incluye una capa de espuma, por ejemplo, una capa en la que la espuma está dispuesta entre los bordes laterales de la almohadilla adhesiva y actúa como de amortiguación.

En algunas realizaciones, el área de superficie de la almohadilla 8 adhesiva es mayor que el área de superficie de la superficie trasera de la unidad de montaje. Alternativamente, la almohadilla adhesiva puede dimensionarse sustancialmente con la misma área de superficie que la superficie trasera de la porción de base. Preferiblemente, la almohadilla adhesiva tiene un área de superficie en el lado que va a montarse en la piel del huésped que es mayor que aproximadamente 1, 1,25, 1,5, 1,75, 2, 2,25 ó 2,5 veces el área de superficie de la superficie 25 trasera de la base 24 de unidad de montaje. Tal área de superficie mayor puede aumentar la adhesión entre la unidad de montaje y la piel del huésped, minimizar el movimiento entre la unidad de montaje y la piel del huésped y/o proteger el sitio de salida de la herida (sitio de inserción del sensor) frente a la contaminación ambiental y/o biológica. Sin embargo, en algunas realizaciones alternativas, la almohadilla adhesiva puede tener un área de superficie más pequeña que la superficie trasera, suponiendo que pueda lograrse una adhesión suficiente.

En algunas realizaciones, la almohadilla 8 adhesiva tiene sustancialmente la misma forma que la superficie 25 trasera de la base 24, aunque también pueden emplearse ventajosamente otras formas, por ejemplo, en forma de mariposa, redonda, cuadrada o rectangular. El respaldo de la almohadilla adhesiva puede diseñarse para una liberación en dos etapas, por ejemplo, una liberación primaria en la que sólo una porción de la almohadilla adhesiva está expuesta inicialmente para permitir el posicionamiento ajustable del dispositivo, y una liberación secundaria en la que la almohadilla adhesiva restante se expone más tarde para adherir de manera firme y segura el dispositivo a la piel del huésped una vez que esté situado apropiadamente. La almohadilla adhesiva es preferiblemente impermeable. Preferiblemente, se proporciona una almohadilla adhesiva de liberación por estiramiento en la superficie trasera de la porción de base para permitir una fácil liberación de la piel del huésped al final de la vida útil del sensor, tal como se describe con más detalle con referencia a las figuras 9A a 9C.

En algunas circunstancias, se ha descubierto que una unión convencional entre la almohadilla adhesiva y la unidad de montaje puede no ser suficiente, por ejemplo, debido a la humedad que puede provocar la liberación de la almohadilla adhesiva de la unidad de montaje. Por consiguiente, en algunas realizaciones, la almohadilla adhesiva puede unirse usando un agente de unión activado o acelerado por un curado con ultravioleta, acústico, por radiofrecuencia o por humedad. En algunas realizaciones, una unión eutéctica del primer y el segundo materiales compuestos puede formar una fuerte adhesión. En algunas realizaciones, la superficie de la unidad de montaje puede pretratarse usando ozono, plasma, productos químicos, o similares, con el fin de mejorar la capacidad de unión de la superficie.

Preferiblemente, se aplica localmente un agente bioactivo en el sitio de inserción (sitio de salida) antes o durante la inserción del sensor. Los agentes bioactivos adecuados incluyen aquellos que se sabe que no fomentan o impiden el crecimiento bacteriano y la infección, por ejemplo, agentes antiinflamatorios, antimicrobianos, antibióticos, o similares. Se cree que la difusión o presencia de un agente bioactivo puede ayudar a impedir o eliminar las bacterias adyacentes al sitio de salida. Adicional o alternativamente, el agente bioactivo puede estar integrado en o recubrirse sobre la almohadilla adhesiva, o no se emplea ningún agente bioactivo en absoluto.

La figura 4A es una vista en perspectiva en despiece ordenado del subconjunto 26 de contacto en una realización, mostrando sus componentes individuales. Un elemento 36 de sellado hermético (impermeable o resistente al agua), también denominado material de sellado, se ajusta dentro de un soporte 34 de contacto y proporciona un sello hermético configurado para rodear la conexión eléctrica en los terminales de los electrodos dentro de la unidad de montaje para proteger los electrodos (y la conexión operativa respectiva con los contactos de la unidad 16 electrónica) frente a daños debidos a la humedad interior, humedad ambiental, la suciedad y otros factores ambientales externos. En una realización, el elemento 36 de sellado está formado por un material elastomérico, tal como silicona; sin embargo, también pueden usarse una variedad de otros materiales elastoméricos o de sellado. En realizaciones alternativas, el sello está diseñado para formar un ajuste por apriete con la unidad electrónica y puede estar formado a partir de una variedad de materiales, por ejemplo, plásticos flexibles o metales nobles. Un experto en la técnica apreciará que puede emplearse una variedad de diseños para proporcionar un sello que rodea los contactos eléctricos descritos en el presente documento. Por ejemplo, el soporte 34 de contacto puede diseñarse de manera solidaria como parte de la unidad de montaje, en lugar de como una pieza independiente de la misma. Adicional o alternativamente, puede proporcionarse un sellante en o alrededor del sensor (por ejemplo, dentro o sobre el subconjunto de contacto o elemento de sellado), tal como se describe con más detalle con referencia a las figuras 11A y 11B.

En la realización ilustrada, el elemento 36 de sellado se forma con una porción 37 elevada que rodea los contactos 28. La porción 37 elevada mejora el ajuste por apriete alrededor de los contactos 28 cuando la unidad 16 electrónica está acoplada a la unidad 14 de montaje. Es decir, la porción elevada rodea cada contacto y presiona contra la unidad 16 electrónica para formar un sello estanco alrededor de la unidad electrónica.

Los contactos 28 se ajustan dentro del sello 36 y proporcionan la conexión eléctrica entre el sensor 32 y la unidad 16 electrónica. En general, los contactos están diseñados para garantizar una conexión mecánica y eléctrica estable de los electrodos que forman el sensor 32 (véanse las figuras 5A a 5C) para enganchar entre sí los contactos 28 sobre los mismos. Puede proporcionarse una conexión estable usando una variedad de métodos conocidos, por ejemplo, contactos metálicos abovedados, dedos en voladizo, pasador de tipo Pogo, o similares, tal como apreciará un experto en la técnica.

En realizaciones preferidas, los contactos 28 están formados a partir de un material elastomérico conductor, tal como un elastómero de negro de carbono, a través del que se extiende el sensor 32 (véanse las figuras 10B y 11B). Los elastómeros conductores se emplean ventajosamente porque sus propiedades elásticas crean una compresión natural contra los contactos que se enganchan entre sí, formando un ajuste a presión seguro con los mismos. En algunas realizaciones, los elastómeros conductores pueden moldearse de tal manera que al presionar el elastómero contra el contacto adyacente se realice una acción de limpieza en la superficie del contacto, creando de ese modo una acción de limpieza durante la conexión inicial. Además, en realizaciones preferidas, el sensor 32 se extiende a través de los contactos 28 en los que el sensor se fija eléctrica y mecánicamente mediante la relajación del elastómero alrededor del sensor (véanse las figuras 7A a 7D).

En una realización alternativa, un plástico rígido conductor forma los contactos, que se conforman para adaptarse tras la aplicación de presión (por ejemplo, una forma de resorte de ballesta). Pueden usarse contactos de tal configuración en lugar de un resorte metálico, por ejemplo, y evitar ventajosamente la necesidad de engarzar o soldar a través de materiales adaptables; además, puede incorporarse una acción de limpieza en el diseño para eliminar contaminantes de las superficies durante la conexión. Los contactos no metálicos pueden ser ventajosos debido a su capacidad de fabricación sin costuras, robustez a la compresión térmica, superficies no corrosivas y resistencia nativa al daño por descarga electrostática (ESD) debido a su resistencia mayor que la del metal.

Las figuras 4B y 4C son vistas en perspectiva de configuraciones de contacto alternativas. La figura 4B es una ilustración de una configuración de contacto estrecha. La figura 4C es una ilustración de una configuración de contacto

ancha. Un experto en la técnica apreciará que una variedad de configuraciones son adecuadas para los contactos de las realizaciones preferidas, ya sea que se usen materiales elastoméricos, de plástico rígidos u otros materiales. En algunas circunstancias, puede ser ventajoso proporcionar múltiples configuraciones de contacto (tal como se ilustra en las figuras 4A a 4C) para diferenciar los sensores entre sí. Dicho de otro modo, la arquitectura de los contactos puede incluir una o más configuraciones, cada una diseñada (cifrada) para ajustarse con una unidad electrónica particular. Véase la sección titulada "Diferenciación de sistemas de sensor" a continuación, que describe los sistemas y métodos para diferenciar (cifrar) los sistemas de sensor.

Sensor

Preferiblemente, el sensor 32 incluye una porción 42 distal, también denominada la porción *in vivo*, adaptada para extenderse fuera de la unidad de montaje para su inserción bajo la piel del huésped, y una porción 40 proximal, también denominada la porción *ex vivo*, adaptada para permanecer por encima de la piel del huésped después de la inserción del sensor y para conectarse operativamente a la unidad 16 electrónica a través de contactos 28. Preferiblemente, el sensor 32 incluye dos o más electrodos: un electrodo 44 de trabajo y al menos un electrodo adicional, que puede funcionar como contraelectrodo y/o electrodo de referencia, denominado más adelante en el presente documento electrodo 46 de referencia. Preferiblemente, se deposita un sistema de membrana sobre los electrodos, tal como se describe con más detalle con referencia a las figuras 5A a 5C, a continuación.

La figura 5A es una vista en sección que deja ver el interior expandida de una porción 40 proximal del sensor en una realización, que muestra electrodos de trabajo y de referencia. En las realizaciones ilustradas, los electrodos 44, 46 de trabajo y de referencia se extienden a través de los contactos 28 para formar una conexión eléctrica con los mismos (véanse las figuras 10B y 11B). Concretamente, el electrodo 44 de trabajo está en contacto eléctrico con uno de los contactos 28 y el electrodo 46 de referencia está en contacto eléctrico con el otro contacto 28, que proporciona a su vez la conexión eléctrica con la unidad 16 electrónica cuando está acoplado con la unidad 14 de montaje. Los contactos eléctricos que se enganchan entre sí permiten una conexión operativa del sensor 32 a la unidad 16 electrónica cuando está conectado a la unidad 14 de montaje; sin embargo, también son posibles otros métodos de conexión eléctrica de la unidad 16 electrónica al sensor 32. En algunas realizaciones alternativas, por ejemplo, el electrodo de referencia puede estar configurado para extenderse desde el sensor y conectarse a un contacto en otra ubicación en la unidad de montaje (por ejemplo, no de manera coaxial). La conexión desmontable entre la unidad 14 de montaje y la unidad 16 electrónica proporciona una capacidad de fabricación mejorada, concretamente, la unidad 14 de montaje relativamente económica puede desecharse cuando se reemplaza el sistema de sensor después de su vida útil, mientras que la unidad 16 electrónica relativamente más cara puede reutilizarse con múltiples sistemas de sensor.

En realizaciones alternativas, los contactos 28 se forman en una variedad de formas y/o tamaños alternativos. Por ejemplo, los contactos 28 pueden ser discos, esferas, cuboides, y similares. Además, los contactos 28 pueden diseñarse para extenderse desde la unidad de montaje de una manera que provoque un ajuste por apriete dentro de una cavidad o ranura de acoplamiento de la unidad electrónica, formando una conexión mecánica y eléctrica estable con la misma.

La figura 5B es una vista en sección que deja ver el interior expandida de una porción distal del sensor en una realización, que muestra electrodos de trabajo y de referencia. En realizaciones preferidas, el sensor está formado por un electrodo 44 de trabajo y un electrodo 46 de referencia enrollado helicoidalmente alrededor del electrodo 44 de trabajo. Un 45 aislante está dispuesto entre los electrodos de trabajo y de referencia para proporcionar el aislamiento eléctrico necesario entre ellos. Determinadas porciones de los electrodos están expuestas para permitir la reacción electroquímica sobre ellas, por ejemplo, puede formarse una ventana 43 en el aislante para exponer una porción del electrodo 44 de trabajo para la reacción electroquímica.

En realizaciones preferidas, cada electrodo está formado a partir de un hilo fino con un diámetro de desde aproximadamente 0,001 o menos hasta aproximadamente 0,010 pulgadas o más, por ejemplo, y está formado, por ejemplo, a partir de un aislante chapado, un hilo chapado o material eléctricamente conductor a granel. Aunque la configuración de electrodos ilustrada y el texto asociado describen un método preferido para formar un sensor transcutáneo, puede emplearse una variedad de configuraciones de sensor transcutáneo conocidas con el sistema de sensor de análisis transcutáneo de las realizaciones preferidas, tal como se describen en la patente estadounidense n.º 6.695.860 concedida a Ward *et al.*, la patente estadounidense n.º 6.565.509 concedida a Say *et al.*, la patente estadounidense n.º 6.248.067 concedida a Causey III, *et al.*, y la patente estadounidense n.º 6.514.718 concedida a Heller *et al.*

En realizaciones preferidas, el electrodo de trabajo comprende un hilo formado a partir de un material conductor, tal como platino, platino-iridio, paladio, grafito, oro, carbono, polímero conductor, aleaciones, o similar. Aunque los electrodos pueden formarse mediante una variedad de técnicas de fabricación (procesamiento de metal a granel, deposición de metal sobre un sustrato, o similar), puede ser ventajoso formar los electrodos a partir de hilo chapado (por ejemplo, platino sobre hilo de acero) o metal a granel (por ejemplo, hilo de platino). Se cree que los electrodos formados a partir de hilo de metal a granel proporcionan un rendimiento superior (por ejemplo, a diferencia de los electrodos depositados), incluyendo una mayor estabilidad de ensayo, fabricación simplificada, resistencia a la

contaminación (por ejemplo, que puede introducirse en los procesos de deposición), y una reacción superficial mejorada (por ejemplo, debido a la pureza del material) sin pelado ni deslaminación.

5 El electrodo 44 de trabajo está configurado para medir la concentración de un analito. En un sensor electroquímico enzimático para detectar glucosa, por ejemplo, el electrodo de trabajo mide el peróxido de hidrógeno producido por una reacción catalizada por enzimas del analito que se detecta y crea una corriente electrónica medible. Por ejemplo, en la detección de glucosa en la que la glucosa oxidasa produce peróxido de hidrógeno como subproducto, el peróxido de hidrógeno reacciona con la superficie del electrodo de trabajo produciendo dos protones ($2H^+$), dos electrones ($2e^-$) y una molécula de oxígeno (O_2), que produce la corriente electrónica que se detecta.

10 En realizaciones preferidas, el electrodo 44 de trabajo está cubierto con un material 45 aislante, por ejemplo, un polímero no conductor. Puede usarse recubrimiento por inmersión, recubrimiento por pulverización, deposición en fase de vapor u otras técnicas de recubrimiento o deposición para depositar el material aislante sobre el electrodo de trabajo. En una realización, el material aislante comprende Parylene, que puede ser un recubrimiento polimérico ventajoso por sus propiedades de resistencia mecánica, lubricidad y aislamiento eléctrico. Generalmente, Parylene se produce mediante deposición en fase de vapor y polimerización de para-xilileno (o sus derivados sustituidos). Aunque no se desea restringirse por la teoría, se cree que el recubrimiento lubricante (por ejemplo, Parylene) en los sensores de las realizaciones preferidas contribuye a un trauma mínimo y una vida útil prolongada del sensor. La figura 21 muestra datos de sensor de glucosa transcutáneo y valores de gluemia correspondientes a lo largo de aproximadamente siete días en un humano, en el que los datos de sensor de glucosa transcutáneo se formaron con un recubrimiento de Parylene en al menos una porción del dispositivo. Aunque generalmente se prefieren los recubrimientos de Parylene, puede usarse cualquier material aislante adecuado, por ejemplo, polímeros fluorados, poli(tereftalato de etileno), poliuretano, poliimida, otros polímeros no conductores, o similares. También pueden emplearse materiales de vidrio o cerámicos. Otros materiales adecuados para su uso incluyen sistemas de recubrimiento modificados por energía superficial tales como los que se comercializan con los nombres comerciales AMC18, AMC148, AMC141 y AMC321 por Advanced Materials Components Express de Bellafonte, PA. Sin embargo, en algunas realizaciones alternativas, el electrodo de trabajo puede no requerir un recubrimiento de aislante.

30 El electrodo 46 de referencia, que puede funcionar como electrodo de referencia solo, o como electrodo doble de referencia y contraelectrodo, está formado a partir de plata, plata/cloruro de plata, o similares. Preferiblemente, el electrodo 46 de referencia está yuxtapuesto y/o trenzado con o alrededor del electrodo 44 de trabajo; sin embargo, también son posibles otras configuraciones (por ejemplo, un electrodo de referencia intradérmico o sobre la piel). En las realizaciones ilustradas, el electrodo 46 de referencia se enrolla helicoidalmente alrededor del electrodo 44 de trabajo. Entonces, el conjunto de hilos se recubre o adhiere opcionalmente con un material aislante, de manera similar a lo descrito anteriormente, para proporcionar una unión aislante.

40 En algunas realizaciones, se forma un hilo de plata sobre el sensor tal como se describió anteriormente, y se clorura posteriormente para formar un electrodo de referencia de plata/cloruro de plata. Ventajosamente, la cloruración del hilo de plata tal como se describe en el presente documento permite la fabricación de un electrodo de referencia con un rendimiento óptimo *in vivo*. Concretamente, al controlar la cantidad y la magnitud de cloruración de la plata para formar plata/cloruro de plata, se ha demostrado un tiempo de asentamiento mejorado, estabilidad del electrodo de referencia y una vida útil más prolongada con las realizaciones preferidas (véanse las figuras 20 y 21). Además, el uso de cloruro de plata tal como se describió anteriormente permite una fabricación relativamente económica y sencilla del electrodo de referencia.

50 En las realizaciones en las que se dispone un aislante externo, una porción de la estructura del conjunto recubierto puede pelarse o retirarse de otro modo, por ejemplo, a mano, láser de excímero, ataque químico, ablación con láser, granallado (por ejemplo, con bicarbonato de sodio u otra granalla adecuada), o similares, para exponer las superficies electroactivas. Alternativamente, una porción del electrodo puede enmascararse antes de depositar el aislante para mantener un área de superficie electroactiva expuesta. En una realización a modo de ejemplo, el granallado se implementa para exponer las superficies electroactivas, utilizando preferiblemente un material de granalla que sea lo suficientemente duro como para eliminar por ablación el material polimérico, mientras que sea lo suficientemente suave como para minimizar o evitar daños en el electrodo de metal subyacente (por ejemplo, un electrodo de platino). Aunque pueden usarse una variedad de materiales "de granalla" (por ejemplo, arena, talco, cáscara de nuez, plástico molido, sal marina, y similares), en algunas realizaciones preferidas, el bicarbonato de sodio es un material de granalla ventajoso porque es lo suficientemente duro como para eliminarlo por ablación, por ejemplo, una capa de Parylene sin dañar, por ejemplo, un conductor de platino subyacente. Una ventaja adicional del chorreado con bicarbonato de sodio incluye su acción de pulido sobre el metal cuando retira la capa de polímero, eliminando de ese modo una etapa de limpieza que podría ser necesaria si no.

60 En la realización ilustrada en la figura 5B, se forma una ventana 43 radial a través del material 45 aislante para exponer una superficie electroactiva circunferencial del electrodo de trabajo. Además, se exponen secciones 41 de la superficie electroactiva del electrodo de referencia. Por ejemplo, pueden enmascararse las secciones 41 de la superficie electroactiva durante la deposición de una capa aislante exterior o someterse a ataque químico después de la deposición de una capa aislante exterior.

En algunas aplicaciones, el ataque celular o la migración de células al sensor puede provocar una reducción de la sensibilidad y/o función del dispositivo, particularmente después del primer día de implantación. Sin embargo, cuando la superficie electroactiva expuesta se distribuye circunferencialmente alrededor del sensor (por ejemplo, tal como en una ventana radial), el área de superficie disponible para la reacción puede distribuirse suficientemente para minimizar el efecto de la invasión celular local del sensor sobre la señal de sensor. Alternativamente, puede formarse una ventana electroactiva expuesta tangencial, por ejemplo, separando sólo un lado de la estructura del conjunto recubierto. En otras realizaciones alternativas, la ventana puede proporcionarse en la punta de la estructura del conjunto recubierto de tal manera que las superficies electroactivas queden expuestas en la punta del sensor. También pueden emplearse otros métodos y configuraciones para exponer superficies electroactivas.

En algunas realizaciones, el electrodo de trabajo tiene un diámetro de desde aproximadamente 0,001 pulgadas o menos hasta aproximadamente 0,010 pulgadas o más, preferiblemente desde aproximadamente 0,002 pulgadas hasta aproximadamente 0,008 pulgadas y más preferiblemente desde aproximadamente 0,004 pulgadas hasta aproximadamente 0,005 pulgadas. La longitud de la ventana puede ser de desde aproximadamente 0,1 mm (aproximadamente 0,004 pulgadas) o menos hasta aproximadamente 2 mm (aproximadamente 0,078 pulgadas) o más, y preferiblemente desde aproximadamente 0,5 mm (aproximadamente 0,02 pulgadas) hasta aproximadamente 0,75 mm (0,03 pulgadas). En tales realizaciones, el área de superficie expuesta del electrodo de trabajo es preferiblemente de desde aproximadamente 0,000013 pulg.² (0,0000839 cm²) o menos hasta aproximadamente 0,0025 pulg.² (0,016129 cm²) o más (suponiendo un diámetro de desde aproximadamente 0,001 pulgadas hasta aproximadamente 0,010 pulgadas y una longitud de desde aproximadamente 0,004 pulgadas hasta aproximadamente 0,078 pulgadas). El área de superficie expuesta preferida del electrodo de trabajo se selecciona para producir una señal de analito con una corriente en el rango de picoamperios, tal como se describe con más detalle en otra parte del presente documento. Sin embargo, una corriente en el rango de picoamperios puede depender de una variedad de factores, por ejemplo, el diseño de conjuntos de circuitos electrónicos (por ejemplo, velocidad de muestreo, consumo de corriente, resolución de bits del convertidor A/D, etc.), el sistema de membrana (por ejemplo, permeabilidad del analito a través del sistema de membrana), y el área de superficie expuesta del electrodo de trabajo. Por consiguiente, el área de superficie de electrodo de trabajo electroactiva expuesta puede seleccionarse para que tenga un valor mayor o menor que los rangos descritos anteriormente teniendo en cuenta las alteraciones en el sistema de membrana y/o conjunto de circuitos electrónico. En las realizaciones preferidas de un sensor de glucosa, puede ser ventajoso minimizar el área de superficie del electrodo de trabajo mientras se maximiza la difusividad de la glucosa para optimizar la relación señal/ruido mientras se mantiene el rendimiento del sensor en rangos de concentración de glucosa altos y bajos.

En algunas realizaciones alternativas, el área de superficie expuesta del electrodo de trabajo (y/u otro) puede aumentarse alterando la sección transversal del propio electrodo. Por ejemplo, en algunas realizaciones, la sección transversal del electrodo de trabajo puede definirse mediante una configuración en cruz, estrella, trébol, con nervaduras, con hoyuelos, con crestas, irregular u otra configuración no circular; así, para cualquier longitud de electrodo predeterminada, puede lograrse un área de superficie aumentada específica (en comparación con el área lograda por una sección transversal circular). El aumento del área de superficie del electrodo de trabajo puede ser ventajoso para proporcionar una señal aumentada en respuesta a la concentración de analito, lo que a su vez puede ser útil para mejorar la relación señal/ruido, por ejemplo.

En algunas realizaciones alternativas, pueden incluirse electrodos adicionales dentro del conjunto, por ejemplo, un sistema de tres electrodos (electrodos de trabajo, de referencia y contraelectrodo) y/o un electrodo de trabajo adicional (por ejemplo, un electrodo que puede usarse para generar oxígeno, que está configurado como un electrodo de sustracción de línea base, o que está configurado para medir analitos adicionales). La solicitud de patente estadounidense en tramitación junto con la presente n.º 11/007.635, presentada el 7 de diciembre de 2004 y titulada "SYSTEMS AND METHODS FOR IMPROVING ELECTROCHEMICAL ANALYTE SENSORS" y la solicitud de patente estadounidense n.º 11/004.561, presentada el 3 de diciembre de 2004 y titulada "CALIBRATION TECHNIQUES FOR A CONTINUOUS ANALYTE SENSOR" describen algunos sistemas y métodos para implementar y usar electrodos de trabajo, contraelectrodos y/o electrodos de referencia adicionales. En una implementación en la que el sensor comprende dos electrodos de trabajo, los dos electrodos de trabajo se yuxtaponen (por ejemplo, se extienden paralelos entre sí), alrededor de los cuales se dispone el electrodo de referencia (por ejemplo, enrollado helicoidalmente). En algunas realizaciones en las que se proporcionan dos o más electrodos de trabajo, los electrodos de trabajo pueden formarse en una configuración de hélice doble, triple, cuádruple, etc. a lo largo de la longitud del sensor (por ejemplo, rodeando un electrodo de referencia, varilla aislada u otra estructura de soporte). El sistema de electrodos resultante puede estar configurado con un sistema de membrana apropiado, en el que el primer electrodo de trabajo está configurado para medir una primera señal que comprende glucosa y la línea base y el electrodo de trabajo adicional está configurado para medir una señal de línea base que consiste sólo en la línea base (por ejemplo, configurado para ser sustancialmente similar al primer electrodo de trabajo sin una enzima dispuesta sobre el mismo). De esta manera, la señal de línea base puede sustraerse de la primera señal para producir una señal de glucosa sólo que no está sujeta sustancialmente a fluctuaciones en la línea base y/o especies interferentes en la señal.

Aunque las realizaciones preferidas ilustran una configuración de electrodos que incluye un hilo de metal a granel enrollado helicoidalmente alrededor de otro hilo de metal a granel, también se contemplan otras configuraciones de electrodos. En una realización alternativa, el electrodo de trabajo comprende un tubo con un electrodo de referencia

dispuesto o enrollado en el interior, que incluye un aislante entre ellos. Alternativamente, el electrodo de referencia comprende un tubo con un electrodo de trabajo dispuesto o enrollado en el interior, que incluye un aislante entre ellos. En otra realización alternativa, se proporciona una varilla de polímero (por ejemplo, aislante), en la que los electrodos se depositan (por ejemplo, electrochapados) sobre la misma. En aún otra realización alternativa, se proporciona una varilla metálica (por ejemplo, de acero), recubierta con un material aislante, sobre la que se depositan los electrodos de trabajo y de referencia. En aún otra realización alternativa, uno o más electrodos de trabajo se enrollan helicoidalmente alrededor de un electrodo de referencia.

Preferiblemente, los electrodos y los sistemas de membrana de las realizaciones preferidas están formados coaxialmente, es decir, los electrodos y/o el sistema de membrana comparten todos el mismo eje central. Aunque no se desea restringirse por la teoría, se cree que un diseño coaxial del sensor permite un diseño simétrico sin un radio de curvatura preferido. Concretamente, a diferencia de los sensores de la técnica anterior que comprenden una configuración sustancialmente plana que puede experimentar una curvatura regular alrededor del plano del sensor, el diseño coaxial de las realizaciones preferidas no tiene un radio de curvatura preferido y, por tanto, no están sujetas a una curvatura regular alrededor de un plano particular (que puede provocar fallos por fatiga, y similares). Sin embargo, pueden implementarse sensores no coaxiales con el sistema de sensor de las realizaciones preferidas.

Además de las ventajas descritas anteriormente, el diseño de sensor coaxial de las realizaciones preferidas permite que el diámetro del extremo de conexión del sensor (porción proximal) sea sustancialmente el mismo que el del extremo de detección (porción distal) de tal manera que la aguja es capaz de insertar el sensor en el huésped y luego deslizarlo hacia atrás sobre el sensor y liberar el sensor de la aguja, sin rendijas u otros diseños complejos de múltiples componentes.

En una realización alternativa de este tipo, los dos hilos del sensor se mantienen separados y configurados para su inserción en el huésped en ubicaciones próximas pero independientes. La separación de los electrodos de trabajo y de referencia en tal realización puede proporcionar estabilidad electroquímica adicional con fabricación simplificada y conectividad eléctrica. Un experto en la técnica apreciará que puede implementarse una variedad de configuraciones de electrodos con las realizaciones preferidas.

En algunas realizaciones, el sensor incluye una porción antimicrobiana configurada para extenderse a través del sitio de salida cuando el sensor se implanta en el huésped. Es decir, el sensor está diseñado con porciones *in vivo* y *ex vivo* tal como se describe con más detalle en otra parte del presente documento; además, el sensor comprende una porción de transición, también denominada porción antimicrobiana, ubicada entre las porciones *in vivo* y *ex vivo*. La porción antimicrobiana está diseñada para proporcionar efectos antimicrobianos al sitio de salida y al tejido adyacente cuando se implanta en el huésped.

En algunas realizaciones, la porción antimicrobiana comprende plata, por ejemplo, la porción de un electrodo de referencia de plata que está configurado para extenderse a través del sitio de salida cuando se implanta. Aunque las infecciones en el sitio de salida son un acontecimiento adverso habitual asociado con algunos dispositivos médicos transcutáneos convencionales, los dispositivos de las realizaciones preferidas están diseñados al menos en parte para minimizar la infección, minimizar la irritación y/o ampliar la duración de la implantación del sensor utilizando un electrodo de referencia de plata para que se extienda a través del sitio de salida cuando se implanta en un paciente. Aunque no se desea restringirse por la teoría, se cree que la plata puede reducir las infecciones tisulares locales (dentro del tejido y en el sitio de salida); concretamente, se cree que la liberación constante de cantidades moleculares de plata tiene un efecto antimicrobiano en el tejido biológico (por ejemplo, reduciendo o previniendo la irritación y la infección), también denominados efectos antimicrobianos pasivos. Aunque en el presente documento se describe un ejemplo de efectos antimicrobianos pasivos, un experto en la técnica puede apreciar una variedad de sistemas y métodos antimicrobianos pasivos que pueden implementarse con las realizaciones preferidas. Adicionalmente, se cree que los efectos antimicrobianos pueden contribuir a prolongar la vida útil de un sensor de analito transcutáneo, lo que permite una vida útil funcional de unos pocos días, por ejemplo, siete días o más. La figura 21 muestra datos de sensor de glucosa transcutáneo y valores de glucemia correspondientes a lo largo de aproximadamente siete días en un humano, en el que los datos de sensor de glucosa transcutáneo se formaron con una porción de transición de plata que se extendía a través del sitio de salida después de la implantación del sensor.

En algunas realizaciones, se proporcionan sistemas y métodos antimicrobianos activos en el sistema de sensor para mejorar adicionalmente los efectos antimicrobianos en el sitio de salida. En una de tales realizaciones, se dispone un hilo de plata auxiliar sobre o alrededor del sensor, en el que el hilo de plata auxiliar está conectado a la electrónica y configurado para hacer pasar una corriente suficiente para mejorar sus propiedades antimicrobianas (efectos antimicrobianos activos), tal como apreciará un experto en la técnica. La corriente puede pasar continuamente o de manera intermitente, de tal manera que se proporcionen suficientes propiedades antimicrobianas. Aunque en el presente documento se describe un ejemplo de efectos antimicrobianos activos, un experto en la técnica puede apreciar una variedad de sistemas y métodos antimicrobianos activos que pueden implementarse con las realizaciones preferidas.

Mecanismo de anclaje

Se prefiere que el sensor permanezca sustancialmente estacionario dentro del tejido del huésped, de tal manera que se minimice la migración o el movimiento del sensor con respecto al tejido circundante. Se cree que la migración o el movimiento provocan inflamación en el sitio del implante del sensor debido a irritación, y también pueden provocar ruido en la señal de sensor debido a artefactos relacionados con el movimiento, por ejemplo. Por tanto, puede ser ventajoso proporcionar un mecanismo de anclaje que proporcione soporte para el sensor en la porción *in vivo* para evitar los problemas mencionados anteriormente. La combinación de una geometría de sensor ventajosa con un anclaje ventajoso minimiza las piezas adicionales y permite un diseño del sensor de perfil bajo o pequeño de manera óptima. En una realización, el sensor incluye una topografía de superficie, tal como la topografía de superficie helicoidal proporcionada por el electrodo de referencia que rodea al electrodo de trabajo. En realizaciones alternativas, podría proporcionarse una topografía de superficie mediante una superficie rugosa, superficie porosa (por ejemplo, Parylene poroso), superficie con crestas, o similares. Además (o alternativamente), el anclaje puede proporcionarse mediante dientes, espinas, púas, aletas, ganchos, una porción bulbosa (por ejemplo, en el extremo distal), una curva en S a lo largo del sensor, una topografía de superficie rugosa, un cambio de diámetro cambiante gradualmente, combinaciones de los mismos, o similares, que pueden usarse solos o en combinación con la topografía de superficie helicoidal para estabilizar el sensor dentro del tejido subcutáneo.

Rigidez variable

Tal como se describió anteriormente, se cree que los dispositivos transcutáneos convencionales experimentan artefactos de movimiento asociados con el movimiento del huésped cuando el huésped está usando el dispositivo. Por ejemplo, cuando se inserta un sensor de análisis transcutáneo en el huésped, diversos movimientos en el sensor (por ejemplo, movimiento relativo dentro y entre el espacio subcutáneo, la dermis, la piel y las porciones externas del sensor) crean esfuerzos sobre el dispositivo, que se sabe que producen artefactos en la señal de sensor. Por consiguiente, existen diferentes consideraciones de diseño (por ejemplo, consideraciones de esfuerzos) en diversas secciones del sensor. Por ejemplo, la porción 42 distal del sensor puede beneficiarse en general de una mayor flexibilidad, ya que encuentra mayores esfuerzos mecánicos provocados por el movimiento del tejido dentro del paciente y el movimiento relativo entre las porciones *in vivo* y *ex vivo* del sensor. Por otro lado, la porción 40 proximal del sensor puede beneficiarse en general de un diseño más rígido y robusto para garantizar la integridad estructural y/o conexiones eléctricas fiables. Además, en algunas realizaciones en las que una aguja se retrae sobre la porción 40 proximal del dispositivo (véanse las figuras 6 a 8), un diseño más rígido puede minimizar el engarzado del sensor y/o facilitar la retracción de la aguja del sensor. Por tanto, al diseñar una mayor flexibilidad en la porción 42 *in vivo* (distal), se cree que la flexibilidad compensa el movimiento del paciente y el ruido asociado con el mismo. Al diseñar una mayor rigidez en la porción 40 *ex vivo* (proximal), puede mejorarse la resistencia al pandeo (para la retracción de la aguja sobre el sensor), las conexiones eléctricas y la integridad. En algunas realizaciones alternativas, un extremo distal más rígido y/o un extremo proximal más flexible pueden ser ventajosos tal como se describe en la solicitud de patente estadounidense n.º 11/077.759, presentada el 10 de marzo de 2005, y titulada "TRANSCUTANEOUS MEDICAL DEVICE WITH VARIABLE STIFFNESS".

Las realizaciones preferidas proporcionan una porción 42 distal del sensor 32 diseñada para ser más flexible que una porción 40 proximal del sensor. La rigidez variable de las realizaciones preferidas puede proporcionarse mediante un paso variable de uno cualquiera o más hilos enrollados helicoidalmente del dispositivo, una sección transversal variable de uno cualquiera o más hilos del dispositivo y/o endurecimiento y/o ablandamiento variable de uno cualquiera o más hilos del dispositivo, tal como se describe con más detalle con referencia a la solicitud de patente estadounidense en tramitación junto con la presente n.º 11/077.759, presentada el 10 de marzo de 2005, y titulada "TRANSCUTANEOUS MEDICAL DEVICE WITH VARIABLE STIFFNESS".

Sistema de membrana

La figura 5C es una vista en sección transversal a través del sensor en la línea C-C de la figura 5B que muestra la superficie electroactiva expuesta del electrodo de trabajo rodeado por el sistema de membrana en una realización. Preferiblemente, se deposita un sistema de membrana sobre al menos una porción de las superficies electroactivas del sensor 32 (electrodo de trabajo y opcionalmente electrodo de referencia) y proporciona protección de la superficie expuesta del electrodo frente al entorno biológico, resistencia a la difusión (limitación) del analito si es necesario, un catalizador para permitir una reacción enzimática, limitación o bloqueo de interferentes y/o hidrofobicidad en las superficies electroquímicamente reactivas de la superficie de contacto del sensor. Se describen algunos ejemplos de sistemas de membrana adecuados en la solicitud de patente estadounidense en tramitación junto con la presente n.º 10/838.912, presentada el 3 de mayo de 2004 y titulada "IMPLANTABLE ANALYTE SENSOR".

En general, el sistema de membrana incluye una pluralidad de dominios, por ejemplo, un dominio 47 de electrodo, un dominio 48 de interferencia, un dominio 49 enzimático (por ejemplo, incluida la glucosa oxidasa) y un dominio 50 de resistencia, y puede incluir un dominio de alta solubilidad DE oxígeno y/o un dominio bioprotector (no mostrado), tal como se describe con más detalle en la solicitud de patente estadounidense n.º 10/838.912, y tal como se describe con más detalle a continuación. El sistema de membrana puede depositarse sobre las superficies electroactivas expuestas usando técnicas conocidas de película delgada (por ejemplo, pulverización, electrodeposición, inmersión, o similares). En una realización, se depositan uno o más dominios sumergiendo el sensor en una disolución y extrayendo el sensor a una velocidad que proporcione el grosor de dominio apropiado. Sin embargo, el sistema de

membrana puede disponerse sobre (o depositarse sobre) las superficies electroactivas usando cualquier método conocido tal como apreciará un experto en la técnica.

Dominio de electrodo

En algunas realizaciones, el sistema de membrana comprende un dominio 47 de electrodo opcional. El dominio 47 de electrodo se proporciona para garantizar que se produzca una reacción electroquímica entre las superficies electroactivas del electrodo de trabajo y el electrodo de referencia y, por tanto, el dominio 47 de electrodo está situado preferiblemente más próximo a las superficies electroactivas que el dominio enzimático. Preferiblemente, el dominio 47 de electrodo incluye un recubrimiento semipermeable que mantiene una capa de agua en las superficies electroquímicamente reactivas del sensor, por ejemplo, puede emplearse un humectante en un material aglutinante como dominio de electrodo; esto permite el transporte completo de iones en el medio acuoso. El dominio de electrodo también puede ayudar a estabilizar el funcionamiento del sensor superando los problemas de arranque y deriva del electrodo provocados por un electrolito inadecuado. El material que forma el dominio de electrodo también puede proteger frente al daño mediado por el pH que puede resultar de la formación de un gran gradiente de pH debido a la actividad electroquímica de los electrodos.

En una realización, el dominio 47 de electrodo incluye una película de hidrogel flexible, hinchable en agua que tiene un grosor de "película seca" de desde aproximadamente 0,05 micrómetros o menos hasta aproximadamente 20 micrómetros o más, más preferiblemente desde aproximadamente 0,05, 0,1, 0,15, 0,2, 0,25, 0,3, 0,35, 0,4, 0,45, 0,5, 1, 1,5, 2, 2,5, 3 ó 3,5 hasta aproximadamente 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 ó 19,5 micrómetros, y más preferiblemente desde aproximadamente 2, 2,5 ó 3 micrómetros hasta aproximadamente 3,5, 4, 4,5 ó 5 micrómetros. El grosor de "película seca" se refiere al grosor de una película curada colada a partir de una formulación de recubrimiento mediante técnicas de recubrimiento convencionales.

En determinadas realizaciones, el dominio 47 de electrodo está formado por una mezcla curable de un polímero de uretano y un polímero hidrófilo. Algunos recubrimientos particularmente preferidos están formados por un polímero de poliuretano que tiene grupos funcionales carboxilato y segmentos de poliéter hidrófilos no iónicos, en los que el polímero de poliuretano está reticulado con una carbodiimida soluble en agua (por ejemplo, 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC)) en presencia de polivinilpirrolidona y curado a una temperatura moderada de aproximadamente 50°C.

Preferiblemente, el dominio 47 de electrodo se deposita mediante recubrimiento por pulverización o por inmersión de las superficies electroactivas del sensor 32. Más preferiblemente, el dominio de electrodo se forma mediante recubrimiento por inmersión de las superficies electroactivas en una disolución de electrodo y mediante curado del dominio durante un tiempo de desde aproximadamente 15 hasta aproximadamente 30 minutos a una temperatura de desde aproximadamente 40 hasta aproximadamente 55°C (y puede lograrse a vacío (por ejemplo, de 20 a 30 mmHg)). En realizaciones en las que se usa recubrimiento por inmersión para depositar el dominio de electrodo, una velocidad de inserción preferida de desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 3 pulgadas por minuto, con un tiempo de permanencia preferido de desde aproximadamente 0,5 hasta aproximadamente 2 minutos, y una velocidad de extracción preferida de desde aproximadamente 0,25 hasta aproximadamente 2 pulgadas por minuto proporcionan un recubrimiento funcional. Sin embargo, los valores fuera de los expuestos anteriormente pueden ser aceptables o incluso deseables en determinadas realizaciones, por ejemplo, dependiendo de la viscosidad y la tensión superficial, tal como apreciará un experto en la técnica. En una realización, las superficies electroactivas del sistema de electrodos se someten a recubrimiento por inmersión una vez (una capa) y se curan a 50°C a vacío durante 20 minutos.

Aunque en el presente documento se describe un dominio de electrodo independiente, en algunas realizaciones, puede proporcionarse suficiente hidrofiliidad en el dominio de interferencia y/o dominio enzimático (el dominio adyacente a las superficies electroactivas) para proporcionar el transporte completo de iones en el entorno acuoso (por ejemplo sin un dominio de electrodo definido).

Dominio de interferencia

En algunas realizaciones, se proporciona un dominio 48 de interferencia opcional, que incluye generalmente un dominio de polímero que restringe el flujo de uno o más interferentes. En algunas realizaciones, el dominio 48 de interferencia funciona como un tamiz molecular que permite que pasen a su través los analitos y otras sustancias que deben medir los electrodos, al tiempo que evita el paso de otras sustancias, incluyendo interferentes tales como el ascorbato y la urea (véase la patente estadounidense n.º 6.001.067 concedida a Shults). Algunos interferentes conocidos para un sensor electroquímico basado en glucosa oxidasa incluyen paracetamol, ácido ascórbico, bilirrubina, colesterol, creatinina, dopamina, efedrina, ibuprofeno, L-dopa, metildopa, salicilato, tetraciclina, tolazamida, tolbutamida, triglicéridos y ácido úrico.

Varios tipos de polímeros que pueden usarse como material base para el dominio 48 de interferencia incluyen poliuretanos, polímeros que tienen grupos iónicos colgantes y polímeros que tienen un tamaño de poro controlado, por ejemplo. En una realización, el dominio de interferencia incluye una membrana hidrófoba delgada que no es hinchable y restringe la difusión de especies de bajo peso molecular. El dominio 48 de interferencia es permeable a

sustancias de peso molecular relativamente bajo, tales como el peróxido de hidrógeno, pero restringe el paso de sustancias de mayor peso molecular, incluyendo glucosa y ácido ascórbico. Otros sistemas y métodos para reducir o eliminar especies de interferencia que pueden aplicarse al sistema de membrana de las realizaciones preferidas se describen en la solicitud de patente estadounidense en tramitación junto con la presente n.º 10/896.312 presentada el 21 de julio de 2004 y titulada "ELECTRODE SYSTEMS FOR ELECTROCHEMICAL SENSORS", n.º 10/991.353, presentada el 16 de noviembre de 2004 y titulada "AFFINITY DOMAIN FOR AN ANALYTE SENSOR", n.º 11/007.635, presentada el 7 de diciembre de 2004 y titulada "SYSTEMS AND METHODS FOR IMPROVING ELECTROCHEMICAL ANALYTE SENSORS" y n.º 11/004.561, presentada el 3 de diciembre de 2004 y titulada "CALIBRATION TECHNIQUES FOR A CONTINUOUS ANALYTE SENSOR". En algunas realizaciones alternativas, no se incluye un dominio de interferencia definido.

En realizaciones preferidas, el dominio 48 de interferencia se deposita sobre el dominio de electrodo (o directamente sobre las superficies electroactivas cuando no se incluye un dominio de electrodo definido) para un grosor de dominio de desde aproximadamente 0,05 micrómetros o menos hasta aproximadamente 20 micrómetros o más, más preferiblemente de desde aproximadamente 0,05, 0,1, 0,15, 0,2, 0,25, 0,3, 0,35, 0,4, 0,45, 0,5, 1, 1,5, 2, 2,5, 3 ó 3,5 hasta aproximadamente 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 ó 19,5 micrómetros, y más preferiblemente desde aproximadamente 2, 2,5 ó 3 micrómetros hasta aproximadamente 3,5, 4, 4,5 ó 5 micrómetros. Las membranas más gruesas también pueden ser útiles, pero generalmente se prefieren las membranas más delgadas porque tienen un menor impacto sobre la velocidad de difusión del peróxido de hidrógeno desde la membrana enzimática hasta los electrodos. Desafortunadamente, el grosor delgado de los dominios de interferencia usados de manera convencional puede introducir variabilidad en el procesamiento del sistema de membrana. Por ejemplo, si se incorpora demasiada o muy poca cantidad de dominio de interferencia dentro de un sistema de membrana, el rendimiento de la membrana puede verse afectado negativamente.

Dominio enzimático

En realizaciones preferidas, el sistema de membrana incluye además un dominio 49 enzimático dispuesto situado más distalmente de las superficies electroactivas que el dominio 48 de interferencia (o dominio 47 de electrodo cuando no se incluye una interferencia definida). En algunas realizaciones, el dominio enzimático se deposita directamente sobre las superficies electroactivas (cuando no se incluye ni un dominio de electrodo ni uno de interferencia). En las realizaciones preferidas, el dominio 49 enzimático proporciona una enzima para catalizar la reacción del analito y su correactante, tal como se describe con más detalle a continuación. Preferiblemente, el dominio enzimático incluye glucosa oxidasa; sin embargo, también pueden usarse otras oxidasas, por ejemplo, galactosa oxidasa o uricasa oxidasa.

Para que un sensor de glucosa electroquímico basado en enzimas funcione bien, la respuesta del sensor no está limitada preferiblemente ni por la actividad enzimática ni por la concentración de correactante. Debido a que las enzimas, incluida la glucosa oxidasa, están sujetas a desactivación en función del tiempo incluso en condiciones ambientales, este comportamiento se compensa al formar el dominio enzimático. Preferiblemente, el dominio 49 enzimático se construye a partir de dispersiones acuosas de polímeros de poliuretano coloidales que incluyen la enzima. Sin embargo, en realizaciones alternativas, el dominio enzimático se construye a partir de un material potenciador del oxígeno, por ejemplo, silicona o fluorocarbono, para proporcionar un suministro de oxígeno en exceso durante la isquemia transitoria. Preferiblemente, la enzima se inmoviliza dentro del dominio. Véase la solicitud de patente estadounidense número 10/896.639 presentada el 21 de julio de 2004 y titulada "Oxygen Enhancing Membrane Systems for Implantable Device".

En realizaciones preferidas, el dominio 49 enzimático se deposita sobre el dominio de interferencia para un grosor de dominio de desde aproximadamente 0,05 micrómetros o menos hasta aproximadamente 20 micrómetros o más, más preferiblemente desde aproximadamente 0,05, 0,1, 0,15, 0,2, 0,25, 0,3, 0,35, 0,4, 0,45, 0,5, 1, 1,5, 2, 2,5, 3 ó 3,5 hasta aproximadamente 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 ó 19,5 micrómetros y más preferiblemente desde aproximadamente 2, 2,5 ó 3 micrómetros hasta aproximadamente 3,5, 4, 4,5 ó 5 micrómetros. Sin embargo, en algunas realizaciones, el dominio enzimático se deposita sobre el dominio de electrodo o directamente sobre las superficies electroactivas. Preferiblemente, el dominio 49 enzimático se deposita recubrimiento por pulverización o por inmersión. Más preferiblemente, el dominio enzimático se forma mediante recubrimiento por inmersión del dominio de electrodo en una disolución de dominio enzimático y mediante curado del dominio durante desde aproximadamente 15 hasta aproximadamente 30 minutos a una temperatura de desde aproximadamente 40 hasta aproximadamente 55°C (y puede lograrse a vacío (por ejemplo, de 20 a 30 mmHg)). En realizaciones en las que se usa recubrimiento por inmersión para depositar el dominio enzimático a temperatura ambiente, una velocidad de inserción preferida de desde aproximadamente 1 pulgada por minuto hasta aproximadamente 3 pulgadas por minuto, con un tiempo de permanencia preferido de desde aproximadamente 0,5 minutos hasta aproximadamente 2 minutos, y una velocidad de extracción preferida de desde aproximadamente 0,25 pulgadas por minuto hasta aproximadamente 2 pulgadas por minuto proporcionan un recubrimiento funcional. Sin embargo, los valores fuera de los expuestos anteriormente pueden ser aceptables o incluso deseables en determinadas realizaciones, por ejemplo, dependiendo de la viscosidad y la tensión superficial, tal como apreciará un experto en la técnica. En una realización, el dominio 49 enzimático se forma mediante recubrimiento por inmersión dos veces (es decir, formando dos capas) en una disolución de recubrimiento y mediante curado a 50°C a vacío durante 20 minutos. Sin embargo, en algunas realizaciones, el dominio

enzimático puede formarse mediante recubrimiento por inmersión y/o recubrimiento por pulverización de una o más capas a una concentración, velocidad de inserción, tiempo de permanencia, velocidad de extracción y/o grosor deseado predeterminados de la disolución de recubrimiento.

5 Dominio de resistencia

En realizaciones preferidas, el sistema de membrana incluye un dominio 50 de resistencia dispuesto más distal de las superficies electroactivas que el dominio 49 enzimático. Aunque la siguiente descripción se refiere a un dominio de resistencia para un sensor de glucosa, el dominio de resistencia también puede modificarse para otros analitos y correactantes.

Existe un exceso molar de glucosa en relación con la cantidad de oxígeno en sangre; es decir, por cada molécula de oxígeno libre en el líquido extracelular, normalmente hay más de 100 moléculas de glucosa presentes (véase Updike *et al.*, *Diabetes Care* 5:207-21 (1982)). Sin embargo, a un sensor de glucosa basado en enzimas inmovilizadas que emplea oxígeno como correactante se le suministra preferiblemente oxígeno en un exceso no limitante de la velocidad para que el sensor responda linealmente a los cambios en la concentración de glucosa, sin responder a los cambios en la concentración de oxígeno. Específicamente, cuando una reacción de monitorización de glucosa está limitada por oxígeno, no se logra la linealidad por encima de las concentraciones mínimas de glucosa. Sin una membrana semipermeable situada sobre el dominio enzimático para controlar el flujo de glucosa y oxígeno, puede obtenerse una respuesta lineal a los niveles de glucosa sólo para concentraciones de glucosa de hasta aproximadamente 40 mg/dl. Sin embargo, en un entorno clínico, es deseable una respuesta lineal a los niveles de glucosa hasta al menos aproximadamente 400 mg/dl.

El dominio 50 de resistencia incluye una membrana semipermeable que controla el flujo de oxígeno y glucosa al dominio 49 enzimático subyacente, preferiblemente, producir oxígeno en un exceso no limitante de la velocidad. Como resultado, el límite superior de linealidad de la medición de glucosa se extiende a un valor mucho mayor que el que se logra sin el dominio de resistencia. En una realización, el dominio 50 de resistencia presenta una razón de permeabilidad de oxígeno con respecto a glucosa de desde aproximadamente 50:1 o menos hasta aproximadamente 400:1 o más, preferiblemente de aproximadamente 200:1. Como resultado, la difusión unidimensional del reactante es adecuada para proporcionar oxígeno en exceso a todas las concentraciones razonables de glucosa y oxígeno que se encuentran en la matriz subcutánea (véase Rhodes *et al.*, *Anal. Chem.* 66:1520-1529 (1994)).

En realizaciones alternativas, una menor razón de oxígeno con respecto a glucosa puede ser suficiente para proporcionar oxígeno en exceso mediante el uso de un dominio de alta solubilidad de oxígeno (por ejemplo, un dominio o material a base de silicona o fluorocarbono) para mejorar el suministro/transporte de oxígeno al dominio 49 enzimático. Si se suministra más oxígeno a la enzima, también puede suministrarse entonces más glucosa a la enzima sin crear un exceso limitante de la velocidad de oxígeno. En realizaciones alternativas, el dominio de resistencia está formado a partir de una composición de silicona, tal como se describe en la solicitud estadounidense n.º 10/695,636 presentada el 28 de octubre de 2003 y titulada "SILICONE COMPOSITION FOR BIOCOMPATIBLE MEMBRANE".

En una realización preferida, el dominio 50 de resistencia incluye una membrana de poliuretano con regiones hidrófilas e hidrófobas para controlar la difusión de glucosa y oxígeno a un sensor de analito, fabricándose la membrana de manera fácil y reproducible a partir de materiales disponibles comercialmente. Un componente polimérico hidrófobo adecuado es un poliuretano o polieteruretano. El poliuretano es un polímero producido por la reacción de condensación de un diisocianato y un material que contiene hidroxilo difuncional. Una polieteruretano es un polímero producido por la reacción de condensación de un diisocianato y un material que contiene amina difuncional. Los diisocianatos preferidos incluyen diisocianatos alifáticos que contienen desde aproximadamente 4 hasta aproximadamente 8 unidades de metileno. Los diisocianatos que contienen restos cicloalifáticos también pueden ser útiles en la preparación de los componentes poliméricos y copoliméricos de las membranas de las realizaciones preferidas. El material que forma la base de la matriz hidrófoba del dominio de resistencia puede ser cualquiera de los conocidos en la técnica como apropiado para su uso como membranas en dispositivos de sensor y que tenga suficiente permeabilidad para permitir que los compuestos relevantes pasen a su través, por ejemplo, para permitir que una molécula de oxígeno pase a través de la membrana desde la muestra a examen para alcanzar los electrodos electroquímicos o enzimáticos activos. Los ejemplos de materiales que pueden usarse para fabricar membranas de tipo distinto a poliuretano incluyen polímeros vinílicos, poliéteres, poliésteres, poliamidas, polímeros inorgánicos tales como polisiloxanos y policarbosiloxanos, polímeros naturales tales como materiales celulósicos y basados en proteínas, y mezclas o combinaciones de los mismos.

En una realización preferida, el componente polimérico hidrófilo es poli(óxido de etileno). Por ejemplo, un componente de copolímero hidrófobo-hidrófilo útil es un polímero de poliuretano que incluye aproximadamente el 20% de poli(óxido de etileno) hidrófilo. Las porciones de poli(óxido de etileno) del copolímero se impulsan termodinámicamente para separarse de las porciones hidrófobas del copolímero y del componente polimérico hidrófobo. La porción de segmento blando a base de poli(óxido de etileno) del 20% del copolímero usado para formar la mezcla final afecta a la absorción de agua y la subsiguiente permeabilidad a la glucosa de la membrana.

En realizaciones preferidas, el dominio 50 de resistencia se deposita sobre el dominio 49 enzimático para producir un

5 grosor de dominio de desde aproximadamente 0,05 micrómetros o menos hasta aproximadamente 20 micrómetros o más, más preferiblemente desde aproximadamente 0,05, 0,1, 0,15, 0,2, 0,25, 0,3, 0,35, 0,4, 0,45, 0,5, 1, 1,5, 2, 2,5, 3 ó 3,5 hasta aproximadamente 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 ó 19,5 micrómetros, y más preferiblemente desde aproximadamente 2, 2,5 ó 3 micrómetros hasta aproximadamente 3,5, 4, 4,5 ó 5 micrómetros.

10 Preferiblemente, el dominio de resistencia se deposita sobre el dominio enzimático mediante recubrimiento por pulverización o recubrimiento por inmersión. En determinadas realizaciones, el recubrimiento por pulverización es la técnica de deposición preferida. El proceso de pulverización atomiza y nebuliza la disolución y, por tanto, la mayor parte o la totalidad del disolvente se evapora antes de que el material de recubrimiento se asiente sobre el dominio subyacente, minimizando de ese modo el contacto del disolvente con la enzima. Una ventaja adicional del recubrimiento por pulverización del dominio de resistencia tal como se describe en las realizaciones preferidas incluye la formación de un sistema de membrana que bloquea o resiste sustancialmente el ascorbato (un interferente electroquímico conocido en los sensores de glucosa que miden peróxido de hidrógeno). Aunque no se desea restringirse por la teoría, se cree que durante el proceso de depositar el dominio de resistencia tal como se describe en las realizaciones preferidas, se forma una morfología estructural, caracterizada porque el ascorbato no penetra sustancialmente a su través.

20 En realizaciones preferidas, el dominio 50 de resistencia se deposita sobre el dominio 49 enzimático mediante recubrimiento por pulverización de una disolución de desde aproximadamente el 1% en peso hasta aproximadamente el 5% en peso de polímero y desde aproximadamente el 95% en peso hasta aproximadamente el 99% en peso de solvente. Al pulverizar una disolución de material del dominio de resistencia, incluido un disolvente, sobre el dominio enzimático, es deseable mitigar o reducir sustancialmente cualquier contacto con la enzima de cualquier cantidad de disolvente en la disolución de pulverización que pueda desactivar la enzima subyacente del dominio 49 enzimático. El tetrahidrofurano (THF) es un disolvente que afecta mínima o insignificamente a la enzima del dominio enzimático tras la pulverización. También pueden ser adecuados para su uso otros disolventes, tal como apreciará un experto en la técnica.

30 Aunque pueden usarse una variedad de técnicas de pulverización o deposición, pulverizar el material del dominio de resistencia y hacer rotar el sensor al menos una vez 180° puede proporcionar una cobertura adecuada por el dominio de resistencia. Pulverizar el material del dominio de resistencia y hacer rotar el sensor al menos dos veces 120 grados proporciona una cobertura incluso mayor (una capa de cobertura de 360°), garantizando de ese modo resistividad a la glucosa, tal como se describió con más detalle anteriormente.

35 En realizaciones preferidas, el dominio 50 de resistencia se somete a recubrimiento por pulverización y posteriormente se cura durante un tiempo de desde aproximadamente 15 hasta aproximadamente 90 minutos a una temperatura de desde aproximadamente 40 hasta aproximadamente 60°C (y puede lograrse a vacío (por ejemplo, de 20 a 30 mmHg)). Un tiempo de curado de hasta aproximadamente 90 minutos o más puede ser ventajoso para garantizar el secado completo del dominio de resistencia. Aunque no se desea restringirse por la teoría, se cree que el secado completo del dominio de resistencia ayuda a estabilizar la sensibilidad de la señal de sensor de glucosa. Reduce la deriva de la sensibilidad de la señal a lo largo del tiempo, y se cree que el secado completo estabiliza el rendimiento de la señal de sensor de glucosa en entornos con menos oxígeno.

45 En una realización, el dominio 50 de resistencia se forma mediante el recubrimiento por pulverización de al menos seis capas (es decir, haciendo rotar el sensor diecisiete veces 120° para al menos seis capas de cobertura de 360°) y mediante curado a 50°C a vacío durante 60 minutos. Sin embargo, el dominio de resistencia puede formarse mediante recubrimiento por inmersión o recubrimiento por pulverización de cualquier capa o pluralidad de capas, dependiendo de la concentración de la disolución, la velocidad de inserción, el tiempo de permanencia, la velocidad de extracción y/o el grosor deseado de la película resultante.

50 Ventajosamente, los sensores con el sistema de membrana de las realizaciones preferidas, que incluyen un dominio 47 de electrodo y/o un dominio 48 de interferencia, un dominio 49 enzimático, y un dominio 50 de resistencia, proporcionan una respuesta de señal estable a niveles de glucosa crecientes de desde aproximadamente 40 hasta aproximadamente 400 mg/dl, y una función sostenida (al menos el 90% de la intensidad de señal) incluso a niveles bajos de oxígeno (por ejemplo, a aproximadamente 0,6 mg/l de O₂). Aunque no se desea restringirse por la teoría, se cree que el dominio de resistencia proporciona suficiente resistividad, o el dominio enzimático proporciona suficiente enzima, de tal manera que se observan limitaciones de oxígeno a una concentración de oxígeno mucho menor en comparación con los sensores de la técnica anterior.

60 En realizaciones preferidas, se prefiere una señal de sensor con una corriente en el rango de picoamperios, que se describe con más detalle en otra parte del presente documento. Sin embargo, la capacidad de producir una señal con una corriente en el rango de picoamperios puede depender de una combinación de factores, incluido el diseño del conjunto de circuitos electrónico (por ejemplo, convertidor A/D, resolución de bits, y similares), el sistema de membrana (por ejemplo, permeabilidad del analito a través del dominio de resistencia, concentración de enzima y/o disponibilidad de electrolito para la reacción electroquímica en los electrodos), y el área de superficie expuesta del electrodo de trabajo. Por ejemplo, el dominio de resistencia puede diseñarse para ser más o menos restrictivo para el analito dependiendo del diseño del conjunto de circuitos electrónico, sistema de membrana y/o área de superficie electroactiva expuesta del electrodo de trabajo.

Por consiguiente, en realizaciones preferidas, el sistema de membrana está diseñado con una sensibilidad de desde aproximadamente 1 pA/mg/dl hasta aproximadamente 100 pA/mg/dl, preferiblemente desde aproximadamente 5 pA/mg/dl hasta 25 pA/mg/dl, y más preferiblemente desde aproximadamente 4 hasta aproximadamente 7 pA/mg/dl. Aunque no se desea restringirse por ninguna teoría particular, se cree que los sistemas de membrana diseñados con una sensibilidad en los rangos preferidos permiten la medición de la señal de analito en situaciones de bajo nivel de analito y/o bajo nivel de oxígeno. Concretamente, los sensores de analito convencionales han mostrado una exactitud de medición reducida en bajos rangos de analito debido a una menor disponibilidad del analito para el sensor y/o han mostrado un mayor ruido de señal en rangos de analito altos debido a la falta de oxígeno necesario para reaccionar con la cantidad de analito que está midiéndose. Aunque no se desea restringirse por la teoría, se cree que los sistemas de membrana de las realizaciones preferidas, en combinación con el diseño de conjuntos de circuitos electrónicos y el diseño del área de superficie reactiva electroquímica expuesta, respaldan la medición del analito en el rango de picoamperios, lo que permite un nivel mejorado de resolución y exactitud en rangos de analito tanto bajos como altos que no se observan en la técnica anterior.

Enzima mutarrotasa

En algunas realizaciones, la mutarrotasa, una enzima que convierte la α -D-glucosa en β -D-glucosa, se incorpora en el sistema de membrana. La mutarrotasa puede incorporarse en el dominio enzimático y/o puede incorporarse en otro dominio del sistema de membrana. En general, la glucosa existe en dos isómeros distintos, α y β , que están en equilibrio entre sí en disolución y en la sangre o el líquido intersticial. En equilibrio, α está presente en una concentración relativa de aproximadamente el 35,5% y β está presente en una concentración relativa de aproximadamente el 64,5% (véase Okuda *et. al.*, Anal Biochem. Sep. de 1971; 43(1):312-5). La glucosa oxidada, que es una enzima convencional que se usa para reaccionar con glucosa en los sensores de glucosa, reacciona con la β -D-glucosa y no con la α -D-glucosa. Dado que sólo el isómero β -D-glucosa reacciona con la glucosa oxidada, pueden producirse lecturas erráticas en un sensor de glucosa que responda a un desplazamiento del equilibrio entre α -D-glucosa y β -D-glucosa. Muchos compuestos, tales como el calcio, pueden afectar a los desplazamientos del equilibrio de α -D-glucosa y β -D-glucosa. Por ejemplo, tal como se describe en la patente estadounidense n.º 3.964.974 concedida a Banaugh *et al.*, los compuestos que ejercen un efecto de aceleración de la mutarrotación sobre la α -D-glucosa incluyen histidina, ácido aspártico, imidazol, ácido glutámico, α -hidroxipiridina y fosfato.

Por consiguiente, un desplazamiento en el equilibrio de α -D-glucosa y β -D-glucosa puede hacer que un sensor de glucosa basado en glucosa oxidada tenga un error alto o bajo. Para superar los riesgos asociados con lecturas del sensor altas o bajas de manera errática debido a desplazamientos del equilibrio, el sensor de las realizaciones preferidas puede estar configurado para medir la glucosa total en el huésped, incluyendo α -D-glucosa y β -D-glucosa mediante la incorporación de la enzima mutarrotasa, que convierte la α -D-glucosa en β -D-glucosa.

Aunque los sensores de algunas realizaciones descritas en el presente documento incluyen un dominio de interferencia opcional para bloquear o reducir uno o más interferentes, se ha demostrado que los sensores con los sistemas de membrana de las realizaciones preferidas, que incluyen un dominio 47 de electrodo, un dominio 48 enzimático y un dominio 49 de resistencia, inhiben el ascorbato sin un dominio de interferencia adicional. Concretamente, se ha demostrado que el sistema de membrana de las realizaciones preferidas, que incluye un dominio 47 de electrodo, un dominio 48 enzimático y un dominio 49 de resistencia, sustancialmente no responde al ascorbato en rangos fisiológicamente aceptables. Aunque no se desea restringirse por la teoría, se cree que el proceso de procesamiento de pulverizar la deposición del dominio de resistencia mediante recubrimiento por pulverización, tal como se describe en el presente documento, da como resultado una morfología estructural que es sustancialmente resistente al ascorbato.

Sistemas de membrana sin interferencia

En general, se cree que pueden elegirse disolventes y/o métodos de deposición apropiados para uno o más de los dominios del sistema de membrana que forman uno o más dominios de transición de tal manera que los interferentes no permeen sustancialmente a su través. Por tanto, pueden construirse sensores sin dominios de interferencia definidos o depositados, que no responden a los interferentes. Aunque no se desea restringirse por la teoría, se cree que puede proporcionarse un sistema de membrana multicapa simplificado, un procedimiento de fabricación multicapa más robusto y una variabilidad reducida provocada por el grosor y la sensibilidad asociada al oxígeno y la glucosa del dominio de interferencia delgado de micrómetros depositado. Adicionalmente, se elimina el dominio de interferencia opcional basado en polímero, que inhibe normalmente la difusión del peróxido de hidrógeno, mejorando de ese modo la cantidad de peróxido de hidrógeno que pasa a través del sistema de membrana.

Conducto de oxígeno

Tal como se describió anteriormente, determinados sensores dependen de una enzima dentro del sistema de membrana a través del cual pasa el líquido corporal del huésped y en el que el analito (por ejemplo, glucosa) dentro del líquido corporal reacciona en presencia de un correactante (por ejemplo, oxígeno) para generar un producto.

Entonces se mide el producto usando métodos electroquímicos y, por tanto, la salida de un sistema de electrodos funciona como una medida del analito. Por ejemplo, cuando el sensor es un sensor de glucosa basado en glucosa oxidasa, la especie medida en el electrodo de trabajo es H₂O₂. Una enzima, la glucosa oxidasa, cataliza la conversión de oxígeno y glucosa en peróxido de hidrógeno y gluconato según la siguiente reacción:

5



Debido a que por cada molécula de glucosa que reacciona hay un cambio proporcional en el producto, H₂O₂, puede monitorizarse el cambio en H₂O₂ para determinar la concentración de glucosa. La oxidación de H₂O₂ por el electrodo de trabajo se equilibra mediante la reducción del oxígeno ambiental, la enzima genera H₂O₂ y otras especies reducibles en un contraelectrodo, por ejemplo. Véase Fraser, D.M., "An Introduction to *In vivo* Biosensing: Progress and Problems". En "Biosensors and the Body", D.M. Fraser, ed., 1997, págs. 1-56 John Wiley and Sons, Nueva York).

In vivo, la concentración de glucosa es generalmente unas cien veces o más la concentración de oxígeno. Por consiguiente, el oxígeno es un reactante limitante en la reacción electroquímica, y cuando se proporciona una cantidad insuficiente de oxígeno al sensor, el sensor no puede medir con exactitud la concentración de glucosa. Por tanto, se cree que la función del sensor deprimida o la inexactitud son el resultado de problemas en la disponibilidad de oxígeno para la enzima y/o la(s) superficie(s) electroactiva(s).

Por consiguiente, en una realización alternativa, se proporciona un conducto de oxígeno (por ejemplo, un dominio de alta solubilidad de oxígeno formado a partir de silicona o fluoroquímicos) que se extiende desde la porción *ex vivo* del sensor hasta la porción *in vivo* del sensor para aumentar la disponibilidad de oxígeno para la enzima. El conducto de oxígeno puede formarse como parte del material de recubrimiento (aislante) o puede ser un conducto independiente asociado con el conjunto de hilos que forma el sensor.

25

Materiales porosos de superficie de contacto biológica

En realizaciones alternativas, la porción 42 distal incluye un material poroso dispuesto sobre alguna porción de la misma, que modifica la respuesta tisular del huésped al sensor. En algunas realizaciones, el material poroso que rodea al sensor mejora y amplía de manera ventajosa el rendimiento y la vida útil del sensor a corto plazo al ralentizar o reducir la migración celular al sensor y la degradación asociada que estaría provocada de otro modo por la invasión celular si el sensor estuviera expuesto directamente al entorno *in vivo*. Alternativamente, el material poroso puede proporcionar estabilización del sensor a través del crecimiento de tejido en el material poroso a largo plazo. Los materiales porosos adecuados incluyen silicona, politetrafluoroetileno, politetrafluoroetileno expandido, polietileno-co-tetrafluoroetileno, poliolefina, poliéster, policarbonato, politetrafluoroetileno bioestable, homopolímeros, copolímeros, terpolímeros de poliuretanos, polipropileno (PP), poli(cloruro de vinilo) (PVCDF), poli(flúoruro de vinilo) (PVDF), poli(alcohol vinílico) (PVA), poli(tereftalato de butileno) (PBT), poli(metacrilato de metilo) (PMMA), polieteretercetona (PEEK), poliamidas, poliuretanos, polímeros celulósicos, polisulfonas y copolímeros de bloque de los mismos incluyendo, por ejemplo, copolímeros dibloque, tribloque, alternos, al azar y de injerto, así como metales, cerámicas, celulosa, polímeros de hidrogel, poli(metacrilato de 2-hidroxietilo, pHEMA), metacrilato de hidroxietilo, (HEMA), poli(acrilonitrilo-poli(cloruro de vinilo) (PAN-PVC), polietileno de alta densidad, copolímeros acrílicos, nailon, poli(difluoruro de vinilo), polianhídridos, poli(1-lisina), poli(ácido L-láctico), metacrilato de hidroxietilo, hidroxiapeptita, alúmina, zircona, fibra de carbono, aluminio, fosfato de calcio, titanio, aleación de titanio, nitinol, acero inoxidable y aleación de CoCr, o similares, tal como se describen en la solicitud de patente estadounidense n.º 10/842.716, presentada el 10 de mayo de 2004 y titulada "BIOINTERFACE MEMBRANES INCORPORATING BIOACTIVE AGENTS" y la solicitud de patente estadounidense n.º 10/647,065 presentada el 22 de agosto de 2003 y titulada "POROUS MEMBRANES FOR USE WITH IMPLANTABLE DEVICES".

En algunas realizaciones, el material poroso que rodea al sensor proporciona ventajas únicas a corto plazo (por ejemplo, de uno a 14 días) que pueden usarse para mejorar y ampliar el rendimiento y la vida útil del sensor. Sin embargo, tales materiales también pueden proporcionar ventajas a largo plazo (por ejemplo, más de 14 días). Particularmente, la porción *in vivo* del sensor (la porción del sensor que se implanta en el tejido del huésped) está encapsulada (parcial o totalmente) en un material poroso. El material poroso puede envolverse alrededor del sensor (por ejemplo, envolviendo el material poroso alrededor del sensor o insertando el sensor en una sección de material poroso dimensionada para recibir el sensor). Alternativamente, el material poroso puede depositarse sobre el sensor (por ejemplo, mediante electrohilado de un polímero directamente sobre el mismo). En aún otras realizaciones alternativas, el sensor se inserta en una sección seleccionada de biomaterial poroso. También puede usarse otros métodos para rodear la porción *in vivo* del sensor con un material poroso, tal como apreciará un experto en la técnica.

El material poroso que rodea al sensor ralentiza o reduce ventajosamente la migración celular al sensor y la degradación asociada que estaría provocada de otro modo por la invasión celular si el sensor estuviera expuesto directamente al entorno *in vivo*. Es decir, el material poroso proporciona una barrera que hace que la migración de las células hacia el sensor sea más tortuosa y, por tanto, más lenta (proporcionando ventajas a corto plazo). Se cree que esto reduce o ralentiza la pérdida de sensibilidad que se observa normalmente en un sensor a corto plazo a lo largo del tiempo.

65

En una realización en la que el material poroso es un material de alta solubilidad de oxígeno, tal como silicona porosa, el material poroso de alta solubilidad de oxígeno rodea parte o la totalidad de la porción 42 *in vivo* del sensor. Los materiales de alta solubilidad de oxígeno son materiales que retienen dinámicamente una alta disponibilidad de oxígeno que puede usarse para compensar el déficit de oxígeno local durante tiempos de isquemia transitoria (por ejemplo, silicona y fluorocarbonos). Se cree que parte del ruido de la señal que ve normalmente un sensor convencional puede atribuirse a un déficit de oxígeno. En una realización a modo de ejemplo, la silicona porosa rodea el sensor y, por tanto, aumenta de manera efectiva de ese modo la concentración de oxígeno local (proximal) al sensor. Por tanto, un aumento de la disponibilidad de oxígeno de manera proximal al sensor tal como se logra mediante esta realización garantiza que se proporcione al sensor un exceso de oxígeno con respecto a glucosa; reduciéndose de ese modo la probabilidad de reacciones limitadas por oxígeno en el mismo. Por consiguiente, al proporcionar un material de alta solubilidad de oxígeno (por ejemplo, silicona porosa) que rodea la porción *in vivo* del sensor, se cree que puede lograrse una mayor disponibilidad de oxígeno, una reducción del ruido de la señal, la longevidad y, en última instancia, un rendimiento mejorado del sensor.

15 Agentes bioactivos

En algunas realizaciones alternativas, se incorpora un agente bioactivo en el material poroso y/o el sistema de membrana descritos anteriormente, tal como se describe en la solicitud de patente estadounidense n.º 10/842.716, que se difunde al entorno adyacente a la región de detección. Adicional o alternativamente, puede administrarse un agente bioactivo localmente en el sitio de salida o en el sitio de implantación. Los agentes bioactivos adecuados son aquellos que modifican la respuesta tisular del huésped al sensor, por ejemplo, agentes antiinflamatorios, agentes antiinfecciosos, anestésicos, agentes inflamatorios, factores de crecimiento, agentes inmunosupresores, agentes antiplaquetarios, anticoagulantes, antiproliferativos, inhibidores de la ECA, agentes citotóxicos, compuestos anti-células de barrera, compuestos inductores de vascularización, moléculas anti-sentido, o mezclas de los mismos, tal como se describen con más detalle en la solicitud de patente estadounidense n.º 10/842.716.

En realizaciones en las que el material poroso está diseñado para mejorar a corto plazo (por ejemplo, entre aproximadamente 1 y 14 días) la vida útil o el rendimiento del sensor, puede elegirse un agente bioactivo adecuado para garantizar que el crecimiento de tejido no se produzca sustancialmente dentro de los poros del material poroso. Concretamente, al proporcionar un agente bioactivo de modificación tisular, tal como un agente antiinflamatorio (por ejemplo, dexametasona), puede inhibirse sustancialmente el crecimiento tisular, al menos a corto plazo, para mantener un transporte de glucosa suficiente a través de los poros del material poroso para mantener una sensibilidad estable.

En realizaciones en las que el material poroso está diseñado para mejorar a largo plazo (por ejemplo, entre aproximadamente un día y un año o más) la vida útil o el rendimiento del sensor, puede elegirse un agente bioactivo adecuado, tal como un compuesto de inducción de vascularización o un compuesto anti-células de barrera, para estimular el crecimiento de tejido sin formación de células de barrera.

En algunas realizaciones alternativas, la porción *in vivo* del sensor está diseñada con porosidad a su través, por ejemplo, un diseño en el que los hilos del sensor están configurados en una configuración de malla, hélice suelta (concretamente, con espacios entre los hilos), o con orificios microfabricados a su través. La porosidad dentro del sensor modifica la respuesta tisular del huésped al sensor, porque el tejido crece hacia adentro y/o a través de la porción *in vivo* del sensor aumenta la estabilidad del sensor y/o mejora la aceptación del sensor por parte del huésped, ampliando así la vida útil del sensor *in vivo*.

En algunas realizaciones alternativas, el sensor se fabrica parcial o totalmente usando un procedimiento continuo de carrete a carrete, en el que una o más etapas de fabricación están automatizadas. En tales realizaciones, puede proporcionarse un procedimiento de fabricación sustancialmente sin la necesidad de etapas de montaje y fijación manuales y sustancialmente sin la necesidad de interacción humana. Puede usarse un procedimiento en el que una pluralidad de sensores de las realizaciones preferidas, incluidos los electrodos, el aislante y el sistema de membrana, se fabrican continuamente en un procedimiento semiautomatizado o automatizado.

En una realización, una pluralidad de pares trenzados se forman continuamente en una bobina, en la que un electrodo de trabajo se recubre con un material aislante alrededor del cual se enrollan una pluralidad de electrodos de referencia. La pluralidad de pares trenzados se indexan preferiblemente y se mueven posteriormente desde una estación a la siguiente, mediante lo cual el sistema de membrana se deposita en serie según las realizaciones preferidas. Preferiblemente, la bobina es continua y permanece como tal durante todo el procedimiento de fabricación del sensor, incluido el enrollado de los electrodos, la aplicación del aislante y los procesos de recubrimiento de membranas. Después de secar el sistema de membrana, cada sensor individual se corta de la bobina continua.

Un procedimiento continuo de carrete a carrete para fabricar el sensor elimina el posible daño del sensor debido a la manipulación al eliminar las etapas de manipulación, y proporciona una fabricación más rápida debido a una resolución de problemas más rápida mediante aislamiento cuando un producto falla. Además, la ejecución de un procedimiento puede facilitarse debido a la eliminación de etapas que serían necesarias de otro modo (por ejemplo, etapas en un procedimiento de fabricación manual). Finalmente, puede lograrse una sistematicidad de producto aumentada o mejorada debido a procedimientos sistemáticos dentro de un entorno controlado en una operación impulsada por una

máquina o un robot.

En una realización alternativa, se contempla un procedimiento de fabricación continuo que usa la deposición física en fase de vapor en un vacío para formar el sensor. La deposición física en fase de vapor puede usarse para recubrir una o más capas aislantes sobre los electrodos, y puede usarse además para depositar el sistema de membrana sobre los mismos. Aunque no se desea restringirse por la teoría, se cree que implementando la deposición física en fase de vapor para formar algunas porciones o el sensor completo de las realizaciones preferidas, puede lograrse una fabricación simplificada, una deposición sistemática y una reproducibilidad global incrementada.

10 Aplicador

La figura 6 es una vista lateral en despiece ordenado de un aplicador, que muestra los componentes que permiten la inserción del sensor y la aguja. En esta realización, el aplicador 12 incluye un cuerpo 18 de aplicador que ayuda a alinear y guiar los componentes del aplicador. Preferiblemente, el cuerpo 18 de aplicador incluye una base 60 de cuerpo de aplicador que se engancha de manera acoplada con la unidad 14 de montaje y una tapa 62 de cuerpo de aplicador que permite relaciones adecuadas (por ejemplo, topes) entre los componentes del aplicador.

El subconjunto 20 de tubo guía incluye un portador 64 de tubo guía y un tubo 66 guía. En algunas realizaciones, el tubo guía es una cánula. El portador 64 de tubo guía se desliza a lo largo del cuerpo 18 de aplicador y mantiene la posición relativa apropiada del tubo 66 guía durante la inserción y posterior retracción. Por ejemplo, antes y durante la inserción del sensor, el tubo 66 guía se extiende a través del subconjunto 26 de contacto para mantener una abertura que permita la fácil inserción de la aguja a su través (véanse las figuras 7A a 7D). Durante la retracción del sensor, se tira del subconjunto 20 de tubo guía hacia atrás, enganchando y haciendo que la aguja y los componentes móviles asociados se retraigan de vuelta al aplicador 12 (véanse las figuras 7C y 7D).

Se proporciona un subconjunto 68 de aguja que incluye un portaagujas 70 y una aguja 72. El portaagujas 70 actúa conjuntamente con los demás componentes del aplicador y lleva la aguja 72 entre sus posiciones extendida y retraída. La aguja puede ser de cualquier tamaño apropiado que pueda abarcar el sensor 32 y ayudar en su inserción en el huésped. Los tamaños preferidos incluyen desde aproximadamente calibre 32 o menos hasta aproximadamente calibre 18 o más, más preferiblemente desde aproximadamente calibre 28 hasta aproximadamente calibre 25, para proporcionar una inserción cómoda para el huésped. Haciendo referencia al diámetro interior de la aguja, es preferible de aproximadamente 0,006 pulgadas a aproximadamente 0,023 pulgadas, y lo más preferible 0,013 pulgadas: El portaagujas 70 está configurado para engancharse con el portador 64 de tubo guía, mientras la aguja 72 está configurada para encajar de manera deslizante dentro del tubo 66 guía, lo que permite una fácil inserción (y retracción) guiada de la aguja a través del subconjunto 26 de contacto.

Se proporciona un subconjunto 74 de varilla de empuje que incluye un portador 76 de varilla de empuje y una varilla 78 de empuje. El portador 76 de varilla de empuje actúa conjuntamente con otros componentes del aplicador para garantizar que el sensor se inserte correctamente en la piel del huésped, concretamente el portador 76 de varilla de empuje lleva la varilla 78 de empuje entre sus posiciones extendida y retraída. En esta realización, la varilla 78 de empuje está configurada para encajar de manera deslizante dentro de la aguja 72, lo que permite que se empuje (libere) el sensor 32 desde la aguja 72 tras la retracción de la aguja, que se describe con más detalle con referencia a las figuras 7A a 7D. En algunas realizaciones, está diseñada o se permite una ligera curvatura o forma de serpentina en el sensor para mantener el sensor dentro de la aguja por apriete. Aunque no se desea restringirse por la teoría, se cree que un ligero ajuste por fricción del sensor dentro de la aguja minimiza el movimiento del sensor durante la extracción de la aguja y mantiene el sensor dentro de la aguja antes de la extracción de la aguja.

Se proporciona un subconjunto 22 de émbolo que incluye un émbolo 80 y una tapa 82 de émbolo. El subconjunto 22 de émbolo actúa conjuntamente con otros componentes del aplicador para garantizar la inserción y la posterior retracción apropiadas de los componentes del aplicador. En esta realización, el émbolo 80 está configurado para engancharse con la varilla de empuje para garantizar que el sensor permanezca extendido (concretamente, en el huésped) durante la retracción, tal como se describe con más detalle con referencia a la figura 7C.

55 Inserción del sensor

Las figuras 7A a 7D son vistas esquemáticas en sección transversal lateral que ilustran los componentes del aplicador y sus relaciones de actuación conjunta en diversas etapas de la inserción del sensor. La figura 7A ilustra la aguja y el sensor cargados antes de la inserción del sensor. La figura 7B ilustra la aguja y el sensor después de la inserción del sensor. La figura 7C ilustra el sensor y la aguja durante la retracción de la aguja. La figura 7D ilustra el sensor que permanece dentro del subconjunto de contacto después de la retracción de la aguja. Aunque las realizaciones descritas en el presente documento sugieren la inserción y/o retracción manuales de los diversos componentes, también puede emplearse la automatización de una o más de las etapas. Por ejemplo, pueden implementarse mecanismos cargados por resorte que pueden activarse para insertar y/o retraer automáticamente el sensor, la aguja u otros componentes del aplicador de actuación conjunta.

Haciendo referencia a la figura 7A, se muestra el sensor 32 dispuesto dentro de la aguja 72, que está dispuesta dentro

del tubo 66 guía. En esta realización, el tubo 66 guía se proporciona para mantener una abertura dentro del subconjunto 26 de contacto y/o los contactos 28 para proporcionar una fricción mínima entre la aguja 72 y el subconjunto 26 de contacto y/o los contactos 28 durante la inserción y retracción de la aguja 72. Sin embargo, el tubo guía es un componente opcional, que puede ser ventajoso en algunas realizaciones en las que el subconjunto 26 de contacto y/o los contactos 28 están formados a partir de un elastómero u otro material con un coeficiente de fricción relativamente alto, y que pueden omitirse en otras realizaciones en las que el subconjunto 26 de contacto y o los contactos 28 están formados por un material con un coeficiente de fricción relativamente bajo (por ejemplo, plástico duro o metal). Puede preferirse un tubo guía, o similar, en realizaciones en las que el subconjunto 26 de contacto y/o los contactos 28 están formados a partir de un material diseñado para sujetar por fricción el sensor 32 (véase la figura 7D), por ejemplo, mediante las características de relajación de un elastómero, o similar. En estas realizaciones, se proporciona el tubo guía para facilitar la inserción de la aguja a través de los contactos, mientras se permite una sujeción por fricción de los contactos en el sensor 32 tras la posterior retracción de la aguja. La estabilización del sensor en o sobre los contactos 28 se describe con más detalle con referencia a la figura 7D y siguientes. Aunque la figura 7A ilustra la aguja y el sensor insertados en el subconjunto de contacto como la configuración cargada inicial, las realizaciones alternativas contemplan una etapa de cargar la aguja a través del tubo 66 guía y/o los contactos 28 antes de la inserción del sensor.

Haciendo referencia a la figura 7B, el sensor 32 y la aguja 72 se muestran en una posición extendida. En esta etapa, la varilla 78 de empuje se ha forzado hasta una posición delantera, por ejemplo empujando en el émbolo mostrado en la figura 6, o similar. El émbolo 22 (figura 6) está diseñado para actuar conjuntamente con otros componentes del aplicador para garantizar que el sensor 32 y la aguja 72 se extienden juntos hasta una posición delantera (tal como se muestra); concretamente, la varilla 78 de empuje está diseñada para actuar conjuntamente con otros componentes del aplicador para garantizar que el sensor 32 mantiene la posición delantera simultáneamente dentro de la aguja 72.

Haciendo referencia a la figura 7C, se muestra la aguja 72 durante el proceso de retracción. En esta etapa, la varilla 78 de empuje se mantiene en su posición extendida (delantera) para mantener el sensor 32 en su posición extendida (delantera) hasta que la aguja 72 se ha retraído sustancialmente por completo de los contactos 28. Simultáneamente, los componentes del aplicador de actuación conjunta retraen la aguja 72 y el tubo 66 guía hacia atrás mediante un movimiento de tracción (manual o automatizado) sobre el mismo. En realizaciones preferidas, el portador 64 de tubo guía (figura 6) se engancha con los componentes del aplicador de actuación conjunta de tal manera que un movimiento hacia atrás (retracción) aplicado al portador de tubo guía retrae la aguja 72 y el tubo 66 guía, sin retraer (inicialmente) la varilla 78 de empuje. En una realización alternativa, la varilla 78 de empuje puede omitirse y el sensor 32 la mantuvo en su posición delantera mediante una leva, elastómero, o similar, que está en contacto con una porción del sensor mientras la aguja se mueve sobre otra porción del sensor. Pueden cortarse una o más rendijas en la aguja para mantener el contacto con el sensor durante la retracción de la aguja.

Haciendo referencia a la figura 7D, la aguja 72, el tubo 66 guía y la varilla 78 de empuje están todos retraídos del subconjunto 26 de contacto, dejando el sensor 32 dispuesto en el mismo. Los componentes del aplicador de actuación conjunta están diseñados de tal manera que cuando la aguja 72 se ha despejado sustancialmente de los contactos 28 y/o subconjunto 26 de contacto, la varilla 78 de empuje se retrae junto con la aguja 72 y el tubo 66 guía. El aplicador 12 luego puede liberarse (manual o automáticamente) de los contactos 28, tal como se describe con más detalle en otra parte del presente documento, por ejemplo, con referencia a las figuras 8D y 9A.

Las realizaciones preferidas están diseñadas generalmente con contactos elastoméricos para garantizar una fuerza de retención que retiene el sensor 32 dentro de la unidad 14 de montaje y para garantizar una conexión eléctrica estable del sensor 32 y sus contactos 28 asociados. Aunque las realizaciones ilustradas y el texto asociado describen que el sensor 32 se extiende a través de los contactos 28 para formar un ajuste por fricción en el mismo, se contemplan una variedad de alternativas. En una realización alternativa, el sensor está configurado para disponerse adyacente a los contactos (en lugar de entre los contactos). Los contactos pueden construirse en una variedad de configuraciones conocidas, por ejemplo, contactos metálicos, dedos en voladizo, pasadores de tipo Pogo, o similares, que están configurados para presionar contra el sensor después de la retracción de la aguja.

Las realizaciones ilustradas están diseñadas con contactos 28 coaxiales; concretamente, los contactos 28 están configurados para entrar en contacto con los electrodos 44, 46 de trabajo y de referencia axialmente a lo largo de la porción 42 distal del sensor 32 (véase la figura 5A). Tal como se muestra en la figura 5A, el electrodo 44 de trabajo se extiende más lejos que el electrodo 46 de referencia, lo que permite la conexión coaxial de los electrodos 44, 46 con los contactos 28 en ubicaciones espaciadas a lo largo de la porción distal del sensor (véanse también las figuras 9B y 10B). Aunque las realizaciones ilustradas emplean un diseño coaxial, se contemplan otros diseños dentro del alcance de las reivindicaciones preferidas. Por ejemplo, el electrodo de referencia puede situarse sustancialmente adyacente a (pero separado de) el electrodo de trabajo en la porción distal del sensor. De esta manera, los contactos 28 pueden estar diseñados uno junto a otro en vez de coaxialmente a lo largo del eje del sensor.

La figura 8A es una vista en perspectiva de un aplicador y una unidad de montaje en una realización que incluye un mecanismo 84 de cierre de seguridad. El mecanismo 84 de cierre de seguridad está configurado para bloquear el subconjunto 22 de émbolo en una posición estacionaria de tal manera que no pueda empujarse accidentalmente antes de liberar el mecanismo de cierre de seguridad. En esta realización, el sistema 10 de sensor se envasa (por ejemplo,

envía) preferiblemente en esta configuración bloqueada, en la que el mecanismo 84 de cierre de seguridad sujeta el subconjunto 22 de émbolo en su posición extendida, de tal manera que el sensor 32 no puede insertarse prematuramente (por ejemplo, liberarse accidentalmente). El mecanismo 84 de cierre de seguridad está configurado de tal manera que una fuerza de tracción mostrada en el sentido de la flecha (véase la figura 8A) libera el bloqueo del mecanismo de cierre de seguridad en el subconjunto de émbolo, permitiendo de ese modo la inserción del sensor. Aunque en el presente documento se ilustra y describe un mecanismo de cierre de seguridad que bloquea el subconjunto de émbolo, se contemplan una variedad de configuraciones de mecanismo de cierre de seguridad que bloquean el sensor para impedir que se libere prematuramente (es decir, que bloquean el sensor antes de la liberación del mecanismo de cierre de seguridad), tal como puede apreciar un experto en la técnica, y se encuentran dentro del alcance de las realizaciones preferidas.

La figura 8A ilustra adicionalmente un mecanismo 86 de bloqueo de fuerzas incluido en determinadas realizaciones alternativas del sistema de sensor, en el que el mecanismo 86 de bloqueo de fuerzas está configurado para garantizar un acoplamiento adecuado entre la unidad 16 electrónica y la unidad 14 de montaje (véase la figura 12A, por ejemplo). En las realizaciones en las que se forma un sello entre la unidad de montaje y la unidad electrónica, tal como se describe con más detalle en otra parte del presente documento, puede requerirse una fuerza apropiada para garantizar que se haya formado un sello suficientemente entre ellos; en algunas circunstancias, puede ser ventajoso garantizar que la unidad electrónica se haya acoplado correctamente (por ejemplo, ajuste rápido o acoplamiento de manera sellada) a la unidad de montaje. Por consiguiente, tras la liberación del aplicador 12 desde la unidad 14 de montaje (después de la inserción del sensor) y después de la inserción de la unidad 16 electrónica en la unidad 14 de montaje, el mecanismo 86 de bloqueo de fuerzas permite al usuario garantizar un acoplamiento apropiado y/o sello entre ellos. En la práctica, un usuario hace pivotar el mecanismo de bloqueo de fuerzas de tal manera que ejerza fuerza sobre la unidad 16 electrónica tirando hacia arriba de la pestaña circular ilustrada en la figura 8A. Aunque se ilustran un sistema y un método para proporcionar un ajuste seguro y/o sellado entre la unidad electrónica y la unidad de montaje, pueden emplearse otros diversos mecanismos de bloqueo de fuerzas que usan una variedad de sistemas y métodos para proporcionar un ajuste seguro y/o de sellado entre la unidad electrónica y la unidad de montaje (carcasa).

Las figuras 8B a 8D son vistas laterales de un aplicador y una unidad de montaje en una realización, que muestran varias etapas de inserción del sensor. La figura 8B es una vista lateral del aplicador enganchado de manera acoplada a la unidad de montaje antes de la inserción del sensor. La figura 8C es una vista lateral de la unidad de montaje y el aplicador después de haberse empujado el subconjunto de émbolo, extendiendo la aguja y el sensor desde la unidad de montaje (es decir, a través de la piel del huésped). La figura 8D es una vista lateral de la unidad de montaje y el aplicador después de que se haya retraído el subconjunto de tubo guía, retrayendo la aguja de vuelta al aplicador. Aunque los dibujos y el texto asociado ilustran y describen realizaciones en las que el aplicador está diseñado para la inserción y/o retracción manuales, alternativamente puede emplearse la inserción y/o retracción automática del sensor/aguja, por ejemplo, usando componentes cargados por resorte.

Las realizaciones preferidas proporcionan ventajosamente un sistema y un método para una fácil inserción del sensor y la posterior retracción de la aguja en un único movimiento de empujar y tirar. Debido al sistema de cierre mecánico del aplicador, el usuario ejerce una fuerza continua sobre la tapa 82 de émbolo y el portador 64 de tubo guía que inserta y retrae la aguja en un movimiento continuo. Cuando un usuario agarra el aplicador, sus dedos agarran el portador 64 de tubo guía mientras su pulgar (u otro dedo) se sitúa sobre la tapa 82 de émbolo. El usuario aprieta los dedos y el pulgar juntos continuamente, lo que hace que la aguja se inserte (a medida que el émbolo se desliza hacia adelante) y posteriormente se retraiga (a medida que el portador de tubo guía se desliza hacia atrás) debido al sistema de cierres ubicado dentro del aplicador (figuras 6 a 8) sin ningún cambio necesario de agarre o fuerza, dejando el sensor implantado en el huésped. En algunas realizaciones, un par de torsión continuo, cuando los componentes del aplicador están configurados para engancharse en rotación entre sí, puede reemplazar la fuerza continua. Algunos sensores de la técnica anterior, a diferencia de los sensores de las realizaciones preferidas, adolecen de etapas de inserción y retracción complejas, de múltiples etapas o de múltiples componentes para insertar y retirar la aguja del sistema de sensor.

La figura 8B muestra la unidad de montaje y el aplicador en la posición lista. El sistema de sensor puede enviarse en esta configuración, o puede indicarse al usuario que acople el aplicador 12 con la unidad 14 de montaje antes de la inserción del sensor. El ángulo de inserción α se fija preferiblemente mediante el enganche de manera acoplada del aplicador 12. En la realización ilustrada, el ángulo de inserción α se fija en el aplicador 12 por el ángulo de la base 60 de cuerpo de aplicador con el árbol del cuerpo 18 de aplicador. Sin embargo, pueden implementarse una variedad de sistemas y métodos para garantizar la colocación apropiada. La colocación apropiada garantiza que al menos una porción del sensor 32 se extiende por debajo de la dermis del huésped en el momento de la inserción. En realizaciones alternativas, el sistema 10 de sensor está diseñado con una variedad de ángulos de inserción ajustables. Una variedad de ángulos de inserción pueden ser ventajosos para adaptarse a una variedad de ubicaciones de inserción y/o configuraciones de dermis individuales (por ejemplo, el grosor de la dermis). En realizaciones preferidas, el ángulo de inserción α es de desde aproximadamente 0 hasta aproximadamente 90 grados, más preferiblemente desde aproximadamente 30 hasta aproximadamente 60 grados, e incluso más preferiblemente de aproximadamente 45 grados.

En la práctica, la unidad de montaje se coloca en una ubicación apropiada sobre la piel del huésped, por ejemplo, la piel del brazo, muslo o abdomen. Por tanto, retirar la capa 9 de respaldo de la almohadilla 8 adhesiva y presionar la porción de base de la unidad de montaje sobre la piel adhiere la unidad de montaje a la piel del huésped.

5 La figura 8C muestra la unidad de montaje y el aplicador después de que la aguja 72 se haya extendido desde la unidad 14 de montaje (es decir, insertado en el huésped) empujando el subconjunto 22 de varilla de empuje en el aplicador 12. En esta posición, el sensor 32 está dispuesto dentro de la aguja 72 (es decir, en su posición dentro del huésped) y se sujeta por los componentes del aplicador de actuación conjunta. En realizaciones alternativas, la unidad de montaje y/o el aplicador pueden estar configurados con la aguja/sensor extendido inicialmente. De esta manera,
10 puede simplificarse el diseño mecánico y puede eliminarse o modificarse la etapa de inserción asistida por émbolo. La aguja puede insertarse simplemente mediante una fuerza manual para perforar la piel del huésped, y sólo se requiere una etapa (de tracción) en el aplicador, que retira la aguja de la piel del huésped.

15 La figura 8D muestra la unidad de montaje y el aplicador después de que la aguja 72 se haya retraído en el aplicador 12, exponer el sensor 32 al tejido del huésped. Durante la retracción de la aguja, el subconjunto de varilla de empuje mantiene el sensor en su posición extendida (es decir, dentro del huésped). En realizaciones preferidas, la retracción de la aguja bloquea irreversiblemente la aguja dentro del aplicador de modo que no pueda liberarse, reinsertarse o reutilizarse accidental y/o intencionadamente. El aplicador está configurado preferiblemente como dispositivo desechable para reducir o eliminar la posibilidad de exposición de la aguja después de la inserción en el huésped. Sin embargo, también se contempla un aplicador reutilizable o recargable en algunas realizaciones alternativas. Después de la retracción de la aguja, el aplicador 12 puede liberarse de la unidad de montaje, por ejemplo, presionando el/los cierre(s) 30 de liberación, y el aplicador se desecha de manera apropiada. En realizaciones alternativas, pueden implementarse otras configuraciones de acoplamiento y liberación entre la unidad de montaje y el aplicador, o el aplicador puede liberarse automáticamente de la unidad de montaje después de la inserción del sensor y la posterior retracción de la aguja. En una realización alternativa, una sujeción de retención (por ejemplo, configuración de bola y retén) sujeta y libera la unidad electrónica (o aplicador).
20
25

En una realización alternativa, la unidad de montaje está configurada para acoplarse de manera liberable con el aplicador y la unidad electrónica de manera que cuando el aplicador se acopla de manera liberable a la unidad de montaje (por ejemplo, después de la inserción del sensor), la unidad electrónica está configurada para deslizarse dentro de la unidad de montaje, lo que activa la liberación del aplicador y el acoplamiento simultáneo de la unidad electrónica a la unidad de montaje. Los componentes mecánicos de actuación conjunta, por ejemplo, configuraciones de tipo bola deslizante y retén, pueden usarse para lograr el acoplamiento simultáneo de la unidad electrónica y la liberación del aplicador.
30
35

Las figuras 8E a 8G son vistas en perspectiva de un sistema 310 de sensor de una realización alternativa, que incluye un aplicador 312, una unidad 316 electrónica y una unidad 314 de montaje, que muestran diversas etapas de liberación del aplicador y/o acoplamiento de la unidad electrónica. La figura 8E es una vista en perspectiva del aplicador enganchado de manera acoplada a la unidad de montaje después de la inserción del sensor. La figura 8F es una vista en perspectiva de la unidad de montaje y el aplicador acoplados de manera acoplada mientras que la unidad electrónica se inserta de manera deslizante en la unidad de montaje. La figura 8G es una vista en perspectiva de la unidad electrónica enganchada de manera acoplada con la unidad de montaje después de que se haya liberado el aplicador.
40
45

En general, el sistema 310 de sensor comprende un sensor adaptado para la inserción transcutánea en la piel de un huésped; una carcasa 314 adaptada para su colocación adyacente a la piel del huésped; una unidad 316 electrónica que puede unirse de manera liberable a la carcasa; y un aplicador 312 configurado para insertar el sensor a través de la carcasa 314 y en la piel del huésped, en el que el aplicador 312 está adaptado para acoplarse de manera liberable con la carcasa 314, y en el que el sistema 310 está configurado para liberar el aplicador 312 de la carcasa cuando la unidad 316 electrónica se une a la carcasa 314.
50

La figura 8E muestra el sistema 310 de sensor después de que se haya insertado el sensor y antes de liberar el aplicador 312. En esta realización, la unidad 316 electrónica está diseñada para deslizarse dentro de la unidad 314 de montaje. Preferiblemente, la unidad 316 electrónica está configurada y dispuesta para deslizarse dentro la unidad 314 de montaje en una única orientación. En la realización ilustrada, el extremo de inserción es de sección ligeramente decreciente y en cola de milano para guiar la inserción de la unidad 316 electrónica en la carcasa 314; sin embargo, son posibles otras configuraciones de autoalineación. De esta manera, la unidad 316 electrónica autoalinea y orienta la unidad 316 electrónica en la carcasa, garantizando un ajuste apropiado y una conexión electrónica segura con el sensor.
55
60

La figura 8F muestra el sistema 310 de sensor después de que la unidad 316 electrónica se haya insertado en el mismo. Preferiblemente, la unidad 316 electrónica se ajusta por deslizamiento en la unidad de montaje. En algunas realizaciones, el sistema 310 de sensor puede diseñarse para permitir que la unidad 316 electrónica se una a la unidad 314 de montaje (es decir, se conecte operativamente al sensor) antes de que el sistema 310 de sensor se fije al huésped. Ventajosamente, este diseño proporciona estabilidad mecánica al sensor durante la inserción del transmisor.
65

La figura 8G muestra el sistema 310 de sensor tras la liberación del aplicador 312 de la unidad 314 de montaje y la unidad 316 electrónica. En esta realización, el sistema 310 de sensor está configurado de tal manera que al acoplar la unidad electrónica a la unidad de montaje se activa la liberación del aplicador 312 de la unidad 314 de montaje.

5 Por tanto, el sistema 310 de sensor descrito anteriormente, también denominado sistema deslizante, permite la autoalineación de la unidad electrónica, crea un sello mejorado alrededor de los contactos debido a una mayor fuerza de sujeción, proporciona estabilidad mecánica para el sensor durante la inserción de la unidad electrónica y provoca la liberación automática del aplicador y el bloqueo simultáneo de la unidad electrónica en la unidad de montaje.

10 Aunque el diseño general del sistema 10 de sensor da como resultado un volumen miniaturizado en comparación con numerosos dispositivos convencionales, tal como se describe con más detalle a continuación; el sistema 310 de sensor permite además una reducción del volumen, en comparación con, por ejemplo, el sistema 10 de sensor descrito anteriormente.

15 Las figuras 8H y 8I son vistas desde arriba comparativas del sistema de sensor mostrado en la realización alternativa ilustrada en las figuras 8E a 8G y en comparación con las realizaciones ilustradas en otra parte (véanse las figuras 1 a 3 y 10 a 12, por ejemplo). Concretamente, la realización alternativa descrita con referencia a las figuras 8E a 8G permite además un tamaño reducido (por ejemplo, masa, volumen, y similares) del dispositivo en comparación con otros determinados dispositivos. Se ha descubierto que el tamaño (incluido el volumen y/o el área de superficie) del dispositivo puede afectar a la función del dispositivo. Por ejemplo, el movimiento de la unidad de montaje/unidad electrónica provocado por influencias externas (por ejemplo, golpes u otro movimiento en la piel) se traslada al sensor *in vivo*, provocando artefactos de movimiento (por ejemplo, un efecto sobre la señal, o similar). Por consiguiente, al permitir una reducción de tamaño, puede lograrse una señal más estable con una comodidad general para el paciente mejorada.

25 Por consiguiente, el sistema 310 deslizante descrito en el presente documento, incluidos los sistemas y métodos para insertar el sensor y conectar la unidad electrónica a la unidad de montaje, habilita que se diseñe el subconjunto de unidad 316 de montaje/unidad 314 electrónica con un volumen de menos de aproximadamente 10 cm^3 , más preferiblemente menos de aproximadamente 8 cm^3 , e incluso más preferiblemente menos de aproximadamente 6 cm^3 , 5 cm^3 o 4 cm^3 o menos. En general, el subconjunto de unidad 316 de montaje/unidad 314 electrónica comprende una primera superficie principal y una segunda superficie principal opuesta a la primera superficie principal. La primera y la segunda superficies principales representan juntas preferiblemente al menos aproximadamente el 50% del área de superficie del dispositivo; la primera y la segunda superficies principales definen, cada una, un área de superficie en las que el área de superficie de cada superficie principal es menor de o igual a aproximadamente 10 cm^2 , preferiblemente menor de o igual a aproximadamente 8 cm^2 , y más preferiblemente menor de o igual a aproximadamente $6,5\text{ cm}^2$, 6 cm^2 , $5,5\text{ cm}^2$, 5 cm^2 , $4,5\text{ cm}^2$ o 4 cm^2 o menos. Normalmente, el subconjunto de unidad 316 de montaje/unidad 314 electrónica tiene una longitud 320 de menos de aproximadamente 40 mm por una anchura 322 de menos de aproximadamente 20 mm y un grosor de menos de aproximadamente 10 mm, y más preferiblemente una longitud 320 menor de o igual a aproximadamente 35 mm por una anchura 322 menor de o igual a aproximadamente 18 mm por un grosor menor de o igual a aproximadamente 9 mm.

45 En algunas realizaciones, el sensor 32 sale de la base de la unidad 14 de montaje en una ubicación distante de un borde de la base. En algunas realizaciones, el sensor 32 sale de la base de la unidad 14 de montaje en una ubicación sustancialmente más cercana al centro que los bordes de la misma. Aunque no desea restringirse por la teoría, se cree que al proporcionar un puerto de salida para el sensor 32 ubicado lejos de los bordes, el sensor 32 puede protegerse frente al movimiento entre el cuerpo y la unidad de montaje, la obstaculización del sensor por una fuente externa y/o contaminantes ambientales (por ejemplo, microorganismos) que pueden migrar bajo los bordes de la unidad de montaje. En algunas realizaciones, el sensor sale de la unidad de montaje alejándose de un borde exterior del dispositivo. La figura 21 muestra datos de sensor de glucosa transcutáneo y valores de glucemia correspondientes obtenidos a lo largo de aproximadamente siete días en un humano, en los que los datos de sensor de glucosa transcutáneo se configuraron con un puerto de salida situado en una ubicación sustancialmente más cercana al centro que los bordes de la base.

55 Sin embargo, en algunas realizaciones alternativas, el sensor sale de la unidad 14 de montaje en un borde o cerca de un borde del dispositivo. En algunas realizaciones, la unidad de montaje está configurada de tal manera que el puerto de salida (ubicación) del sensor sea ajustable; por tanto, en las realizaciones en las que la profundidad de la inserción del sensor es ajustable, pueden proporcionarse de ese modo seis grados de libertad.

Almohadilla adhesiva extensible

60 En determinadas realizaciones, se usa una almohadilla adhesiva con el sistema de sensor. Es deseable una variedad de parámetros de diseño al elegir una almohadilla adhesiva para la unidad de montaje. Por ejemplo: 1) la almohadilla adhesiva puede ser lo suficientemente resistente como para mantener un contacto total en todo momento y durante todos los movimientos (los dispositivos que se desprenden incluso ligeramente de la piel tienen un mayor riesgo de contaminación e infección), 2) la almohadilla adhesiva puede ser impermeable o permeable al agua, de tal manera que el huésped puede usar el dispositivo incluso cuando transpira mucho, se ducha o incluso cuando nada en algunos

casos, 3) la almohadilla adhesiva puede ser lo suficientemente flexible como para soportar fuerzas lineales y de rotación debido a los movimientos del huésped, 4) la almohadilla adhesiva puede ser cómoda para el huésped, 5) la almohadilla adhesiva puede liberarse fácilmente para minimizar el dolor del huésped, 6) y/o la almohadilla adhesiva puede liberarse fácilmente para proteger el sensor durante la liberación. Desafortunadamente, estos parámetros de diseño son difíciles de satisfacer simultáneamente usando almohadillas adhesivas conocidas, por ejemplo, están disponibles almohadillas adhesivas médicas resistentes disponibles pero generalmente no son precisas (por ejemplo, requieren una fuerza de "rasgado" significativa durante la liberación) y pueden ser dolorosas durante la liberación debido a la fuerza de su adhesión.

Por tanto, las realizaciones preferidas proporcionan una almohadilla 8 adhesiva para montar la unidad de montaje en el huésped, incluyendo una almohadilla adhesiva médica suficientemente resistente que satisface uno o más requisitos de resistencia mecánica y flexibilidad descritos anteriormente, y proporciona además una liberación fácil, precisa e indolora de la piel del huésped. La figura 9A es una vista lateral del conjunto de sensor, que ilustra el sensor implantado en el huésped con la unidad de montaje adherida a la piel del huésped mediante una almohadilla adhesiva en una realización. Concretamente, la almohadilla 8 adhesiva está formada por un material extensible que puede retirarse fácilmente de la piel del huésped estirándola longitudinalmente en una dirección sustancialmente paralela (o hasta aproximadamente 35 grados desde) el plano de la piel. Se cree que esta retirada fácil, precisa e indolora es una función tanto de la alta extensibilidad como de la capacidad de estiramiento de la almohadilla adhesiva.

En una realización, la almohadilla adhesiva extensible incluye una capa de espuma polimérica o está formada a partir de espuma de almohadilla adhesiva. Se cree que la adaptabilidad y elasticidad de la espuma ayuda a la adaptación a la piel y la elasticidad durante el movimiento de la piel. En otra realización, puede usarse una almohadilla adhesiva maciza estirable, tal como una almohadilla adhesiva maciza a base de caucho o a base de acrilato. En otra realización, la almohadilla adhesiva comprende una película, que puede ayudar a aumentar la resistencia a capacidad de carga y la resistencia a la rotura de la almohadilla adhesiva.

Las figuras 9B a 9C ilustran la liberación inicial y continuada de la unidad de montaje de la piel del huésped estirando la almohadilla adhesiva extensible en una realización. Para liberar el dispositivo, se tira de la almohadilla adhesiva de respaldo en una dirección sustancialmente paralela a (o hasta aproximadamente 35 grados desde) el plano del dispositivo. Simultáneamente, la almohadilla adhesiva extensible se estira y se libera de la piel de una manera relativamente fácil e indolora.

En una implementación, la unidad de montaje se adhiere a la piel del huésped a través de una única capa de almohadilla 8' adhesiva extensible, lo que se ilustra en las figuras 9A a 9C. La almohadilla adhesiva extensible incluye una pestaña 52 de tracción sustancialmente no extensible, que puede incluir una capa de almohadilla adhesiva ligera que permite que se sujete sobre la unidad 14 de montaje antes de su liberación. Además, la almohadilla adhesiva puede incluir además una pestaña 54 de sujeción sustancialmente no extensible, que permanece unida a la unidad de montaje durante el estiramiento de liberación para no fomentar la liberación completa y/o incontrolada de la unidad de montaje de la piel.

En una implementación alternativa, la almohadilla 8' adhesiva incluye dos lados, que incluyen la almohadilla adhesiva extensible y una almohadilla adhesiva de respaldo (no mostrada). En esta realización, la almohadilla adhesiva de respaldo está adherida a la superficie 25 trasera de la unidad de montaje mientras que la almohadilla 8' adhesiva extensible está adherida a la piel del huésped. Ambas almohadillas adhesivas proporcionan suficiente resistencia mecánica, flexibilidad y características de impermeabilidad o permeabilidad al agua apropiadas para su adhesión a la superficie respectiva. En algunas realizaciones, las almohadillas adhesivas extensible y de respaldo están diseñadas particularmente con una unión optimizada para sus respectivas superficies de unión (concretamente, la unidad de montaje y la piel).

En otra implementación alternativa, la almohadilla 8' adhesiva incluye una almohadilla adhesiva extensible de doble cara que rodea una capa intermedia o capa de respaldo (no mostrada). La capa de respaldo puede comprender una película de respaldo convencional o puede estar formada a partir de espuma para mejorar la comodidad, adaptabilidad y flexibilidad. Preferiblemente, cada cara de la almohadilla adhesiva de doble cara está diseñada respectivamente para una superficie de unión apropiada (concretamente, la unidad de montaje y la piel). Es posible una variedad de configuraciones alternativas de estiramiento y liberación. La liberación controlada de uno o ambas caras de la almohadilla adhesiva puede facilitarse mediante las longitudes relativas de cada cara de la almohadilla adhesiva, mediante la incorporación de una zona de almohadilla no adhesiva, o similar.

Las figuras 10A y 10B son vistas en perspectiva y en sección transversal lateral, respectivamente, de la unidad de montaje inmediatamente después de la inserción del sensor y la liberación del aplicador de la unidad de montaje. En una realización, tal como la ilustrada en las figuras 10A y 10B, el subconjunto 26 de contacto se mantiene en su posición de inserción, sustancialmente en el ángulo de inserción α del sensor. El mantenimiento del subconjunto 26 de contacto en el ángulo de inserción α durante la inserción habilita que el sensor 32 se inserte fácilmente en línea recta a través del subconjunto 26 de contacto. El subconjunto 26 de contacto incluye además una bisagra 38 que permite el movimiento del subconjunto 26 de contacto desde una posición en ángulo hasta una plana. El término "bisagra", tal como se usa en el presente documento, es un término amplio y se usa en su sentido habitual incluyendo,

sin limitación, un mecanismo que permite la articulación de dos o más partes o porciones de un dispositivo. El término es lo suficientemente amplio como para incluir una bisagra deslizante, por ejemplo, un mecanismo de abisagrado de tipo bola y retén.

5 Aunque las realizaciones ilustradas describen un ángulo de inserción fijo diseñado en el aplicador, realizaciones alternativas pueden diseñar el ángulo de inserción en otros componentes del sistema. Por ejemplo, el ángulo de inserción puede diseñarse en la unión del aplicador con la unidad de montaje, o similar. En algunas realizaciones alternativas, puede diseñarse una variedad de ángulos de inserción ajustables en el sistema para proporcionar una variedad de configuraciones de la dermis del huésped.

10 La figura 10B ilustra el sensor 32 extendiéndose desde la unidad 14 de montaje una distancia preseleccionada, que define la profundidad de inserción del sensor en el huésped. La composición dérmica y subcutánea de animales y humanos es variable y una profundidad de inserción fija puede no ser apropiada para todas las implantaciones. Por consiguiente, en una realización alternativa, la distancia que se extiende el sensor desde la unidad de montaje es ajustable para adaptarse a una variedad de tipos de cuerpo del huésped. Por ejemplo, el aplicador 12 puede diseñarse con una variedad de configuraciones ajustables, que controlan la distancia que la aguja 72 (y, por tanto, el sensor 32) se extiende tras la inserción del sensor. Un experto en la técnica apreciará que pueden emplearse una variedad de medios y mecanismos para adaptarse a profundidades de inserción de sensor ajustables, que se consideran dentro del alcance de las realizaciones preferidas. La profundidad de inserción preferida es de desde aproximadamente 0,1 mm o menos hasta aproximadamente 2 cm o más, preferiblemente desde aproximadamente 0,15, 0,2, 0,25, 0,3, 0,35, 0,4 ó 0,45 mm hasta aproximadamente 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8 ó 1,9 cm.

15 Las figuras 11A y 11B son vistas en perspectiva y en sección transversal lateral, respectivamente, de la unidad de montaje después de articular el subconjunto de contacto con respecto a su posición funcional (que también se denomina posición insertada, implantada o de detección). La bisagra 38 habilita que el subconjunto 26 de contacto se incline desde su posición de inserción (figura 10) hasta su posición funcional (figura 11) presionando hacia abajo sobre el subconjunto de contacto, por ejemplo. Determinadas realizaciones proporcionan este movimiento de pivotado a través de dos piezas independientes (el subconjunto 26 de contacto y la unidad 14 de montaje conectados por una bisagra, por ejemplo, una bisagra o junta de almohadilla mecánica o adhesiva. Una variedad de mecanismos de pivotado, articulación y/o abisagrado pueden emplearse con los sensores de realizaciones preferidas. Por ejemplo, la bisagra puede formarse como parte del subconjunto 26 de contacto. El subconjunto de contacto puede estar formado a partir de una pieza flexible de material (tal como silicona, caucho de uretano u otro material flexible o elastomérico), en la que el material es suficientemente flexible como para permitir el curvado o abisagrado del subconjunto de contacto desde un ángulo apropiado para la inserción (figuras 10A y 10B) hasta una configuración funcional inferior (figuras 11A y 11B).

25 El movimiento de pivotado relativo del subconjunto de contacto es ventajoso, por ejemplo, para habilitar el diseño de un dispositivo de perfil bajo mientras se proporciona soporte para un ángulo de inserción de aguja apropiado. En su posición de inserción, el sistema de sensor está diseñado para una fácil inserción del sensor mientras se forma una conexión eléctrica estable con los contactos 28 asociados. En su posición funcional, el sistema de sensor mantiene un perfil bajo para conveniencia, comodidad y discreción durante el uso. Por tanto, los sistemas de sensor de las realizaciones preferidas están diseñados ventajosamente con una configuración de abisagrado para proporcionar un ángulo de inserción guiado óptimo mientras se mantiene un dispositivo de perfil bajo durante el uso del sensor.

30 En algunas realizaciones, se incorpora un elemento o una característica de amortiguación en el diseño del sensor y está configurado para absorber el movimiento de la porción *in vivo* y/o *ex vivo* del sensor. Los sensores de analito convencionales pueden experimentar artefactos relacionados con el movimiento asociados con el movimiento del huésped cuando el huésped está usando el dispositivo. Por ejemplo, cuando se inserta un sensor de analito transcutáneo en el huésped, diversos movimientos en el sensor (por ejemplo, el movimiento relativo entre la porción *in vivo* y la porción *ex vivo* y/o movimiento dentro del huésped) crean esfuerzos sobre el dispositivo y pueden producir ruido en la señal de sensor. Por consiguiente, en algunas realizaciones, un elemento de amortiguación está ubicado en la unidad de montaje/sensor en una ubicación que absorbe los esfuerzos asociados con el movimiento descrito anteriormente.

35 En las realizaciones preferidas, el sensor 32 se curva desde una configuración sustancialmente recta hasta una sustancialmente curvada tras hacer pivotar el subconjunto de contacto desde la posición de inserción hasta la funcional. La configuración del sensor sustancialmente recta durante la inserción proporciona ventajosamente facilidad de inserción del sensor, mientras que la curvatura sustancial en el sensor en su posición funcional proporciona ventajosamente estabilidad en el extremo proximal del sensor con flexibilidad/movilidad en el extremo distal del sensor. Adicionalmente, el movimiento dentro de la unidad de montaje (por ejemplo, provocado por fuerzas externas a la unidad de montaje, movimiento de la piel, y similares) no se traslada sustancialmente a la porción *in vivo* del sensor. Concretamente, la curvatura formada dentro del sensor 32 funciona para romper la resistencia al pandeo, provocando una flexión que absorbe eficazmente los movimientos del sensor durante el uso. Adicionalmente, el sensor puede diseñarse con una longitud tal que cuando el subconjunto 26 de contacto se hace pivotar hasta su posición funcional (figura 10B), el sensor empuja hacia adelante y se flexiona, lo que le permite absorber el movimiento entre las porciones *in vivo* y *ex vivo* del sensor. Se cree que las dos ventajas anteriores minimizan los artefactos de movimiento

en la señal de sensor y/o minimizan el daño al sensor provocado por el movimiento, ambos de los cuales (artefactos de movimiento y daño) se han observado en sensores transcutáneos convencionales.

En algunas realizaciones alternativas, el elemento de amortiguación puede ser un elemento de expansión y contracción, tal como un dispositivo de resorte, acordeón, telescópico o de tipo fuelle. En general, el elemento de amortiguación puede estar ubicado de tal manera que el movimiento relativo entre el sensor, la unidad de montaje y el huésped se absorba sin afectar (o mínimamente) a la conexión del sensor a la unidad de montaje y/o la estabilidad del sensor dentro del sitio de implantación; por ejemplo, el elemento de amortiguación puede estar formado como parte de o conectarse al sensor 32.

Las figuras 12A a 12C son vistas en perspectiva y laterales de un sistema de sensor que incluye la unidad 14 de montaje y la unidad 16 electrónica unida a la misma. Después de la inserción del sensor, el sistema 10 de sensor de analito transcutáneo mide una concentración de un analito o una sustancia indicativa de la concentración o presencia del analito tal como se describió anteriormente. Aunque los ejemplos se refieren a un sensor de glucosa, el sensor de analito puede ser un sensor capaz de determinar el nivel de cualquier analito adecuado en el cuerpo, por ejemplo, oxígeno, lactasa, insulina, hormonas, colesterol, medicamentos, virus, o similares. Una vez que la unidad 16 electrónica está conectada a la unidad 14 de montaje, el sensor 32 es capaz de medir los niveles del analito en el huésped.

La conexión desmontable entre la unidad 14 de montaje y la unidad 16 electrónica proporciona una capacidad de fabricación mejorada, concretamente, la unidad 14 de montaje relativamente económica puede desecharse cuando se reemplaza el sistema de sensor después de su vida útil, mientras que la unidad 16 electrónica relativamente más cara puede reutilizarse con múltiples sistemas de sensor. En determinadas realizaciones, la unidad 16 electrónica está configurada con programación, por ejemplo, inicialización, restablecimiento de calibración, prueba de fallos, o similares, cada vez que se inserta inicialmente en la cavidad y/o cada vez que se comunica inicialmente con el sensor 32. Sin embargo, puede estar configurada una unidad electrónica integral (no desmontable) tal como apreciará un experto en la técnica.

Haciendo referencia al ajuste mecánico entre la unidad 14 de montaje y la unidad 16 electrónica (y/o el aplicador 12), se contempla una variedad de uniones mecánicas, por ejemplo, ajuste rápido, ajuste por apriete o ajuste deslizante. En la realización ilustrada de las figuras 12A a 12C, se proporcionan pestañas 120 en la unidad 14 de montaje y/o en la unidad 16 electrónica que permiten una conexión segura entre ellos. Las pestañas 120 de la realización ilustrada pueden mejorar la facilidad de conexión mecánica al proporcionar la alineación de la unidad de montaje y la unidad electrónica y un soporte rígido adicional para la fuerza y contrafuerza por parte del usuario (por ejemplo, dedos) durante la conexión. Sin embargo, se contemplan otras configuraciones con o sin pestañas de guiado, tal como se ilustra en las figuras 10 y 11, por ejemplo.

En algunas circunstancias, una deriva de la señal de sensor puede provocar inexactitudes en el rendimiento del sensor y/o requerir una recalibración del sensor. Por consiguiente, puede ser ventajoso proporcionar un sellante, mediante el cual la humedad (por ejemplo, agua y vapor de agua) no puede penetrar sustancialmente en el sensor y su conexión a los contactos eléctricos. El sellante descrito en el presente documento puede usarse solo o en combinación con el elemento 36 de sellado descrito con más detalle anteriormente, para sellar el sensor frente a la humedad en el entorno externo.

Preferiblemente, el sellante rellena orificios, grietas u otros espacios vacíos entre la unidad 14 de montaje y la unidad 16 electrónica y/o alrededor del sensor 32 dentro de la unidad 32 de montaje. Por ejemplo, el sellante puede rodear el sensor en la porción del sensor 32 que se extiende por los contactos 28. Además, el sellante puede disponerse dentro de los espacios vacíos adicionales, por ejemplo, un orificio 122 que se extiende a través del elemento 36 de sellado.

Preferiblemente, el sellante comprende un material o compuesto impermeable al agua, por ejemplo, aceite, grasa o gel. En una realización a modo de ejemplo, el sellante comprende vaselina y se usa para proporcionar una barrera frente a la humedad que rodea al sensor 32. En un experimento, se licuó la vaselina mediante calentamiento, después de lo cual se sumergió un sensor 32 en la vaselina licuada para recubrir las superficies exteriores del mismo. Luego, el sensor se ensambló en una carcasa y se insertó en un huésped, despliegue durante el cual se insertó el sensor a través de los contactos 28 eléctricos y ajustándose la vaselina entre ellos. Los sensores que incorporan vaselina, tales como los descritos anteriormente, cuando se comparan con sensores sin la barrera frente a la humedad de vaselina, mostraron menos o ninguna deriva de señal a lo largo del tiempo cuando se estudiaron en un entorno húmedo o sumergido. Aunque no se desea restringirse por la teoría, se cree que la incorporación de una barrera frente a la humedad que rodea al sensor, especialmente entre el sensor y sus contactos eléctricos asociados, reduce o elimina los efectos de la humedad sobre la señal de sensor. La viscosidad de las barreras frente a la humedad a base de grasa o aceite permite la penetración en y a través incluso de pequeñas grietas o hendiduras dentro del sensor y la unidad de montaje, desplazando la humedad y aumentando de ese modo las propiedades de sellado de los mismos. La patente estadounidense n.º 4.259.540 y la patente estadounidense n.º 5.285.513 divulgan materiales adecuados para su uso como material impermeable al agua (sellante).

Haciendo referencia al ajuste eléctrico entre el sensor 32 y la unidad 16 electrónica, almohadillas 28 de contacto (a

través de las que se extiende el sensor) están configuradas para conectarse eléctricamente con contactos de enganche mutuo en la unidad 16 electrónica. Se contempla una variedad de configuraciones; sin embargo, los contactos que se enganchan entre sí se conectan operativamente tras la conexión desmontable de la unidad 16 electrónica con la unidad 14 de montaje, y están sustancialmente sellados frente a la humedad externa mediante un elemento 36 de sellado. Incluso con el elemento de sellado, pueden existir algunas circunstancias en las que la humedad pueda penetrar en el área que rodea al sensor 32 y/o entrar en contacto, por ejemplo, la exposición a un entorno húmedo o mojado (por ejemplo, provocado por el sudor, la ducha u otras causas ambientales). Se ha observado que la exposición del sensor a la humedad puede ser una causa de deriva de señal de línea base del sensor a lo largo del tiempo. Por ejemplo, en un sensor de glucosa, la línea base es el componente de una señal de sensor de glucosa que no está relacionada con la glucosa (la cantidad de señal si no hay glucosa presente), que idealmente es constante a lo largo del tiempo. Sin embargo, existen algunas circunstancias en las que la línea base puede fluctuar a lo largo del tiempo, también denominado deriva, que puede estar provocada, por ejemplo, por cambios en el metabolismo de un huésped, migración celular alrededor del sensor, especies que interfieren, humedad en el entorno, y similares.

En algunas realizaciones, la unidad de montaje está diseñada para proporcionar ventilación (por ejemplo, un orificio 124 de ventilación) entre el sitio de salida y el sensor. En determinadas realizaciones, se proporciona un filtro (no mostrado) en el orificio 124 de ventilación que permite el paso del aire, al tiempo que impide que entren contaminantes en el orificio 124 de ventilación del entorno externo. Aunque no se desea restringirse por la teoría, se cree que la ventilación al sitio de salida (o al sensor 32) puede reducir o eliminar la humedad o las bacterias atrapadas, que pueden aumentar de otro modo el crecimiento y/o la vida de las bacterias adyacentes al sensor.

En algunas realizaciones alternativas, se proporciona un material de sellado que sella la aguja y/o el sensor frente a la contaminación del entorno externo durante y después de la inserción del sensor. Por ejemplo, un problema que se encuentra en los dispositivos transcutáneos convencionales es la infección del sitio de salida de la herida. Por ejemplo, pueden migrar bacterias o contaminantes desde *ex vivo*, por ejemplo, cualquier porción *ex vivo* del dispositivo o el entorno *ex vivo*, a través del sitio de salida de la aguja/sensor, y al tejido subcutáneo, provocando contaminación e infección. Las bacterias y/o contaminantes pueden originarse por la manipulación del dispositivo, áreas expuestas de la piel y/o fugas de la unidad de montaje (externa a) en el huésped. En muchos dispositivos transcutáneos convencionales, existe alguna trayectoria de migración de bacterias y contaminantes hasta el sitio de salida, que puede contaminarse durante la inserción del sensor o la manipulación o el uso posterior del dispositivo. Además, en algunas realizaciones de un sensor de analito transcutáneo, el dispositivo de ayuda a la inserción (por ejemplo, una aguja) es una parte integrante de la unidad de montaje; concretamente, el dispositivo almacena el dispositivo de inserción después de la inserción del sensor, que está aislado del sitio de salida (concretamente, el punto de entrada del sensor) después de la inserción.

Por consiguiente, estas realizaciones alternativas proporcionan un material de sellado en la unidad de montaje, interpuesto entre la carcasa y la piel, en el que la aguja y/o el sensor están adaptados para extenderse a través del material de sellado y sellarse por el mismo. El material de sellado está formado preferiblemente a partir de un material flexible que sella sustancialmente alrededor de la aguja/sensor. Los materiales flexibles apropiados incluyen materiales maleables, elastómeros, geles, grasas, o similares (por ejemplo, véanse la patente estadounidense n.º 4.259.540 y la patente estadounidense n.º 5.285.513). Sin embargo, no todas las realizaciones incluyen un material de sellado, y en algunas realizaciones se prefiere un orificio de paso u otro espacio que rodee la aguja y/o el sensor.

En una realización, la base 24 de la unidad 14 de montaje está formada por un material flexible, por ejemplo silicona, que por sus propiedades elastoméricas sella la aguja y/o el sensor en el puerto 126 de salida, tal como se ilustra en las figuras 11A y 11B. Por tanto, el material de sellado puede formarse como una pieza unitaria o solidaria con la superficie 25 trasera de la unidad 14 de montaje, o con una almohadilla 8 adhesiva en la superficie trasera de la unidad de montaje, sin embargo, alternativamente, puede haber una parte independiente sujeta al dispositivo. En algunas realizaciones, el material de sellado puede extenderse a través del puerto 126 de salida por encima o por debajo del plano de la superficie de la almohadilla adhesiva, o el puerto 126 de salida puede comprender un sello de septo tal como los que se usan en las industrias de almacenamiento y eliminación médicos (por ejemplo, gel de sílice intercalado entre las capas de sello superior e inferior, tales como capas que comprenden materiales químicamente inertes tales como PTFE). Puede implementarse una variedad de sellos de septo conocidos en el puerto de salida de las realizaciones preferidas descritas en el presente documento. Ya sea que el material de sellado sea una pieza solidaria o independiente unida a la unidad 14 de montaje, el puerto 126 de salida se sella ventajosamente para reducir o eliminar la migración de bacterias u otros contaminantes hacia o desde el sitio de salida de la herida y/o dentro de la unidad de montaje.

Durante el uso, un huésped o cuidador sitúa la unidad de montaje en la ubicación apropiada sobre o cerca de la piel del huésped y se prepara para la inserción del sensor. Durante la inserción, la aguja ayuda en la inserción del sensor, después de lo cual la aguja se retrae en la unidad de montaje dejando el sensor en el tejido subcutáneo. En esta realización, el puerto 126 de salida incluye una capa de material de sellado, tal como una membrana de silicona, que encierra el puerto de salida en una configuración que protege el sitio de salida frente a la contaminación que puede migrar desde la unidad de montaje o el espacio externo al sitio de salida. Por tanto, cuando el sensor 32 y/o la aguja 72 se extienden a través de, por ejemplo, una abertura o una perforación en el material de sellado, para proporcionar comunicación entre la unidad de montaje y el espacio subcutáneo, se forma un sello entre ellos. Los

materiales de sellado elastoméricos pueden ser ventajosos en algunas realizaciones porque la elasticidad proporciona un sello de adaptación entre la aguja/sensor y la unidad de montaje y/o porque la elasticidad proporciona cualidades de amortiguación que permiten un movimiento relativo entre el dispositivo y las diversas capas del tejido del huésped, por ejemplo.

En algunas realizaciones alternativas, el material de sellado incluye un agente bioactivo incorporado en el mismo. Los agentes bioactivos adecuados incluyen aquellos que se sabe que no fomentan o previenen las bacterias y la infección, por ejemplo, antiinflamatorios, antimicrobianos, antibióticos, o similares. Se cree que la difusión o presencia de un agente bioactivo puede ayudar a prevenir o eliminar las bacterias adyacentes al sitio de salida.

En la práctica, después de que el sensor 32 se haya insertado en el tejido del huésped y se haya formado una conexión eléctrica acoplado la unidad 16 electrónica a la unidad 14 de montaje, el sensor mide una concentración de analito continuamente o de manera continuada, por ejemplo, en un intervalo de desde aproximadamente fracciones de segundo hasta aproximadamente 10 minutos o más.

Electrónica del sensor

La siguiente descripción de la electrónica del sensor asociada con la unidad electrónica es aplicable a una variedad de sensores de analito continuos, tales como sensores no invasivos, mínimamente invasivos y/o invasivos (por ejemplo, transcutáneos y totalmente implantables). Por ejemplo, la electrónica y el procesamiento de datos del sensor, así como la electrónica y el procesamiento de datos del receptor que se describen a continuación, pueden incorporarse en el sensor de glucosa totalmente implantable descrito en la solicitud de patente estadounidense en tramitación junto con la presente n.º 10/838.912, presentada el 3 de mayo de 2004 y titulada "IMPLANTABLE ANALYTE SENSOR" y la solicitud de patente estadounidense n.º 10/885.476 presentada el 6 de julio de 2004 y titulada "SYSTEMS AND METHODS FOR MANUFACTURE OF AN ANALYTE-MEASURING DEVICE INCLUDING A MEMBRANE SYSTEM".

La figura 13 es un diagrama de bloques que ilustra la electrónica 132 asociada con el sistema 10 de sensor en una realización. En esta realización, se muestra un potencióstato 134, que está conectado operativamente a un sistema de electrodos (tal como se describió anteriormente) y proporciona una tensión a los electrodos, que polariza el sensor para permitir la medición de una señal de corriente indicativa de la concentración de analito en el huésped (también denominada porción analógica). En algunas realizaciones, el potencióstato incluye una resistencia eléctrica (no mostrada) que traduce la corriente en tensión. En algunas realizaciones alternativas, se proporciona un convertidor de corriente a frecuencia que está configurado para integrar continuamente la corriente medida, por ejemplo, usando un dispositivo de recuento de carga.

Un convertidor 136 A/D digitaliza la señal analógica en una señal digital, también denominada "cuentas" para su procesamiento. Por consiguiente, el flujo de datos sin procesar resultante en cuentas, también denominado datos de sensor sin procesar, está relacionado directamente con la corriente medida por el potencióstato 134.

Un módulo 138 de procesador incluye la unidad de control central que controla el procesamiento de la electrónica 132 de sensor. En algunas realizaciones, el módulo de procesador incluye un microprocesador, sin embargo, puede usarse un sistema informático distinto de un microprocesador para procesar datos tal como se describe en el presente documento, por ejemplo, puede usarse un ASIC para parte o la totalidad del procesamiento central del sensor. El procesador proporciona normalmente almacenamiento semipermanente de datos, por ejemplo, almacenando datos tales como el identificador de sensor (ID) y programación para procesar flujos de datos (por ejemplo, programación para suavizado de datos y/o reemplazo de artefactos de señal tal como se describe en la solicitud de patente estadounidense en tramitación junto con la presente n.º 10/648.849, presentada el 22 de agosto de 2003 y titulada "SYSTEMS AND METHODS FOR REPLACING SIGNAL ARTIFACTS IN A GLUCOSE SENSOR DATA STREAM"). El procesador también puede usarse para la memoria caché del sistema, por ejemplo, para almacenar temporalmente datos de sensor recientes. En algunas realizaciones, el módulo de procesador comprende componentes de almacenamiento de memoria tales como ROM, RAM, RAM dinámica, RAM estática, RAM no estática, EEPROM, ROM regrabable, memoria flash, o similares.

En algunas realizaciones, el módulo de procesador comprende un filtro digital, por ejemplo, un filtro IIR o FIR, configurado para suavizar el flujo de datos sin procesar del convertidor A/D. Generalmente, los filtros digitales están programados para filtrar los datos muestreados en un intervalo de tiempo predeterminado (también denominado velocidad de muestreo). En algunas realizaciones, en las que el potencióstato está configurado para medir el analito a intervalos de tiempo discretos, estos intervalos de tiempo determinan la velocidad de muestreo del filtro digital. En algunas realizaciones alternativas, en las que el potencióstato está configurado para medir continuamente el analito, por ejemplo, usando un convertidor de corriente a frecuencia tal como se describió anteriormente, el módulo de procesador puede programarse para solicitar un valor digital del convertidor A/D en un intervalo de tiempo predeterminado, también denominado tiempo de adquisición. En estas realizaciones alternativas, los valores obtenidos por el procesador se promedian ventajosamente a lo largo del tiempo de adquisición debido a la continuidad de la medición de corriente. Por consiguiente, el tiempo de adquisición determina la velocidad de muestreo del filtro digital. En realizaciones preferidas, el módulo de procesador está configurado con un tiempo de adquisición programable, concretamente, el intervalo de tiempo predeterminado para solicitar el valor digital del convertidor A/D es programable

por un usuario dentro del conjunto de circuitos digitales del módulo de procesador. Se prefiere un tiempo de adquisición de desde aproximadamente 2 segundos hasta aproximadamente 512 segundos; sin embargo, puede programarse cualquier tiempo de adquisición en el módulo de procesador. Un tiempo de adquisición programable es ventajoso para optimizar el filtrado de ruido, el periodo de latencia y la potencia de procesamiento/batería.

Preferiblemente, el módulo de procesador está configurado para construir el paquete de datos para su transmisión a una fuente exterior, por ejemplo, una transmisión de RF a un receptor tal como se describe con más detalle a continuación. Generalmente, el paquete de datos comprende una pluralidad de bits que pueden incluir un código de ID de sensor, datos sin procesar, datos filtrados y/o detección o corrección de errores. El módulo de procesador puede estar configurado para transmitir cualquier combinación de datos sin procesar y/o filtrados.

En algunas realizaciones, el módulo de procesador comprende además una porción de transmisor que determina el intervalo de transmisión de los datos de sensor a un receptor, o similar. En algunas realizaciones, la porción de transmisor, que determina el intervalo de transmisión, está configurada para ser programable. En una de tales realizaciones, puede elegirse un coeficiente (por ejemplo, un número de desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 100, o más), en el que el coeficiente se multiplica por el tiempo de adquisición (o velocidad de muestreo), tal como se describió anteriormente, para definir el intervalo de transmisión del paquete de datos. Por tanto, en algunas realizaciones, el intervalo de transmisión puede ser programable entre aproximadamente 2 segundos y aproximadamente 850 minutos, más preferiblemente entre aproximadamente 30 segundos y 5 minutos; sin embargo, cualquier intervalo de transmisión puede ser programable o programarse en el módulo de procesador. Sin embargo, también pueden emplearse una variedad de sistemas y métodos alternativos para proporcionar un intervalo de transmisión programable. Al proporcionar un intervalo de transmisión programable, la transmisión de datos puede personalizarse para cumplir con una variedad de criterios de diseño (por ejemplo, consumo reducido de batería, puntualidad en la notificación de valores de sensor, etc.)

Los sensores de glucosa convencionales miden la corriente en el rango de nanoamperios. A diferencia de los sensores de glucosa convencionales, las realizaciones preferidas están configuradas para medir el flujo de corriente en el rango de picoamperios y, en algunas realizaciones, femtoamperios. Concretamente, por cada unidad (mg/dl) de glucosa medida, se mide al menos un picoamperio de corriente. Preferiblemente, la porción analógica del convertidor 136 A/D está configurada para medir continuamente la corriente que fluye en el electrodo de trabajo y para convertir la medición de corriente en valores digitales representativos de la corriente. En una realización, el flujo de corriente se mide mediante un dispositivo de recuento de carga (por ejemplo, un condensador). Por tanto, se proporciona una señal, mediante la cual una alta sensibilidad maximiza la señal recibida por una cantidad mínima de peróxido de hidrógeno medido (por ejemplo, requisitos mínimos de glucosa sin sacrificar la exactitud incluso en rangos bajos de glucosa), lo que reduce la sensibilidad a las limitaciones de oxígeno *in vivo* (por ejemplo, en sensores de glucosa dependientes de oxígeno).

Una batería 144 está conectado operativamente a la electrónica 132 de sensor y proporciona la alimentación para el sensor. En una realización, la batería es una batería de dióxido de manganeso y litio; sin embargo, puede usarse cualquier batería de tamaño y potencia adecuados (por ejemplo, AAA, níquel-cadmio, zinc-carbono, alcalina, litio, níquel-hidruro metálico, iones de litio, zinc-aire, zinc-óxido de mercurio, plata-zinc y/o sellada herméticamente). En algunas realizaciones, la batería es recargable y/o puede usarse una pluralidad de baterías para alimentar el sistema. El sensor puede alimentarse de manera transcutánea a través de un acoplamiento inductivo, por ejemplo. En algunas realizaciones, un cristal 96 de cuarzo está conectado operativamente al procesador 138 y mantiene el tiempo del sistema para el sistema informático en su conjunto, por ejemplo, para el tiempo de adquisición programable dentro del módulo de procesador.

Se muestra la sonda 140 de temperatura opcional, en la que la sonda de temperatura está ubicada en el conjunto electrónico o en el propio sensor de glucosa. La sonda de temperatura puede usarse para medir la temperatura ambiental en las proximidades del sensor de glucosa. Esta medición de temperatura puede usarse para añadir compensación de temperatura al valor de glucosa calculado.

Un módulo 148 de RF está conectado operativamente al procesador 138 y transmite los datos de sensor desde el sensor a un receptor dentro de una transmisión 150 inalámbrica a través de la antena 152. En algunas realizaciones, un segundo cristal 154 de cuarzo proporciona la base de tiempo para la frecuencia de portadora de RF usada para las transmisiones de datos desde el transceptor de RF. Sin embargo, en algunas realizaciones alternativas, pueden usarse otros mecanismos, tales como ópticos, de radiación de infrarrojos (IR), ultrasónicos, o similares, para transmitir y/o recibir datos.

En el módulo de telemetría de RF de las realizaciones preferidas, el hardware y el software están diseñados para requisitos de baja potencia para aumentar la longevidad del dispositivo (por ejemplo, para permitir una vida de desde aproximadamente 3 hasta aproximadamente 24 meses, o más) con máxima transmitancia de RF desde el entorno *in vivo* al entorno *ex vivo* para sensores totalmente implantables (por ejemplo, una distancia de desde aproximadamente uno hasta diez metros o más). Preferiblemente, se emplea una señal de portadora de alta frecuencia de desde aproximadamente 402 MHz hasta aproximadamente 433 MHz para mantener los requisitos de menor potencia. Adicionalmente, en los dispositivos totalmente implantables, la frecuencia de portadora se adapta a los niveles de

atenuación fisiológica, lo que se logra sintonizando el módulo de RF en un entorno *in vivo* simulado para garantizar la funcionalidad de RF después de la implantación; por consiguiente, el sensor de glucosa preferido puede mantener la función del sensor durante 3 meses, 6 meses, 12 meses o 24 meses o más.

5 Cuando un sensor se implanta por primera vez en el tejido del huésped, se inicializan el sensor y el receptor. Esto se denomina modo de arranque e implica restablecer opcionalmente los datos de sensor y calibrar el sensor 32. En realizaciones seleccionadas, acoplar la unidad 16 electrónica a la unidad de montaje activa un modo de arranque. En otras realizaciones, el modo de arranque es activado por el receptor, que se describe con más detalle con referencia a la figura 19, a continuación.

10 Preferiblemente, la unidad 16 electrónica indica al receptor (figuras 14 y 15) que la calibración debe inicializarse (o reinicializarse). La unidad 16 electrónica transmite una serie de bits dentro de un paquete de datos transmitido en el que puede incluirse un código de sensor en la transmisión periódica del dispositivo. El código de estado se usa para comunicar el estado del sensor al dispositivo receptor. El código de estado puede insertarse en cualquier ubicación del paquete de datos transmitido, con o sin otra información de sensor. En una realización, el código de estado está diseñado para ser único o casi único para un sensor individual, lo que puede lograrse usando un valor que incrementa, decrementa o cambia de alguna manera después de que el transmisor detecta que se ha retirado y/o unido un sensor al transmisor. En una realización alternativa, el código de estado puede estar configurado para seguir una progresión específica, tal como una interpretación de BCD de un código Gray.

20 En algunas realizaciones, la electrónica 132 de sensor está configurada para detectar una disminución de corriente a cero en el electrodo 44 de trabajo asociado con la retirada de un sensor 32 del huésped (o la unidad 16 electrónica de la unidad 14 de montaje), que puede estar configurado para activar un incremento del código de estado. Si el valor incrementado alcanza un máximo, puede diseñarse para volver a 0. En algunas realizaciones, la electrónica del sensor está configurada para detectar un ciclo de cambio de tensión asociado con la retirada y/o reinserción del sensor, que puede detectarse en el contraelectrodo (por ejemplo, de un sensor de tres electrodos), que puede estar configurado para activar un incremento del código de estado.

30 En algunas realizaciones, la electrónica 132 de sensor puede estar configurada para enviar un valor especial (por ejemplo, 0) que indica que la unidad electrónica no está conectada cuando se detecta la retirada del sensor (o la unidad electrónica). Este valor especial puede usarse para desencadenar una variedad de acontecimientos, por ejemplo, para detener la visualización de valores de analito. Pueden usarse rutinas de incremento o decremento para saltar este valor especial.

35 En algunas realizaciones, la unidad 16 electrónica está configurada para incluir contactos adicionales, que están diseñados para detectar una resistencia específica, o valor pasivo, en el sistema de sensor mientras la unidad electrónica está conectada a la unidad de montaje. Preferiblemente, estos contactos adicionales están configurados para detectar información sobre un sensor, por ejemplo, si el sensor está conectado operativamente a la unidad de montaje, el ID del sensor, un código de calibración, o similar. Por ejemplo, de manera posterior a la detección del valor pasivo, la electrónica del sensor puede estar configurada para cambiar el código de ID del sensor, ya sea asignando el valor a un código específico o detectando internamente que el código es diferente y ajustando el código de ID del sensor de una manera predecible. Como otro ejemplo, el valor pasivo puede incluir información sobre parámetros específicos de un sensor (tales como información de sensibilidad *in vitro* tal como se describe en otra parte del presente documento).

45 En algunas realizaciones, la unidad 16 electrónica incluye contactos adicionales configurados para comunicarse con un chip dispuesto en la unidad 14 de montaje. En esta realización, el chip está diseñado con una firma única o casi única que puede detectarse por la unidad 16 electrónica y anotarse como diferente, y/o transmitirse al receptor 158 como el código de ID del sensor.

50 En algunas realizaciones, la unidad 16 electrónica está acoplada inductivamente a un chip RFID, o similar en la unidad 14 de montaje. En esta realización, la etiqueta RFID identifica de manera única al sensor 32 y permite que el transmisor ajuste el código de ID del sensor en consecuencia y/o transmita el identificador único al receptor 158.

55 En algunas situaciones, puede ser deseable esperar un tiempo después de la inserción del sensor para permitir que el sensor se equilibre *in vivo*, también denominado "asentamiento". Por consiguiente, la electrónica del sensor puede estar configurada para ayudar a disminuir el tiempo de asentamiento del sensor aplicando diferentes configuraciones de tensión (por ejemplo, partiendo de un ajuste de mayor tensión y luego reduciendo el ajuste de tensión) para acelerar el proceso de equilibrado.

60 En algunas situaciones, es posible que el sensor no se despliegue, no se conecte o no funcione por lo demás correctamente. Por consiguiente, la electrónica del sensor puede estar configurada de tal manera que si la corriente obtenida del electrodo de trabajo, o la conversión posterior de la corriente en cuentas digitales, por ejemplo, está fuera de un umbral aceptable, entonces el sensor se marca con una bandera de error, o similar. La bandera de error puede transmitirse al receptor para indicar al usuario que vuelva a insertar un nuevo sensor o que implemente alguna otra corrección de errores.

65

Los métodos de detección y transmisión descritos anteriormente pueden emplearse de manera ventajosa para minimizar o eliminar la interacción humana con el sensor, minimizando de ese modo los errores y/o la inconveniencia humanos. Además, los sensores de las realizaciones preferidas no requieren que el receptor esté en las proximidades del transmisor durante la inserción del sensor. Pueden combinarse o modificarse uno cualquiera o más de los métodos descritos anteriormente de detección y transmisión de la inserción de un sensor y/o una unidad electrónica, tal como apreciará un experto en la técnica.

Receptor

La figura 14 es una vista en perspectiva de un sistema de sensor, que incluye comunicación inalámbrica entre un sensor y un receptor. Preferiblemente la unidad 16 electrónica está conectada de manera inalámbrica a un receptor 158 a través de transmisiones de RF uni o bidireccionales, o similares. Sin embargo, también se contempla una conexión por cable. El receptor 158 proporciona gran parte del procesamiento y la visualización de los datos de sensor, y puede llevarse puesto y/o retirarse selectivamente a conveniencia del huésped. Por tanto, el sistema 10 de sensor puede llevarse puesto de manera discreta, y el receptor 158, que proporciona gran parte del procesamiento y la visualización de los datos de sensor, puede llevarse puesto y/o retirarse selectivamente a conveniencia del huésped. Particularmente, el receptor 158 incluye programación para iniciar de manera retrospectiva y/o prospectiva una calibración, convertir datos de sensor, actualizar la calibración, evaluar los datos de referencia y de sensor recibidos y evaluar la calibración del sensor de analito, tal como se describe con más detalle con referencia a la solicitud de patente estadounidense en tramitación junto con la presente n.º 10/633.367, presentada el 1 de agosto de 2003 y titulada "SYSTEM AND METHODS FOR PROCESSING ANALYTE SENSOR DATA".

Electrónica del receptor

La figura 15A es un diagrama de bloques que ilustra la configuración del dispositivo médico en una realización, que incluye un sensor de analito continuo, un receptor y un dispositivo externo. En general, el sistema de sensor de analito es cualquier configuración de sensor que proporcione una señal de salida indicativa de una concentración de un analito (por ejemplo, sensores invasivos, mínimamente invasivos y/o no invasivos tal como se describió anteriormente). La señal de salida se envía a un receptor 158 y se recibe por un módulo 174 de entrada, que se describe con más detalle a continuación. La señal de salida es normalmente un flujo de datos sin procesar que se usa para proporcionar un valor útil de la concentración de analito medida a un paciente o un médico, por ejemplo. En algunas realizaciones, el flujo de datos sin procesar puede suavizarse de manera algorítmica continua o periódicamente o modificarse de otro modo para disminuir los puntos periféricos que no representan con exactitud la concentración de analito, por ejemplo, debido al ruido de la señal u otros artefactos de la señal, tal como se describe en la solicitud de patente estadounidense en tramitación junto con la presente n.º 10/632.537 titulada "SYSTEMS AND METHODS FOR REPLACING SIGNAL ARTIFACTS IN A GLUCOSE SENSOR DATA STREAM", presentada el 22 de agosto de 2003, que se incorpora como referencia al presente documento en su totalidad.

Haciendo referencia de nuevo a la figura 15A, el receptor 158, que está vinculado operativamente al sistema 10 de sensor, recibe un flujo de datos del sistema 10 de sensor a través del módulo 174 de entrada. En una realización, el módulo de entrada incluye un cristal de cuarzo conectado operativamente a un transceptor de RF (no mostrado) que funcionan conjuntamente para recibir y sincronizar flujos de datos del sistema 10 de sensor. Sin embargo, el módulo 174 de entrada puede estar configurado de cualquier manera que sea capaz de recibir datos de sensor. Una vez recibido, el módulo 174 de entrada envía el flujo de datos a un procesador 176 que procesa el flujo de datos, tal como se describe con más detalle a continuación.

El procesador 176 es la unidad de control central que realiza el procesamiento, tal como almacenar datos, analizar flujos de datos, calibrar datos de sensor de analito, estimar valores de analito, comparar valores de analito estimados con valores de analito medidos correspondientes en el tiempo, analizar una variación de los valores de analito estimados, descargar datos y controlar la interfaz de usuario proporcionando valores de analito, avisos, mensajes, advertencias, alarmas, o similares. El procesador incluye hardware y software que realizan el procesamiento descrito en el presente documento, por ejemplo, la memoria flash proporciona almacenamiento permanente o semipermanente de datos, almacenando datos tales como ID de sensor, ID de receptor y programación para procesar flujos de datos (por ejemplo, programación para realizar la estimación y otros algoritmos descritos en otra parte del presente documento) y la memoria de acceso aleatorio (RAM) almacena la memoria caché del sistema y es útil en el procesamiento de datos.

Preferiblemente, el módulo 174 de entrada o el módulo 176 de procesador realiza una verificación por redundancia cíclica (CRC) para verificar la integridad de los datos, con o sin un método de recuperación de los datos si hay un error. En algunas realizaciones, se emplean técnicas de corrección de errores tales como las que usan códigos de Hamming o métodos de codificación/decodificación de Reed-Solomon para corregir errores en el flujo de datos. En una realización alternativa, se emplea una técnica de decodificación iterativa, en la que la decodificación se procesa de manera iterativa (por ejemplo, en bucle cerrado) para determinar la señal decodificada más probable. Este tipo de decodificación puede permitir la recuperación de una señal tan sólo 0,5 dB por encima del umbral mínimo de ruido, lo que contrasta con las técnicas de decodificación no iterativas convencionales (tales como Reed-Solomon), que

requieren aproximadamente 3 dB o aproximadamente el doble la potencia de señal para recuperar la misma señal (por ejemplo, un código turbo).

5 Un módulo 178 de salida, que es solidario con y/o está conectado operativamente con el procesador 176, incluye programación para generar una salida basada en el flujo de datos recibido desde el sistema 10 de sensor y su procesamiento incurrido en el procesador 176. En algunas realizaciones, la salida se genera a través de una interfaz 160 de usuario.

10 La interfaz 160 de usuario comprende un teclado 162, un altavoz 164, un vibrador 166, una luz 168 posterior, pantalla 170 de visualización de cristal líquido (LCD) , y uno o más botones 172. Los componentes que comprenden la interfaz 160 de usuario incluyen controles para permitir la interacción del usuario con el receptor. El teclado 162 puede permitir, por ejemplo, la entrada de información de usuario sobre sí mismo, tal como la hora de las comidas, el ejercicio, la administración de insulina, recomendaciones de terapia personalizadas y valores de analito de referencia. El altavoz 164 puede producir, por ejemplo, señales o alertas audibles para estados tales como estados hiperglucémicos o hipoglucémicos presentes y/o estimados en una persona con diabetes. El vibrador 166 puede proporcionar, por ejemplo, señales o alertas táctiles por motivos tales como los descritos anteriormente con referencia al altavoz. La luz 168 posterior puede proporcionarse, por ejemplo, para ayudar al usuario a leer la pantalla 170 LCD en condiciones de poca luz. La pantalla 170 LCD puede proporcionarse, por ejemplo, para proporcionar al usuario una salida de datos visual, tal como se describe en la solicitud de patente estadounidense n.º 11/007.920 presentada el 8 de diciembre de 2004 y titulada "SIGNAL PROCESSING FOR CONTINUOUS ANALYTE SENSORS". Las figuras 15B a 15D ilustran algunas presentaciones visuales adicionales que pueden proporcionarse en la pantalla 170. En algunas realizaciones, la LCD es una pantalla activada al tacto, que permite cada selección por parte de un usuario, por ejemplo, desde un menú en la pantalla. Los botones 172 puede proporcionar alternancia, selección de menú, selección de opciones, selección de modo y restablecimiento, por ejemplo. En algunas realizaciones alternativas, puede proporcionarse un micrófono para permitir el control activado por voz.

25 En algunas realizaciones, pueden mostrarse avisos o mensajes en la interfaz de usuario para transmitir información al usuario, tal como valores atípicos de referencia, peticiones de valores de referencia, recomendaciones de terapia, desviación de los valores de analito medidos con respecto a los valores de analito estimados, o similares. Adicionalmente, pueden visualizarse avisos para guiar al usuario a través de la calibración o la resolución de problemas de la calibración.

35 Adicionalmente, la salida de datos del módulo 178 de salida puede proporcionar comunicación por cable o inalámbrica, uni o bidireccional entre el receptor 158 y un dispositivo 180 externo. El dispositivo 180 externo puede ser cualquier dispositivo que interactúe o se comunice con el receptor 158. En algunas realizaciones, el dispositivo 180 externo es un ordenador, y el receptor 158 es capaz de descargar datos históricos para que el paciente o el médico los analicen de manera retrospectiva, por ejemplo. En algunas realizaciones, el dispositivo 180 externo es un módem u otra estación de telecomunicaciones, y el receptor 158 es capaz de enviar alertas, advertencias, mensajes de emergencia, o similares, a través de líneas de telecomunicaciones a otra parte, tal como un médico o un miembro de la familia. En algunas realizaciones, el dispositivo 180 externo es una pluma de insulina, y el receptor 158 es capaz de comunicar recomendaciones terapéuticas, tales como la cantidad y el tiempo de insulina, a la pluma de insulina. En algunas realizaciones, el dispositivo 180 externo es una bomba de insulina, y el receptor 158 es capaz de comunicar recomendaciones de terapia, tales como la cantidad y el tiempo de insulina, a la bomba de insulina. El dispositivo 180 externo puede incluir otra tecnología o dispositivos médicos, por ejemplo, marcapasos, parches de sensor de analito implantados, otros dispositivos de infusión, dispositivos de telemetría, o similares.

45 La interfaz 160 de usuario, que incluye el teclado 162, botones 172, un micrófono (no se muestra) y el dispositivo 180 externo, puede estar configurada para permitir la entrada de datos. La entrada de datos puede ser útil para obtener información sobre el paciente (por ejemplo, la hora de las comidas, el ejercicio, o similares), recibir instrucciones de un médico (por ejemplo, recomendaciones de terapia personalizadas, objetivos, o similares) y descargar actualizaciones de software, por ejemplo. El teclado, los botones, la pantalla táctil y el micrófono son todos ejemplos de mecanismos mediante los cuales un usuario puede introducir datos directamente en el receptor. Un servidor, un ordenador personal, un asistente digital personal, una bomba de insulina y una pluma de insulina son ejemplos de dispositivos externos que pueden proporcionar información útil al receptor. Pueden usarse otros dispositivos internos o externos al sensor que miden otros aspectos del cuerpo de un paciente (por ejemplo, sensor de temperatura, acelerómetro, monitor de frecuencia cardíaca, monitor de oxígeno, o similares) para proporcionar información útil en el procesamiento de datos. En una realización, la interfaz de usuario puede solicitar al paciente que seleccione una actividad relacionada más estrechamente con su actividad actual, lo que puede ser útil para vincular los patrones fisiológicos de un individuo u otro procesamiento de datos. En otra realización, un sensor de temperatura y/o un monitor de frecuencia cardíaca pueden proporcionar información útil para vincular la actividad, el metabolismo y las fluctuaciones de glucosa de un individuo. Aunque en el presente documento se han proporcionado algunos ejemplos de entrada de datos, puede introducirse una variedad de información que puede ser útil en el procesamiento de datos.

65 La figura 15B es una ilustración de una pantalla 170 LCD que muestra información de glucosa continua y de un único punto en forma de gráfico 184 de tendencia y un único valor 186 numérico. El gráfico de tendencia muestra límites 182 superior e inferior que representan un rango objetivo entre el cual el huésped debe mantener sus valores de

glucosa. Preferiblemente, el receptor está configurado de tal manera que estos límites 182 pueden configurarse o personalizarse por un usuario, tal como el huésped o un proveedor de asistencia sanitaria. Proporcionando límites 182 visuales, en combinación con valores de analito continuos a lo largo del tiempo (por ejemplo, un gráfico 184 de tendencia), un usuario puede aprender a cómo controlar mejor su concentración de analito (por ejemplo, una persona con diabetes puede aprender a controlar mejor su concentración de glucosa) en comparación con un único punto (único valor 186 numérico) sólo. Aunque la figura 15B ilustra un gráfico de tendencia de 1 hora (por ejemplo, representado con un rango 188 de tiempo de 1 hora), pueden representarse una variedad de rangos de tiempo en la pantalla 170, por ejemplo, 3 horas, 9 horas, 1 día, y similares.

La figura 15C es una ilustración de una pantalla 170 LCD que muestra una pantalla de alerta baja que puede visualizarse en respuesta a la concentración de analito de un huésped que disminuye por debajo de un límite inferior (véanse los límites 182). En esta pantalla a modo de ejemplo, la concentración de glucosa de un huésped ha disminuido hasta 55 mg/dl, que está por debajo del límite inferior establecido en la figura 15B, por ejemplo. La flecha 190 representa el sentido de la tendencia del analito, por ejemplo, indicando que la concentración de glucosa continúa disminuyendo. La anotación 192 ("BAJA") es útil para alertar de manera inmediata y clara al huésped de que su concentración de glucosa ha disminuido por debajo de un límite preestablecido, y lo que puede considerarse un valor clínicamente seguro, por ejemplo. La figura 15D es una ilustración de una pantalla 170 LCD que muestra una pantalla de alerta alta que puede visualizarse en respuesta a la concentración de analito de un huésped que se eleva por encima de un límite superior (véanse los límites 182). En esta pantalla a modo de ejemplo, la concentración de glucosa de un huésped ha aumentado hasta 200 mg/dl, lo que está por encima de un límite establecido por el huésped, activando de ese modo la pantalla de alerta alta. La flecha 190 representa el sentido de la tendencia del analito, por ejemplo, que indica que la concentración de glucosa sigue aumentando. La anotación 192 ("ALTA") es útil para alertar inmediata y claramente al huésped de que su concentración de glucosa supera un límite preestablecido y lo que puede considerarse un valor clínicamente seguro, por ejemplo.

Aunque en el presente documento se representan algunas pantallas a modo de ejemplo, puede proporcionarse una variedad de pantallas para ilustrar cualquiera de la información descrita en las realizaciones preferidas, así como información adicional. Un usuario puede alternar entre estas pantallas (por ejemplo, usando los botones 172) y/o las pantallas pueden visualizarse automáticamente en respuesta a la programación dentro del receptor 158, y puede ir acompañado simultáneamente de otro tipo de alerta (audible o táctil, por ejemplo).

Algoritmos

La figura 16A proporciona un diagrama 200 de flujo que ilustra la calibración inicial y la salida de datos de los datos de sensor en una realización, en el que la calibración responde a los datos de analito de referencia. La calibración inicial, también denominada modo de arranque, se produce en la inicialización de un sensor, por ejemplo, la primera vez que se usa una unidad electrónica con un sensor particular. En determinadas realizaciones, la calibración de inicio se activa cuando el sistema determina que ya no puede permanecer en el modo normal o en suspensión, que se describe con más detalle con referencia a la figura 19.

La calibración de un sensor de analito comprende el procesamiento de datos que convierte la señal de datos de sensor en una medición de analito estimada que es significativa para un usuario. Por consiguiente, se usa un valor de analito de referencia para calibrar la señal de datos del sensor de analito.

En el bloque 202, un módulo de recepción de datos de sensor, también denominado módulo de datos de sensor, recibe datos de sensor (por ejemplo, un flujo de datos), incluidos uno o más puntos de datos de sensor espaciados en el tiempo, desde el sensor 32 a través del receptor 158, que puede estar en comunicación por cable o inalámbrica con el sensor 32. El/los punto(s) de datos de sensor puede(n) suavizarse (filtrarse) en determinadas realizaciones usando un filtro, por ejemplo, un filtro de respuesta al impulso finita (FIR) o de respuesta al impulso infinita (IIR). Durante la inicialización del sensor, antes de la calibración inicial, el receptor recibe y almacena los datos de sensor, sin embargo, puede estar configurado para que no visualice ningún dato al usuario hasta que se haya establecido la calibración inicial y, opcionalmente, la estabilización del sensor. En algunas realizaciones, puede evaluarse el flujo de datos para determinar el asentamiento del sensor (equilibrado del sensor *in vitro* o *in vivo*).

En el bloque 204, un módulo de recepción de datos de referencia, también denominado módulo de entrada de referencia, recibe datos de referencia de un monitor de analito de referencia, que incluye uno o más puntos de datos de referencia. En una realización, los puntos de analito de referencia pueden comprender resultados de una prueba de analito en sangre de automonitorización (por ejemplo, prueba de punción en el dedo). Por ejemplo, el usuario puede realizarse una prueba de analito en sangre de automonitorización para obtener un valor de analito (por ejemplo, punto) usando cualquier sensor de analito conocido, y luego introducir el valor de analito numérico en el sistema informático. Alternativamente, una prueba de analito en sangre de automonitorización se transfiere al sistema informático a través de una conexión por cable o inalámbrica al receptor (por ejemplo sistema informático) de modo que el usuario simplemente inicie una conexión entre los dos dispositivos, y los datos de analito de referencia se hacen pasar o descargan entre la prueba de analito en sangre de automonitorización y el receptor. En aún otra realización, la prueba de analito de automonitorización (por ejemplo, SMBG) es parte integrante del receptor, de modo que el usuario simplemente proporciona una muestra de sangre al receptor y el receptor ejecuta la prueba de analito para determinar

un valor de analito de referencia. La solicitud de patente estadounidense en tramitación junto con la presente n.º 10/991.966, presentada el 17 de noviembre de 2004 y titulada "INTEGRATED RECEIVER FOR CONTINUOUS ANALYTE SENSOR" describe algunos sistemas y métodos para integrar un monitor de analito de referencia en un receptor para un sensor de analito continuo.

5 En algunas realizaciones alternativas, los datos de referencia se basan en datos de sensor de otro sensor de analito sustancialmente continuo, por ejemplo, un sensor de analito transcutáneo descrito en el presente documento, u otro tipo de sensor de analito continuo adecuado. En una realización que emplea una serie de dos o más sensores transcutáneos (u otros continuos), los sensores pueden emplearse de modo que proporcionen datos de sensor en periodos discretos o solapantes. En tales realizaciones, los datos de sensor de un sensor continuo pueden usarse para calibrar otro sensor continuo, o pueden usarse para confirmar la validez de un sensor continuo empleado posteriormente.

15 En algunas realizaciones, los datos de referencia pueden someterse a una "detección de valores atípicos" en la que se evalúa la exactitud de los datos de un analito de referencia recibidos en comparación con los datos de sensor correspondientes en el tiempo. En una realización, los datos de referencia se comparan con los datos de sensor en una rejilla de errores de Clarke modificada (por ejemplo, una prueba similar a la rejilla de errores de Clarke, excepto que se modifican ligeramente los límites entre las diferentes regiones) para determinar si los datos se encuentran dentro de un umbral predeterminado. Si los datos no están dentro del umbral predeterminado, entonces el receptor puede estar configurado para solicitar datos de analito de referencia adicionales. Si los datos de analito de referencia adicionales confirman (por ejemplo, se correlacionan estrechamente con) los primeros datos de analito de referencia, entonces se supone que el primer y el segundo valores de referencia son exactos y se ajusta o se reinicializa la calibración del sensor. Alternativamente, si el segundo valor de analito de referencia se encuentra dentro del umbral predeterminado, entonces se supone que el primer valor de analito de referencia es un valor atípico y el/los algoritmo(s) usa(n) en su lugar el segundo valor de analito de referencia. En una realización alternativa de detección de valores atípicos, se usa proyección para estimar un valor de analito esperado, que se compara con el valor real y un delta evaluado para una correspondencia sustancial. Sin embargo, son posibles otros métodos de detección de valores atípicos.

25 Pueden establecerse determinados parámetros de aceptabilidad para los valores de referencia recibidos del usuario. Por ejemplo, en una realización, el receptor puede estar configurado para aceptar únicamente valores de analito de referencia de desde aproximadamente 40 mg/dl hasta aproximadamente 400 mg/dl.

35 En el bloque 206, un módulo de coincidencia de datos, también denominado módulo de procesador, hace coincidir datos de referencia (por ejemplo, uno o más puntos de datos de analito de referencia) con datos de sensor sustancialmente correspondientes en el tiempo (por ejemplo, uno o más puntos de datos de sensor) para proporcionar uno o más pares de datos coincidentes. Puede hacerse coincidir un punto de datos de referencia con un punto de datos de sensor correspondiente en el tiempo para formar un par de datos coincidentes. Alternativamente, puede promediarse una pluralidad de puntos de datos de referencia (por ejemplo, promedio ponderado por igual o desigual, valor medio, mediana, o similar) y se hace coincidir con un punto de datos de sensor correspondiente en el tiempo para formar un par de datos coincidentes, un punto de datos de referencia puede hacerse coincidir con una pluralidad de puntos de datos de sensor correspondientes en el tiempo promediados para formar un par de datos coincidentes, o una pluralidad de puntos de datos de referencia pueden promediarse y hacerse coincidir con una pluralidad de puntos de datos de sensor correspondientes en el tiempo promediados para formar un par de datos coincidentes.

45 En una realización, los datos de sensor correspondientes en el tiempo comprenden uno o más puntos de datos de sensor que se producen desde aproximadamente 0 minutos hasta aproximadamente 20 minutos después del sello temporal de los datos de analito de referencia (por ejemplo, el momento en que se obtienen los datos de analito de referencia). En una realización, se elige un retardo temporal de 5 minutos para compensar un periodo de latencia del sistema (por ejemplo, el tiempo necesario para que el analito difunda a través de una(s) membrana(s) de un sensor de analito). En realizaciones alternativas, el valor de sensor correspondiente en el tiempo puede ser mayor o menor que el de la realización descrita anteriormente, por ejemplo ± 60 minutos. La variabilidad en la correspondencia temporal del sensor y los datos de referencia puede atribuirse, por ejemplo, a un retardo temporal más largo o más corto introducido por el filtro de suavizado de datos, o si la configuración del sensor de analito incurre en un periodo de latencia fisiológico mayor o menor.

50 En algunas implementaciones del sensor, los datos de analito de referencia se obtienen en un momento que es diferente del momento en que se introducen los datos en el receptor. Por consiguiente, el "sello temporal" del analito de referencia (por ejemplo, el momento en que se obtuvo el valor de analito de referencia) no es el mismo que el momento en que el receptor obtuvo los datos de analito de referencia. Por tanto, algunas realizaciones incluyen un requisito de sello temporal que garantiza que el receptor almacena el sello temporal exacto para cada valor de analito de referencia, es decir, el momento en que el valor de referencia se obtuvo realmente del usuario.

65 En determinadas realizaciones, se usan pruebas para evaluar el par que mejor se hace coincidir usando un punto de datos de referencia frente a los valores de sensor individuales durante un periodo de tiempo predeterminado (por ejemplo, unos 30 minutos). En una de tales realizaciones, el punto de datos de referencia se hace coincidir con los

puntos de datos de sensor a intervalos de 5 minutos y se evalúa cada par coincidente. El par coincidente con la mejor correlación puede seleccionarse como el par coincidente para el procesamiento de datos. En algunas realizaciones alternativas, puede usarse el hacer coincidir un punto de datos de referencia con un promedio de una pluralidad de puntos de datos de sensor a lo largo de un periodo de tiempo predeterminado para formar un par coincidente.

5 En el bloque 208, un módulo de conjunto de calibración, también denominado módulo de procesador, forma un conjunto de calibración inicial a partir de un conjunto de uno o más pares de datos coincidentes, que se usan para determinar la relación entre los datos de analito de referencia y los datos de analito de sensor. Los pares de datos coincidentes, que componen el conjunto de calibración inicial, pueden seleccionarse según criterios predeterminados. 10 Los criterios para el conjunto de calibración inicial pueden ser los mismos que o diferentes de los criterios para los conjuntos de calibración actualizados. En determinadas realizaciones, el número (n) de par(es) de datos seleccionado(s) para el conjunto de calibración inicial es de uno. En otras realizaciones, se seleccionan n pares de datos para el conjunto de calibración inicial en el que n es una función de la frecuencia de los puntos de datos de referencia recibidos. En diversas realizaciones, dos pares de datos componen el conjunto de calibración inicial o seis 15 pares de datos componen el conjunto de calibración inicial. En una realización en la que un sensor de analito sustancialmente continuo proporciona datos de referencia, se usan numerosos puntos de datos para proporcionar datos de referencia de más de 6 pares de datos (por ejemplo, docenas o incluso cientos de pares de datos). En una realización a modo de ejemplo, un sensor de analito sustancialmente continuo proporciona 288 puntos de datos de referencia al día (cada cinco minutos durante veinticuatro horas), proporcionando de ese modo una oportunidad para un par de datos coincidentes 288 veces al día, por ejemplo. Aunque se hace referencia a números específicos de pares de datos coincidentes en las realizaciones preferidas, puede emplearse cualquier número adecuado de pares de datos coincidentes por periodo de tiempo dado.

25 En determinadas realizaciones, los pares de datos se seleccionan sólo dentro de un determinado umbral de valor de analito, por ejemplo, en el que el valor de analito de referencia es de desde aproximadamente 40 mg/dl hasta aproximadamente 400 mg/dl. En determinadas realizaciones, los pares de datos que forman el conjunto de calibración inicial se seleccionan según su sello temporal, por ejemplo, esperando un periodo de tiempo de "asentamiento" predeterminado después de la implantación, puede aumentarse la estabilidad de los datos de sensor. En determinadas realizaciones, los pares de datos que forman el conjunto de calibración inicial se distribuyen durante un periodo de tiempo predeterminado, por ejemplo, un periodo de dos horas o más. En determinadas realizaciones, los pares de datos que forman el conjunto de calibración inicial se distribuyen en un rango de glucosa predeterminado, por ejemplo, en un rango de al menos 90 mg/dl o más.

35 En el bloque 210, un módulo de función de conversión, también denominado módulo de procesador, usa el conjunto de calibración para crear una función de conversión. La función de conversión define sustancialmente la relación entre los datos de analito de referencia y los datos de sensor del analito.

Pueden usarse una variedad de métodos conocidos con las realizaciones preferidas para crear la función de conversión a partir del conjunto de calibración. En una realización en la que una pluralidad de puntos de datos coincidentes forman el conjunto de calibración, se usa una regresión lineal por mínimos cuadrados para calcular la función de conversión; por ejemplo, esta regresión calcula una pendiente y un desplazamiento usando la ecuación $y=mx+b$. En el presente documento pueden implementarse una variedad de regresiones u otros esquemas de conversión.

45 En algunas realizaciones alternativas, el sensor se calibra con un único punto mediante el uso de un sistema de doble electrodo para simplificar la calibración del sensor. En tal sistema de doble electrodo, un primer electrodo funciona como sensor de peróxido de hidrógeno que incluye un sistema de membrana que contiene glucosa oxidasa dispuesta sobre el mismo, que funciona tal como se describe en el presente documento. Un segundo electrodo es un sensor de peróxido de hidrógeno que está configurado de manera similar al primer electrodo, pero con un sistema de membrana modificado (con el dominio enzimático eliminado, por ejemplo). Este segundo electrodo proporciona una señal que se compone principalmente de la señal de línea base, *b*. 50

En algunos sistemas de doble electrodo, la señal de línea base se sustrae (electrónica o digitalmente) de la señal de glucosa para obtener una señal de glucosa sustancialmente sin línea base. Por consiguiente, la calibración de la señal de diferencia resultante puede realizarse resolviendo la ecuación $y = mx$ con una única medición apareada. La calibración del sensor implantado en esta realización alternativa puede hacerse menos dependiente de los valores/rango de las mediciones apareadas, menos sensible al error en las mediciones manuales de glucemia y puede facilitar el uso del sensor como fuente primaria de información de glucosa para el usuario. La solicitud de patente estadounidense en tramitación junto con la presente n.º 11/004.561 presentada el 3 de diciembre de 2004 y titulada "CALIBRATION TECHNIQUES FOR A CONTINUOUS ANALYTE SENSOR" describe sistemas y métodos para sustraer la línea base de una señal de sensor. 55 60

En algunas realizaciones alternativas del sistema de doble electrodo, el sensor de analito está configurado para transmitir señales obtenidas de cada electrodo por separado (por ejemplo, sin sustracción de la señal de línea base). De esta manera, el receptor puede procesar estas señales para determinar información adicional sobre el sensor y/o la concentración de analito. Por ejemplo, al comparar las señales del primer y el segundo electrodos, pueden 65

detectarse y/o medirse cambios en la línea base y/o la sensibilidad y usarse para actualizar la calibración (por ejemplo, sin el uso de un valor de analito de referencia). En un ejemplo de este tipo, monitorizando la primera y la segunda señales correspondientes a lo largo del tiempo, puede medirse una cantidad de señal aportada por la línea base. En otro ejemplo de este tipo, al comparar las fluctuaciones en las señales correlacionadas a lo largo del tiempo, pueden detectarse y/o medirse cambios en la sensibilidad.

En algunas realizaciones alternativas, se usa una ecuación de regresión $y=mx+b$ para calcular la función de conversión; sin embargo, puede proporcionarse información previa para m y/o b , permitiendo de ese modo que la calibración se produzca con menos mediciones apareadas. En una técnica de calibración, la información previa (por ejemplo, obtenida de pruebas *in vivo* o *in vitro*) determina una sensibilidad del sensor y/o la señal de línea base del sensor mediante el análisis de los datos de sensor a partir de mediciones tomadas por el sensor (por ejemplo, antes de insertar el sensor). Por ejemplo, si existe una relación predictiva entre parámetros de sensor *in vitro* y parámetros *in vivo*, entonces esta información puede usarse por el procedimiento de calibración. Por ejemplo, si existe una relación predictiva entre sensibilidad *in vitro* y sensibilidad *in vivo*, $m \approx F(m_{in vitro})$, luego puede usarse el m predicho, junto con un único par coincidente, para resolver b ($b = y - mx$). Si, además, b puede suponerse = 0, por ejemplo, con una configuración de doble electrodo que permite la sustracción de la línea base de la señal tal como se describió anteriormente, entonces ambos m y b se conocen *a priori*, no se necesitan pares coincidentes para la calibración, y el sensor puede calibrarse completamente, por ejemplo, sin la necesidad de valores de analito de referencia (por ejemplo, valores obtenidos tras la implantación *in vivo*.)

En otra realización alternativa, puede proporcionarse información previa para guiar o validar la línea base (b) y/o sensibilidad (m) determinadas a partir del análisis de regresión. En esta realización, pueden establecerse límites para la línea de regresión que define la función de conversión de tal manera que los sensores de trabajo se calibren con exactitud y facilidad (con dos puntos), y se impide la calibración de los sensores que no funcionan. Si los límites se trazan demasiado ajustados, es posible que un sensor en funcionamiento no entre en calibración. Del mismo modo, si los límites se trazan con demasiada ligereza, el esquema puede dar como resultado una calibración inexacta o puede permitir que los sensores que no funcionan entren en calibración. Por ejemplo, de manera posterior a la realización de la regresión, la pendiente y/o la línea base resultantes se someten a prueba para determinar si se encuentran dentro de un umbral aceptable predeterminado (límites). Estos límites aceptables predeterminados pueden obtenerse a partir de pruebas *in vivo* o *in vitro* (por ejemplo, mediante un análisis retrospectivo de las sensibilidades del sensor y/o líneas base recopiladas de un conjunto de sensores/pacientes, suponiendo que el conjunto es representativo de datos futuros).

Si la pendiente y/o la línea base se encuentran dentro de los límites aceptables predeterminados, entonces la regresión se considera aceptable y el procesamiento continúa a la siguiente etapa (por ejemplo, bloque 212). Alternativamente, si la pendiente y/o la línea base se encuentran fuera de los límites aceptables predeterminados, pueden tomarse medidas o bien para corregir la regresión o bien a prueba de fallos de tal manera que el sistema no procese ni visualice datos erráticos. Esto puede ser útil en situaciones en las que la regresión da como resultado valores de pendiente o de línea base erráticos. Por ejemplo, cuando los puntos (pares coincidentes) usados para la regresión tienen un valor demasiado cercano, la regresión resultante estadísticamente es menos exacta que cuando los valores están más separados. Como otro ejemplo, un sensor que no se despliega correctamente o se daña durante el despliegue puede producir una señal de línea base sesgada o errática.

En algunas realizaciones alternativas, el sistema de sensor no requiere calibración inicial y/o de actualización por parte del huésped; en estas realizaciones alternativas, también denominadas realizaciones de “calibración de punto cero”, se habilita el uso del sistema de sensor sin requerir una medición de analito de referencia para la calibración inicial y/o de actualización. En general, los sistemas y métodos de las realizaciones preferidas proporcionan una fabricación de sensores estable y repetible, particularmente cuando se utilizan procedimientos de fabricación estrictamente controlados. Concretamente, puede diseñarse un lote de sensores de las realizaciones preferidas sustancialmente con la misma línea base (b) y/o sensibilidad (m) (+/- 10%) cuando se somete a prueba *in vitro*. Además, el sensor de las realizaciones preferidas puede diseñarse para m y b repetibles *in vivo*. Por tanto, puede programarse un factor de calibración inicial (función de conversión) en el sensor (electrónica del sensor y/o electrónica del receptor) que permite la conversión de datos de sensor sin procesar en datos de sensor calibrados usando únicamente la información obtenida antes de la implantación (concretamente, la calibración inicial no requieren un valor de analito de referencia). Además, para evitar la necesidad de recalibración (calibración de actualización) durante la vida del sensor, el sensor está diseñado para minimizar la deriva de la sensibilidad y/o la línea base a lo largo del tiempo *in vivo*. Por consiguiente, las realizaciones preferidas pueden fabricarse para la calibración de punto cero.

La figura 16B es un gráfico que ilustra un ejemplo del uso de información previa para la pendiente y la línea base. El eje x representa datos de glucosa de referencia (glucemia) de una fuente de glucosa de referencia en mg/dl; el eje y representa datos de sensor de un sensor de glucosa transcutáneo de las realizaciones preferidas en cuentas. Una línea 215 de límite superior es una línea de regresión que representa un límite superior de “aceptabilidad” en este ejemplo; la línea 216 de límite inferior es una línea de regresión que representa un límite inferior de “aceptabilidad” en este ejemplo. Las líneas 215, 216 limitótrofes se obtuvieron a partir del análisis retrospectivo de sensibilidades y líneas base *in vivo* de los sensores de glucosa tal como se describe en las realizaciones preferidas.

Una pluralidad de pares 217 de datos coincidentes representa pares de datos en un conjunto de calibración obtenido de un sensor de glucosa tal como se describe en las realizaciones preferidas. Los pares de datos coincidentes se representan gráficamente según los datos de sensor y los datos de glucosa de referencia correspondientes en el tiempo. Una línea 218 de regresión representa el resultado de la regresión de los pares 217 de datos coincidentes usando regresión por mínimos cuadrados. En este ejemplo, la línea de regresión se encuentra dentro de los límites 215, 216 superior e inferior, indicando que la calibración del sensor es aceptable.

Sin embargo, si la pendiente y/o la línea base se hubieran encontrado fuera de los límites aceptables predeterminados, esto se ilustraría en este gráfico con una línea que cruza los límites superior y/o inferior 215, 216, entonces, el sistema está configurado para suponer un valor de línea base y volver a ejecutar la regresión (o una versión modificada de la regresión) con la línea base supuesta, donde el valor de línea base supuesto deriva de pruebas *in vivo* o *in vitro*. Posteriormente, la pendiente y la línea base recién derivadas se someten a prueba de nuevo para determinar si se encuentran dentro de los límites aceptables predeterminados. De manera similar, el procesamiento continúa en respuesta a los resultados de la prueba de límites. En general, para un conjunto de pares coincidentes (por ejemplo, conjunto de calibración), las líneas de regresión con mayor pendiente (sensibilidad) tienen una menor línea base y las líneas de regresión con una menor pendiente (sensibilidad) tienen una mayor línea base. Por consiguiente, la etapa de suponer una línea base y someter a prueba frente a los límites puede repetirse usando una variedad de diferentes líneas base supuestas basándose en la línea base, sensibilidad, pruebas *in vitro* y/o pruebas *in vivo*. Por ejemplo, si una prueba de límites falla debido a una alta sensibilidad, entonces se supone una mayor línea base y vuelve a ejecutarse la regresión y se somete a prueba en los límites. Se prefiere que después de aproximadamente dos iteraciones de suponer una línea base y/o sensibilidad y ejecutar una regresión modificada, el sistema suponga que se ha producido un error (si las líneas de regresión resultantes se encuentran fuera de los límites) y que es a prueba de fallos. El término "a prueba de fallos" incluye modificar el procesamiento del sistema y/o la visualización de datos en respuesta a un error detectado para evitar la notificación de valores de analito inexactos o clínicamente irrelevantes.

En estas diversas realizaciones que usan un electrodo adicional, la información previa (por ejemplo, pruebas *in vitro* o *in vivo*), el procesamiento de señales u otra información para ayudar en el proceso de calibración puede usarse solo o en combinación para reducir o eliminar la dependencia de la calibración de los valores de analito de referencia obtenidos por el huésped.

En el bloque 212, un módulo de transformación de datos de sensor usa la función de conversión para transformar los datos de sensor en estimaciones de valor de analito sustancialmente en tiempo real, también denominados datos calibrados, o datos de sensor convertidos, ya que los datos de sensor se reciben continuamente (o de manera intermitente) desde el sensor. Por ejemplo, los datos de sensor, que pueden proporcionarse al receptor en "cuentas", se traducen para estimar el/los valor(es) de analito en mg/dl. Dicho de otro modo, el valor de desplazamiento en cualquier momento dado puede sustraerse del valor sin procesar (por ejemplo, en cuentas) y dividirse entre la pendiente para obtener el valor de analito estimado:

$$\text{mg/dl} = \frac{(\text{valor sin procesar} - \text{desplazamiento})}{\text{pendiente}}$$

En algunas realizaciones alternativas, los valores de analito de referencia y/o de sensor se almacenan en una base de datos para un análisis retrospectivo.

En el bloque 214, un módulo de salida proporciona una salida al usuario a través de la interfaz de usuario. La salida es representativa del valor de analito estimado, que se determina convirtiendo los datos de sensor en un valor de analito significativo. La salida al usuario puede tener la forma de un valor de analito estimado numérico, una indicación de la tendencia direccional de la concentración de analito y/o una representación gráfica de los datos de analito estimados durante un periodo de tiempo, por ejemplo. También son posibles otras representaciones de los valores de analito estimados, por ejemplo, de audio y táctiles.

En algunas realizaciones, se proporcionan anotaciones en el gráfico; por ejemplo, se visualizan imágenes de mapa de bits, que representan acontecimientos experimentados por el huésped. Por ejemplo, el receptor puede obtener información sobre comidas, insulina, ejercicio, inserción del sensor, sueño, y similares (mediante la entrada por parte del usuario o la recepción de una transmisión desde otro dispositivo) y visualizarse en la representación gráfica de la glucosa del huésped a lo largo del tiempo. Se cree que ilustrar los acontecimientos de la vida de un huésped en coincidencia con la concentración de glucosa de un huésped a lo largo del tiempo puede ser útil para educar al huésped sobre su respuesta metabólica a los diversos acontecimientos.

En aún otra realización alternativa, el sensor utiliza uno o más electrodos adicionales para medir un analito adicional. Tales mediciones pueden proporcionar una medición de línea base o sensibilidad para su uso en la calibración del sensor. Además, las mediciones de línea base y/o sensibilidad pueden usarse para desencadenar acontecimientos tales como el filtrado digital de datos o la suspensión de la visualización de datos, todos los cuales se describen con más detalle en la solicitud de patente estadounidense en tramitación junto con la presente n.º 11/004.561, presentada el 3 de diciembre de 2004 y titulada "CALIBRATION TECHNIQUES FOR A CONTINUOUS ANALYTE SENSOR".

La figura 17 proporciona un diagrama 220 de flujo que ilustra la evaluación de datos de referencia y/o de sensor para la aceptabilidad estadística, clínica y/o fisiológica en una realización. Aunque en el presente documento se divulgan algunas pruebas de aceptabilidad, pueden aplicarse normas y metodologías estadísticas, clínicas, fisiológicas conocidas para evaluar la aceptabilidad de los datos de analito de referencia y de sensor.

Una de las causas de las discrepancias en los datos de referencia y de sensor es una deriva de la sensibilidad que puede producirse a lo largo del tiempo, cuando un sensor se inserta en un huésped y la invasión celular del sensor comienza a bloquear el transporte del analito hasta el sensor, por ejemplo. Por tanto, puede resultar ventajoso validar la aceptabilidad de los datos de sensor convertidos frente a los datos de analito de referencia, para determinar si se ha producido una deriva de la sensibilidad y si debe actualizarse la calibración.

En una realización, se evalúan los datos de analito de referencia con respecto a los datos de sensor convertidos sustancialmente correspondientes en el tiempo para determinar la aceptabilidad del par coincidente. Por ejemplo, la aceptabilidad clínica considera una desviación entre las mediciones de analito correspondientes en el tiempo (por ejemplo, datos de un sensor de glucosa y datos de un monitor de glucosa de referencia) y el riesgo (por ejemplo, para la toma de decisiones de una persona con diabetes) asociado con esa desviación basándose en el valor de glucosa indicado por el sensor y/o datos de referencia. La evaluación de la aceptabilidad clínica de los datos de analito de referencia y de sensor, y el control de la interfaz de usuario que depende de ellos, puede minimizar el riesgo clínico. Preferiblemente, el receptor evalúa la aceptabilidad clínica cada vez que se obtienen datos de referencia.

Después de la calibración inicial, tal como se describe con más detalle con referencia a la figura 16, el módulo 222 de recepción de datos de sensor recibe datos de sensor sustancialmente continuos (por ejemplo, un flujo de datos) a través de un receptor y convierte esos datos en valores de analito estimados. Tal como se usa en el presente documento, el término "sustancialmente continuo" es un término amplio y se usa en su sentido habitual, sin limitación, para referirse a un flujo de datos de mediciones individuales tomadas a intervalos de tiempo (por ejemplo, espaciados en el tiempo) que oscilan entre fracciones de segundo hasta, por ejemplo, 1, 2 ó 5 minutos o más. Como los datos de sensor se convierten continuamente, pueden recalibrarse ocasionalmente en respuesta a cambios en la sensibilidad del sensor (deriva), por ejemplo. La calibración inicial y la recalibración del sensor requieren un valor de analito de referencia. Por consiguiente, el receptor puede recibir datos de analito de referencia en cualquier momento para su procesamiento apropiado.

En el bloque 222, el módulo de recepción de datos de referencia, también denominado módulo de entrada de referencia, recibe datos de analito de referencia desde un monitor de analito de referencia. En una realización, los datos de referencia comprenden un valor de analito obtenido de un monitor de referencia. Sin embargo, en algunas realizaciones alternativas, los datos de referencia incluyen un conjunto de valores de analito introducidos por un usuario en la interfaz y promediados mediante métodos conocidos, tales como los que se describen en otra parte del presente documento. En algunas realizaciones alternativas, los datos de referencia comprenden una pluralidad de valores de analito obtenidos de otro sensor de analito continuo.

Los datos de referencia pueden preseleccionarse según cuestiones ambientales y fisiológicas, tal como la hora del día, la concentración de oxígeno, los efectos posturales y los datos ambientales introducidos por el paciente. En una realización a modo de ejemplo, en la que el sensor comprende un sensor de glucosa implantable, se usa un sensor de oxígeno dentro del sensor de glucosa para determinar si está proporcionándose suficiente oxígeno para completar con éxito las reacciones enzimáticas y electroquímicas necesarias para la detección exacta de glucosa. En otra realización a modo de ejemplo, se solicita al paciente que introduzca datos en la interfaz de usuario, tales como horas de las comidas y/o cantidad de ejercicio, que pueden usarse para determinar la probabilidad de datos de referencia aceptables. En aún otra realización a modo de ejemplo, los datos de referencia se hacen coincidir con datos de sensor correspondientes en el tiempo, que luego se evalúan en una rejilla de errores clínicos modificada para determinar su aceptabilidad clínica.

Algunos datos de evaluación, tales como los descritos en el párrafo anterior, pueden usarse para evaluar un momento óptimo para la medición del analito de referencia. Por consiguiente, la interfaz de usuario puede solicitar al usuario que proporcione un punto de datos de referencia para la calibración dentro de un periodo de tiempo dado. Por consiguiente, debido a que el receptor avisa de manera proactiva al usuario durante los tiempos de calibración óptimos, la probabilidad de error debido a limitaciones ambientales y fisiológicas puede disminuir y pueden aumentar la sistematicidad y aceptabilidad de la calibración.

En el bloque 224, el módulo de evaluación, también denominado módulo de aceptabilidad, evalúa los datos de referencia recién recibidos. En una realización, el módulo de evaluación evalúa la aceptabilidad clínica de los datos de referencia recién recibidos y datos de sensor convertidos correspondientes en el tiempo (nuevo par de datos coincidentes). En una realización, un módulo 224 de evaluación de aceptabilidad clínica hace coincidir los datos de referencia con un valor de sensor convertido sustancialmente correspondiente en el tiempo y determina las coordenadas de la rejilla de errores de Clarke. En esta realización, los pares coincidentes que se encuentran dentro de las regiones A y B de la rejilla de errores de Clarke se consideran clínicamente aceptables, mientras que los pares coincidentes que se encuentran dentro de las regiones C, D y E de la rejilla de errores de Clarke no se consideran clínicamente aceptables.

Pueden usarse una variedad de otros métodos conocidos para evaluar la aceptabilidad clínica. En una realización alternativa, se usa la rejilla de consenso para evaluar la aceptabilidad clínica de los datos de referencia y de sensor. En otra realización alternativa, puede usarse un cálculo de diferencia absoluta media para evaluar la aceptabilidad clínica de los datos de referencia. En otra realización alternativa, puede evaluarse la aceptabilidad clínica usando cualquier prueba de aceptabilidad clínica relevante, tal como una rejilla conocida (por ejemplo, de errores o consenso de Clarke) y parámetros adicionales, tales como la hora del día y/o la tendencia de aumento o disminución de la concentración del analito. En otra realización alternativa, puede usarse un cálculo de la velocidad de cambio para evaluar la aceptabilidad clínica. En aún otra realización alternativa, en la que los datos de referencia recibidos son sustancialmente en tiempo real, la función de conversión podría usarse para predecir un valor de glucosa estimado en un momento correspondiente al sello temporal del valor de analito de referencia (esto puede requerirse debido a un periodo de latencia de los datos de sensor tal como se describe en otra parte del presente documento). Por consiguiente, puede establecerse un umbral para el valor de glucosa estimado predicho y la disparidad del valor de analito de referencia, si la hubiera. En algunas realizaciones alternativas, se evalúan los datos de referencia para la aceptabilidad fisiológica y/o estadística tal como se describe con más detalle en otra parte del presente documento.

En bloque 226 de decisión, se valoran los resultados de la evaluación. Si se determina aceptabilidad, el procesamiento continúa al bloque 228 para recalcular la función de conversión usando el nuevo par de datos coincidentes en el conjunto de calibración.

En el bloque 228, el módulo de función de conversión recrea la función de conversión usando el nuevo par de datos coincidentes asociado con los datos de referencia recién recibidos. En una realización, el módulo de función de conversión añade los datos de referencia recién recibidos (por ejemplo, incluidos los datos de sensor coincidentes) en el conjunto de calibración y recalcula la función de conversión en consecuencia. En realizaciones alternativas, el módulo de función de conversión desplaza el par de datos coincidentes más antiguo y/o menos concordante del conjunto de calibración y recalcula la función de conversión en consecuencia.

En el bloque 230, el módulo de transformación de datos de sensor usa la nueva función de conversión (del bloque 228) para convertir continuamente (o de manera intermitente) los datos de sensor en valores de analito estimados, también denominados datos calibrados, o datos de sensor convertidos, tal como se describió con más detalle anteriormente.

En el bloque 232, un módulo de salida proporciona salida al usuario a través de la interfaz de usuario. La salida es representativa del valor de analito estimado, que se determina convirtiendo los datos de sensor en un valor de analito significativo. La salida al usuario puede estar en forma de un valor de analito estimado numérico, una indicación de la tendencia direccional de la concentración de analito y/o una representación gráfica de los datos de analito estimados a lo largo de un periodo de tiempo, por ejemplo. También son posibles otras representaciones de los valores de analito estimados, por ejemplo, de audio y táctiles.

Sin embargo, si se determina aceptabilidad en el bloque 226 de decisión como negativa (inaceptable), entonces el procesamiento avanza al bloque 234 para ajustar el conjunto de calibración. En una realización de un ajuste de conjunto de calibración, el módulo de función de conversión elimina uno o más par(es) de datos coincidentes más antiguo(s) y recalcula la función de conversión en consecuencia. En una realización alternativa, el módulo de función de conversión elimina el par de datos coincidentes menos concordante del conjunto de calibración y recalcula la función de conversión en consecuencia.

En el bloque 236, el módulo de función de conversión recrea la función de conversión usando el conjunto de calibración ajustado. Aunque no se desea restringirse por la teoría, se cree que eliminar el/los par(es) de datos coincidentes menos concordante(s) y/o más antiguo(s) del conjunto de calibración puede reducir o eliminar los efectos de deriva de la sensibilidad del sensor a lo largo del tiempo, ajustando la función de conversión para representar mejor la sensibilidad actual del sensor.

En el bloque 224, el módulo de evaluación reevalúa la aceptabilidad de los datos de referencia recién recibidos con los datos de sensor convertidos correspondientes en el tiempo que se han convertido usando la nueva función de conversión (bloque 236). El flujo continúa hasta el bloque 238 de decisión para valorar los resultados de la evaluación, tal como se describe con referencia al bloque 226 de decisión, anteriormente. Si se determina aceptabilidad, el procesamiento continúa al bloque 230 para convertir los datos de sensor usando la nueva función de conversión y visualizar continuamente los datos de sensor calibrados en la interfaz de usuario.

Sin embargo, si se determina aceptabilidad en el bloque 226 de decisión como negativa, el procesamiento vuelve al bloque 234 para ajustar el conjunto de calibración una vez más. Este proceso puede continuar hasta que el conjunto de calibración ya no sea suficiente para la calibración, por ejemplo, cuando el conjunto de calibración incluye sólo uno o ningún par de datos coincidentes con los que crear una función de conversión. En esta situación, el sistema puede volver a al modo de arranque o calibración inicial, que se describe con más detalle con referencia a las figuras 16 y 19, por ejemplo. Alternativamente, el proceso puede continuar hasta que los pares de datos coincidentes inapropiados se hayan depurado suficientemente y la aceptabilidad se haya determinado positivamente.

En realizaciones alternativas, se determina aceptabilidad mediante una evaluación de la calidad, por ejemplo, puede evaluarse la calidad de la calibración determinando la asociación estadística de los datos que forman el conjunto de calibración, que determina la confianza asociada con la función de conversión usada en la calibración y conversión de datos de sensor sin procesar en valores de analito estimados. Véase, por ejemplo, la solicitud de patente estadounidense en tramitación junto con la presente n.º 10/633.367 presentada el 1 de agosto de 2003 titulada "SYSTEM AND METHODS FOR PROCESSING ANALYTE SENSOR DATA".

Alternativamente, puede evaluarse cada par de datos coincidentes basándose en la aceptabilidad clínica o estadística, tal como se describió anteriormente; sin embargo, cuando un par de datos coincidentes no pasa los criterios de evaluación, el sistema puede estar configurado para solicitar al usuario otro par de datos coincidentes. De esta manera, puede usarse una verificación secundaria para determinar si el error es más probable que se deba al valor de glucosa de referencia o al valor de sensor. Si el segundo valor de glucosa de referencia se correlaciona sustancialmente con el primer valor de glucosa de referencia, puede suponerse que el valor de glucosa de referencia es más exacto y los valores de sensor son erráticos. Algunas de los motivos para los valores erráticos del sensor incluyen un desplazamiento en la línea base de la señal o ruido en la señal debido a un bajo nivel de oxígeno, por ejemplo. En tales casos, el sistema puede estar configurado para restablecer la calibración usando el valor de glucosa de referencia secundario. Sin embargo, si los valores de glucosa de referencia no se correlacionan sustancialmente, puede suponerse que los valores de glucosa de sensor son más exactos y los valores de glucosa de referencia se eliminan del algoritmo.

La figura 18 proporciona un diagrama 250 de flujo que ilustra la evaluación de datos de sensor calibrados para determinar valores aberrantes en una realización. Aunque los datos de sensor son normalmente exactos y fiables, puede resultar ventajoso realizar una verificación de autodiagnóstico de los datos de sensor calibrados antes de visualizar los datos de analito en la interfaz de usuario.

Un motivo para las anomalías en los datos de sensor calibrados incluye acontecimientos transitorios, tales como isquemia local en el sitio del implante, que pueden provocar temporalmente lecturas erráticas provocadas por oxígeno insuficiente para reaccionar con el analito. Por consiguiente, el diagrama 190 de flujo ilustra una verificación de autodiagnóstico que puede usarse para detectar datos erráticos antes de visualizarse los mismos al usuario.

En el bloque 252, un módulo de recepción de datos de sensor, también denominado módulo de datos de sensor, recibe nuevos datos de sensor del sensor.

En el bloque 24, el módulo de transformación de datos de sensor convierte continuamente (o de manera intermitente) los nuevos datos de sensor en valores de analito estimados, también denominados datos calibrados.

En el bloque 256, un módulo de autodiagnóstico compara los nuevos datos de sensor calibrados con datos de sensor calibrados previos, por ejemplo, el valor de datos de sensor calibrados más reciente. Al comparar los datos de sensor nuevo y previo, pueden evaluarse una variedad de parámetros. En una realización, pueden evaluarse la velocidad de cambio y/o la aceleración (o desaceleración) de cambio de diversos analitos, que tienen límites fisiológicos conocidos dentro del cuerpo, y datos de sensor en consecuencia. Por ejemplo, puede establecerse un límite para determinar si los nuevos datos de sensor están dentro de un rango fisiológicamente factible, indicado por una velocidad de cambio con respecto a los datos previos que está dentro de límites fisiológicos (y/o estadísticos) conocidos. De manera similar, cualquier algoritmo que predice un valor futuro de un analito puede usarse para predecir y luego comparar un valor real con un valor predicho correspondiente en el tiempo para determinar si el valor real se encuentra dentro de un rango estadística y/o clínicamente aceptable basándose en el algoritmo predictivo, por ejemplo. En determinadas realizaciones, la identificación de una disparidad entre los datos de analito predichos y medidos puede usarse para identificar un desplazamiento en la línea base de la señal en respuesta a una diferencia evaluada entre los datos predichos y datos medidos correspondientes en el tiempo. En algunas realizaciones alternativas, puede determinarse un desplazamiento en la línea base de la señal y/o la sensibilidad monitorizando un cambio en la función de conversión; concretamente, cuando se recalcula una función de conversión usando la ecuación $y=mx+b$, puede usarse un cambio en los valores de m (sensibilidad) o b (línea base) por encima de un umbral "normal" preseleccionado, para activar una evaluación de diagnóstico a prueba de fallos o adicional.

Aunque los autodiagnósticos descritos anteriormente se emplean generalmente con datos de sensor calibrados, se contemplan algunas realizaciones alternativas que comprueban la aberración de valores de sensor consecutivos antes de la calibración del sensor, por ejemplo, en el flujo de datos sin procesar y/o después del filtrado el flujo de datos sin procesar. En determinadas realizaciones, puede evaluarse una medición de relación señal/ruido intermitente o continua para determinar la aberración de los datos de sensor en respuesta a una relación señal/ruido por encima de un umbral establecido. En determinadas realizaciones, los residuos de señal (por ejemplo, mediante la comparación de datos sin procesar y filtrados) pueden analizarse de manera intermitente o continuamente en busca de ruido por encima de un umbral establecido. En determinadas realizaciones, el reconocimiento de patrones puede usarse para identificar el ruido asociado con las condiciones fisiológicas, tales como el bajo nivel de oxígeno (véase, por ejemplo, la solicitud estadounidense en tramitación junto con la presente n.º 10/648.849 presentada el 22 de agosto de 2003 y titulada "SYSTEMS AND METHODS FOR REPLACING SIGNAL ARTIFACTS IN A GLUCOSE SENSOR DATA STREAM"), u otras aberraciones de señal conocidas. Por consiguiente, en estas realizaciones, el sistema puede estar

configurado, en respuesta a aberraciones en el flujo de datos, para activar la estimación de la señal, filtrar de manera adaptativa el flujo de datos según la aberración, o similares, tal como se describe con más detalle en la solicitud estadounidense en tramitación junto con la presente n.º 10/648.849 citada anteriormente.

5 En otra realización, se procesan valores de analito de referencia para determinar un nivel de confianza, en el que se comparan valores de analito de referencia con sus valores de sensor calibrados correspondientes en el tiempo y se evalúan para determinar exactitud clínica o estadística. En aún otra realización alternativa, se comparan datos de analito de referencia nuevos y previos en lugar o además de los datos de sensor. En general, existen limitaciones y patrones conocidos de los valores de analito que pueden usarse para diagnosticar determinadas anomalías en datos
10 de analito de referencia y/o de sensor sin procesar o calibrados.

El bloque 193 describe sistemas y métodos adicionales que pueden usarse por el módulo de autodiagnóstico de las realizaciones preferidas.

15 En bloque 258 de decisión, el sistema determina si la comparación devolvió valores aberrantes. En una realización, se evalúa la pendiente (velocidad de cambio) entre los datos de sensor nuevos y previos, donde valores mayores del +/- 10, 15, 20, 25 o el 30% o más de cambio y/o +/- 2, 3, 4, 5, 6 o más mg/dl/min, más preferiblemente +/- 4 mg/dl/min, se considera aberrante la velocidad de cambio. En determinadas realizaciones, pueden usarse otros parámetros fisiológicos conocidos para determinar valores aberrantes. Sin embargo, pueden establecerse una variedad de comparaciones y limitaciones.
20

En el bloque 260, si los valores no son aberrantes, el módulo de transformación de datos de sensor convierte continuamente (o de manera intermitente) los nuevos datos de sensor recibidos en valores de analito estimados, también denominados datos calibrados.
25

En el bloque 262, si se encuentra que los valores son aberrantes, el sistema entra en un modo en suspensión, también denominado modo a prueba de fallos en algunas realizaciones, que se describe con más detalle a continuación con referencia a la figura 19. En general, el modo en suspensión suspende la visualización de datos de sensor calibrados y/o la inserción de pares de datos coincidentes en el conjunto de calibración. Preferiblemente, el sistema permanece en el modo en suspensión hasta que no se encuentre que los datos de sensor recibidos son aberrantes. En determinadas realizaciones, se establece un límite de tiempo o umbral para la suspensión, después del cual puede requerirse la interacción del sistema y/o usuario, por ejemplo, solicitar datos de analito de referencia adicionales, reemplazo de la unidad electrónica y/o restablecimiento.
30

35 En algunas realizaciones alternativas, en respuesta a una determinación positiva de valor(es) aberrante(s), el sistema puede estar configurado para estimar uno o más valores de glucosa para el periodo de tiempo durante el cual existen valores aberrantes. La estimación de señal se refiere generalmente al filtrado, suavizado, aumento, proyección y/u otros métodos para estimar valores de glucosa basándose en datos históricos, por ejemplo. En una implementación de la estimación de señal, se calculan valores fisiológicamente factibles basándose en los datos de glucosa más recientes, y los valores aberrantes se reemplazan por los valores de glucosa fisiológicamente factibles más cercanos. Véase también la solicitud estadounidense en tramitación junto con la presente n.º 10/633.367 presentada el 1 de agosto de 2003 titulada "SYSTEMS AND METHODS FOR PROCESSING ANALYTE SENSOR DATA", la solicitud estadounidense n.º 10/648.849 presentada el 22 de agosto de 2003 y titulada "SYSTEMS AND METHODS FOR REPLACING SIGNAL ARTIFACTS IN A GLUCOSE SENSOR DATA STREAM", y la solicitud de patente provisional estadounidense n.º 60/528.382 presentada el 9 de diciembre de 2003 titulada "SIGNAL PROCESSING FOR CONTINUOUS ANALYTE SENSORS".
40
45

La figura 19 proporciona un diagrama 280 de flujo que ilustra un autodiagnóstico de datos de sensor en una realización. Aunque los valores de los análisis de referencia pueden ser útiles para verificar y calibrar los datos de sensor, las capacidades de autodiagnóstico del sensor proporcionan un sistema a prueba de fallos para visualizar datos de sensor con confianza y permiten una interacción mínima del usuario (por ejemplo, requiriendo valores de analito de referencia sólo cuando sea necesario).
50

En el bloque 282, un módulo de recepción de datos de sensor, también denominado módulo de datos de sensor, recibe nuevos datos de sensor del sensor.
55

En el bloque 284, el módulo de transformación de datos de sensor convierte continuamente (o de manera intermitente) los nuevos datos de sensor recibidos en valores de analito estimados, también denominados datos calibrados.

60 En el bloque 286, un módulo de autodiagnóstico, también denominado módulo a prueba de fallos, realiza uno o más cálculos para determinar la exactitud, fiabilidad y/o aceptabilidad clínica de los datos de sensor. Algunos ejemplos del módulo de autodiagnóstico se describieron anteriormente, con el bloque 256 de referencia. El módulo de autodiagnóstico puede estar configurado para que se ejecute periódicamente (por ejemplo, de manera intermitente o en respuesta a una activación), por ejemplo, en datos sin procesar, datos filtrados, datos calibrados, datos predichos, y similares.
65

En determinadas realizaciones, el módulo de autodiagnóstico evalúa una cantidad de tiempo desde la inserción del sensor en el huésped, en el que se establece un umbral para la vida útil del sensor, periodo de tiempo después del cual se considera que el sensor no es fiable. En determinadas realizaciones, el módulo de autodiagnóstico cuenta el número de veces que se requiere un fallo o restablecimiento (por ejemplo, cuántas veces el sistema es forzado al modo en suspensión o de arranque), en el que se establece un umbral de durante por un periodo de tiempo predeterminado, por encima del cual se considera que el sistema no es fiable. En determinadas realizaciones, el módulo de autodiagnóstico compara los datos de sensor calibrados recién recibidos con datos de sensor calibrados previamente para determinar valores aberrantes, tal como se describe con más detalle con referencia a la figura 5 anterior. En determinadas realizaciones, el módulo de autodiagnóstico evalúa la aceptabilidad clínica, tal como se describe con más detalle con referencia a la figura 18 anterior. En determinadas realizaciones, el diagnóstico, tal como se describe en la solicitud de patente estadounidense en tramitación junto con la presente n.º 11/007.635 presentada el 7 de diciembre de 2004 y la solicitud de patente estadounidense n.º 11/004.561 presentada el 3 de diciembre de 2004, puede incorporarse en los sistemas de realizaciones preferidas para el diagnóstico del sistema, por ejemplo, para identificar especies que interfieren en la señal de sensor y para identificar derivas en la línea base y la sensibilidad de la señal de sensor.

En el bloque 288, un módulo de determinación de modo, que puede formar parte del módulo de evaluación del sensor 224, determina en qué modo debe configurarse (o permanecer) el sensor. En algunas realizaciones, el sistema se programa con tres modos: 1) modo de arranque; 2) modo normal; y 3) modo en suspensión. Aunque en el presente documento se describen tres modos, las realizaciones preferidas se limitan al número o tipos de modos con los que puede programarse el sistema. En algunas realizaciones, el sistema se define como "en-cal" (en calibración) en el modo normal; de lo contrario, el sistema se define como "fuera-de-cal" (fuera de calibración) en el modo de arranque y en suspensión. Los términos, tal como se usan en el presente documento, pretenden describir la funcionalidad y no son limitativos en sus definiciones.

Preferiblemente, se proporciona un modo de arranque, en el que se establece el modo de arranque cuando el sistema determina que ya no puede permanecer en el modo en suspensión o normal (por ejemplo, debido a problemas detectados por el módulo de autodiagnóstico, tales como los descritos con más detalle anteriormente) y/o en el que se notifica al sistema que se ha insertado un nuevo sensor. Tras la inicialización del modo de arranque, el sistema garantiza que se depuran los pares de datos antiguos y/o la información de calibración. En el modo de arranque, el sistema inicializa el conjunto de calibración, tal como se describió con más detalle con referencia a la figura 13 anterior. Una vez que se ha inicializado el conjunto de calibración, los datos de sensor están listos para la conversión y el sistema se establece en el modo normal.

Preferiblemente, se proporciona un modo normal, en el que se establece el modo normal cuando el sistema está convirtiendo datos de sensor de manera exacta y fiable, por ejemplo, en el que la aceptabilidad clínica se determina positivamente, los valores aberrantes se determinan negativamente y/o los módulos de autodiagnóstico confirman la fiabilidad de los datos. En el modo normal, el sistema convierte (calibra) datos de sensor continuamente (o de manera intermitente). Además, los valores de analito de referencia recibidos por el sistema se hacen coincidir con los puntos de datos de sensor y se añaden al conjunto de calibración.

En determinadas realizaciones, el conjunto de calibración está limitado a un número predeterminado de pares de datos coincidentes, después de lo cual los sistemas depuran los pares de datos coincidentes antiguos o menos deseables cuando se añade un nuevo par de datos coincidentes al conjunto de calibración. Los pares de datos coincidentes menos deseables pueden determinarse mediante criterios de inclusión, incluyendo uno o más criterios que definen un conjunto de pares de datos coincidentes que forman un conjunto de calibración sustancialmente óptimo.

Un criterio de inclusión consiste en garantizar que el sello temporal de los pares de datos coincidentes (que componen el conjunto de calibración) abarque al menos un periodo de tiempo preseleccionado (por ejemplo, tres horas). Otro criterio de inclusión consiste en garantizar que las marcas de tiempo de los pares de datos coincidentes no superen una edad preseleccionada (por ejemplo, una semana de edad). Otro criterio de inclusión garantiza que los pares coincidentes del conjunto de calibración tengan una cantidad distribuida de manera sustancialmente uniforme de puntos de datos de sensor sin procesar, valores de analito de sensor estimados y/o valores de analito de referencia altos y bajos. Otro criterio comprende garantizar que todos los datos de sensor sin procesar, valores de analito de sensor estimados y/o valores de analito de referencia estén dentro de un rango predeterminado (por ejemplo, de 40 mg/dl a 400 mg/dl para valores de glucosa). Otro criterio comprende evaluar la velocidad de cambio de la concentración del analito (por ejemplo, a partir de los datos de sensor) durante el sello temporal de los par(es) coincidente(s). Por ejemplo, los datos de sensor y de referencia obtenidos durante el tiempo en que la concentración de analito está experimentando una velocidad de cambio lenta pueden ser menos susceptibles a las inexactitudes provocadas por el periodo de latencia y otros efectos fisiológicos y no fisiológicos. Otro criterio comprende evaluar la congruencia de los datos de sensor y de referencia respectivos en cada par de datos coincidentes; pueden elegirse los pares coincidentes con la mayor congruencia. Otro criterio comprende evaluar cambios fisiológicos (por ejemplo, bajo nivel de oxígeno debido a la postura, posición o movimiento de un usuario que pueden provocar presión en el sensor y afectar a la función de un sensor de analito implantable por vía subcutánea, u otros efectos tales como los descritos con referencia a la figura 6) para determinar una probabilidad de error en el valor de sensor. La evaluación de los criterios del conjunto de calibración puede comprender la evaluación de uno, algunos o todos los criterios de

inclusión descritos anteriormente. Se contempla que realizaciones adicionales pueden comprender criterios de inclusión adicionales no descritos explícitamente en el presente documento.

Desafortunadamente, pueden existir algunas circunstancias en las que un sistema en el modo normal puede cambiarse al modo de arranque o en suspensión. En general, el sistema está programado para cambiar al modo en suspensión cuando se determina un fallo de aceptabilidad clínica, verificación de valor aberrante y/u otra evaluación de autodiagnóstico, tal como se describió con más detalle anteriormente, y en el que el sistema requiere procesamiento adicional para determinar si se requiere un reinicio del sistema (por ejemplo, modo de arranque). En general, el sistema cambiará al modo de arranque cuando el sistema no pueda resolverse por sí mismo en el modo en suspensión y/o cuando el sistema detecte que se ha insertado un nuevo sensor (por ejemplo, a través de la activación del sistema o la entrada del usuario).

Preferiblemente, se proporciona un modo en suspensión en el que se establece el modo en suspensión cuando un fallo de aceptabilidad clínica, verificación de valor aberrante y/u otra evaluación de autodiagnóstico determina la falta de fiabilidad de los datos de sensor. En determinadas realizaciones, el sistema entra en el modo en suspensión cuando pasa un periodo de tiempo predeterminado sin recibir un valor de analito de referencia. En el modo en suspensión, el conjunto de calibración no se actualiza con nuevos pares de datos coincidentes, y los datos de sensor pueden convertirse opcionalmente, pero no se visualizan en la interfaz de usuario. El sistema puede cambiarse al modo normal tras resolver un problema (evaluación positiva de la fiabilidad del sensor a partir del módulo de autodiagnóstico, por ejemplo). El sistema puede cambiarse al modo de arranque cuando el sistema no puede resolverse por sí mismo en el modo en suspensión y/o cuando el sistema detecta que se ha insertado un nuevo sensor (a través de la activación del sistema o la entrada del usuario).

Los sistemas de realizaciones preferidas, que incluyen un sensor de analito transcutáneo, una unidad de montaje, una unidad electrónica, un aplicador y un receptor para insertar el sensor y medir, procesar y visualizar los datos de sensor, brindan una mayor conveniencia y exactitud debido a su estabilidad de diseño dentro del tejido del huésped con mínimo traumatismo invasivo, al tiempo que proporciona un procesamiento y una visualización de datos discretos y fiables, lo que aumenta la comodidad, confianza, seguridad y conveniencia generales del huésped. Concretamente, la configuración geométrica, el dimensionamiento y el material del sensor de las realizaciones preferidas permiten la fabricación y el uso de un dispositivo atraumático para la medición continua de analitos, a diferencia de los sensores de glucosa continuos convencionales disponibles para personas con diabetes, por ejemplo. Además, los sistemas de sensor de realizaciones preferidas proporcionan un sistema cómodo y fiable para insertar un sensor y medir un nivel de analito durante hasta 7 días o más sin cirugía. Los sistemas de sensor de las realizaciones preferidas están diseñados para la comodidad del huésped, con estabilidad química y mecánica que proporciona exactitud de medición. Además, la unidad de montaje está diseñada con una unidad electrónica miniaturizada y reutilizable que mantiene un perfil bajo durante el uso. La vida útil del sensor puede ampliarse mediante la incorporación de un agente bioactivo en el sensor que proporciona la liberación local de un antiinflamatorio, por ejemplo, para ralentizar la respuesta de cuerpo extraño subcutáneo al sensor.

Después de la vida útil del sensor (por ejemplo, debido a una expiración predeterminada, una infección potencial o un nivel de inflamación), el huésped puede retirar el sensor y el montaje de la piel, y desechar el sensor y la unidad de montaje (preferiblemente guardando la unidad electrónica para su reutilización). Puede insertarse otro sistema de sensor con la unidad electrónica reutilizable y proporcionar así una salida de sensor continua durante largos periodos de tiempo.

Ejemplos

La figura 20A es una representación gráfica que muestra datos de sensor de glucosa transcutáneo y valores de glucemia correspondientes a lo largo del tiempo en un humano. El eje x representa el tiempo, el primer eje y representa la corriente en picoamperios y el segundo eje y representa la glucemia en mg/dl. Tal como se representa en la leyenda, los pequeños puntos en forma de rombo representan la corriente medida desde el electrodo de trabajo de un sensor de glucosa transcutáneo de una realización preferida; mientras que los puntos más grandes representan los valores de glucemia de la sangre extraída de una punción en el dedo y analizada usando un glucómetro de automonitorización *in vitro* (SMBG).

Se construyó un sensor de glucosa transcutáneo según las realizaciones preferidas y se implantó en un huésped humano en el que permaneció durante un periodo de tiempo. Concretamente, se construyó el sensor proporcionando un hilo de platino, depositando en fase de vapor el platino con Parylene para formar un recubrimiento aislante, enrollando helicoidalmente un hilo de plata alrededor del hilo de platino aislado (para formar un "par trenzado"), enmascarando secciones de la superficie electroactiva del hilo de plata, depositando en fase de vapor Parylene sobre el par trenzado, clorurando el electrodo de plata para formar un electrodo de referencia de cloruro de plata, y retirando una ventana radial en el hilo de platino aislado para exponer un área de superficie de electrodo de trabajo electroactiva circunferencial en el mismo, también denominado este conjunto "conjunto de par trenzado recubierto con Parylene".

Se formó un dominio de interferencia en el conjunto de par trenzado recubierto con Parylene mediante recubrimiento por inmersión en una disolución de dominio de interferencia (al 7 por ciento en peso de un acetato de celulosa de peso

molecular 50.000 (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) en una disolución de disolvente de acetona/etanol 2:1), seguido por secado a temperatura ambiente durante 3 minutos. Se repitió esta etapa de recubrimiento por inmersión en disolución de dominio de interferencia dos veces más para formar un dominio de interferencia que se componía de 3 capas de acetato de celulosa en el conjunto. Se ajustó la longitud de inmersión (profundidad de inserción) para garantizar que el acetato de celulosa cubriera desde la punta del electrodo de trabajo, sobre la ventana de electrodo de trabajo electroactivo expuesto, para cubrir una porción distal del electrodo de referencia electroactivo expuesto.

Se formó un dominio enzimático sobre el dominio de interferencia sometiendo posteriormente el conjunto a recubrimiento por inmersión en una disolución de dominio enzimático y secando en un horno de vacío durante 20 minutos a 50°C. Se repitió este proceso de recubrimiento por inmersión una vez más para formar un dominio enzimático que tenía dos capas. Se formó un dominio de resistencia sobre el dominio de interferencia sometiendo posteriormente el conjunto a recubrimiento por pulverización con una disolución de dominio de resistencia y secando el conjunto en un horno de vacío durante 60 minutos a 50°C. Adicionalmente, se expusieron los sensores a radiación de haz de electrones a una dosis de 25 kGy, mientras que otros (sensores de control) no se expusieron a la radiación de haz de electrones.

El gráfico ilustra aproximadamente 3 días de datos obtenidos por la unidad electrónica conectada operativamente al sensor implantado en el huésped humano. Se extrajeron periódicamente muestras de sangre mediante punción en el dedo y se midió la concentración de glucosa con un glucómetro (SMBG). Los gráficos muestran los datos de sensor subcutáneo obtenidos por el sensor de glucosa transcutáneo que hizo un seguimiento de la concentración de glucosa a medida que aumentó y disminuyó a lo largo del tiempo. Los valores de glucemia correspondientes en el tiempo muestran la correlación de los datos de sensor con los datos de glucemia, lo que indica un seguimiento apropiado de la concentración de glucosa a lo largo del tiempo.

La señal de datos sin procesar obtenida a partir de la electrónica del sensor tiene una medición de corriente en el rango de picoamperios. Concretamente, por cada unidad (mg/dl) de glucosa, se miden de aproximadamente 3,5 a 7,5 pA de corriente. Generalmente, la sensibilidad de aproximadamente 3,5 a 7,5 pA/mg/dl presentada por el dispositivo puede atribuirse a una variedad de factores de diseño, incluyendo la resistencia del sistema de membrana a la glucosa, la cantidad de enzima en el sistema de membrana, el área de superficie del electrodo de trabajo y el diseño del conjunto de circuitos electrónico. Por consiguiente, una corriente en el rango de picoamperios habilita un sensor de analito que: 1) requiere (o utiliza) menos enzima (por ejemplo, porque el sistema de membrana es altamente resistivo y permite que pase menos glucosa para la reacción en el dominio enzimático); 2) requiere menos oxígeno (por ejemplo, porque una menor reacción de la glucosa en el dominio enzimático requiere menos oxígeno como correactante) y, por tanto, funciona mejor durante la isquemia transitoria del tejido subcutáneo; y 3) mide con exactitud la glucosa incluso en rangos hipoglucémicos (por ejemplo, porque el conjunto de circuitos electrónico puede medir cantidades muy pequeñas de glucosa (peróxido de hidrógeno en el electrodo de trabajo)). Ventajosamente, los sensores de analito de las realizaciones preferidas presentan un rendimiento mejorado con respecto a los sensores de analito convencionales, al menos en parte porque una corriente en el rango de picoamperios permite menos enzima, menos oxígeno, mejor resolución, menor uso de energía y, por tanto, mejor rendimiento en el rango hipoglucémico en el que menores valores en mg/dl han producido de manera convencional una menor exactitud.

La figura 20B es una representación gráfica que muestra datos de sensor de glucosa transcutáneo y valores de glucemia correspondientes a lo largo del tiempo en un humano. El eje x representa el tiempo; el eje y representa la concentración de glucosa en mg/dl. Tal como se representa en la leyenda, los pequeños puntos en forma de rombo representan los datos de glucosa calibrados medidos desde un sensor de glucosa transcutáneo de una realización preferida; mientras que los puntos más grandes representan los valores de glucemia de la sangre extraída de una punción en el dedo y analizada usando un glucómetro de automonitorización *in vitro* (SMBG). Los datos de glucosa calibrados corresponden a los datos de la figura 20A mostrados en corriente, excepto que se han calibrado usando algoritmos de las realizaciones preferidas. Por consiguiente, se ha medido y procesado una medición subcutánea exacta de la concentración de glucosa usando los sistemas y métodos de las realizaciones preferidas.

La figura 21 es una representación gráfica que muestra datos de sensor de glucosa transcutáneo y valores de glucemia correspondientes obtenidos durante aproximadamente siete días en un humano. El eje x representa el tiempo; el eje y representa la concentración de glucosa en mg/dl. Tal como se representa en la leyenda, los pequeños puntos en forma de rombo representan los datos de glucosa calibrados medidos desde un sensor de glucosa transcutáneo de una realización preferida; mientras que los puntos más grandes representan los valores de glucemia de la sangre extraída de una punción en el dedo y analizada usando un glucómetro de automonitorización *in vitro* (SMBG). Los datos de glucosa calibrada corresponden a un sensor que se implantó en un humano durante aproximadamente siete días, mostrando una vida funcional ampliada, en comparación con tres días, por ejemplo.

Diferenciación de sistemas de sensor

Algunas realizaciones proporcionan sistemas de sensor adecuados para la implantación durante 1, 3, 5, 7 ó 10 días o más. Alternativamente, los sensores diseñados para duraciones más cortas o más largas pueden tener una o más características de diseño específicas (por ejemplo, sistemas de membrana, agente(s) bioactivo(s), arquitectura, diseño electrónico, fuente de alimentación, software, o similares) personalizados para la vida pretendida del sensor. De

manera similar, algunas realizaciones proporcionan sistemas de sensor adecuados para una variedad de usos tales como pediatría, adultos, geriatría, personas con diabetes tipo 1, personas con diabetes tipo 2, cuidados intensivos (UCI), uso hospitalario, uso doméstico, uso resistente, uso diario, ejercicio, y similares, en los que los sistemas de sensor incluyen características de diseño particulares (por ejemplo, sistemas de membrana, agente(s) bioactivo(s), arquitectura, diseño electrónico, fuente de alimentación, software, o similares) personalizados para un uso pretendido. Por consiguiente, puede ser ventajoso diferenciar sistemas de sensor que son sustancialmente similares, por ejemplo, sensores en los que la unidad electrónica de un sistema de sensor puede acoplarse de manera liberable con diferentes unidades de montaje, o sensores en los que diferentes unidades electrónicas diseñadas para diferentes funcionalidades pueden acoplarse con una unidad de montaje específica.

En algunas realizaciones, el diseño mecánico, eléctrico y/o de software permite la diferenciación (por ejemplo, no intercambiabilidad) de estos diferentes sistemas de sensor. Dicho de otro modo, los sistemas de sensor pueden "cifrase" para garantizar una coincidencia adecuada entre una unidad electrónica y una unidad de montaje (carcasa que incluye el sensor) tal como se describe en el presente documento. Los términos "clave" y "cifrado" tal como se usan en el presente documento son términos amplios y se usan en su sentido habitual incluyendo, sin limitación, para referirse a sistemas y métodos que controlan la conexión operativa o la comunicación operativa entre el sensor, su electrónica asociada, el receptor y/o su electrónica asociada. Los términos son lo suficientemente amplios como para incluir "claves" mecánicas, eléctricas y de software. Por ejemplo, una clave diseñada mecánicamente puede incluir un diseño mecánico que permite una conexión operativa entre dos partes, por ejemplo, un acoplamiento entre la unidad electrónica y la unidad de montaje en la que los contactos están cifrados para enganchar entre sí contactos de las partes complementarias. Como otro ejemplo, una clave diseñada electrónicamente puede incluir un chip de identificación por radiofrecuencia (chip RFID) en la unidad de montaje, en la que la unidad electrónica está programada para identificar un número de identificación predeterminado (clave) del chip RFID antes de la conexión o la comunicación operativa entre el sensor y/o la electrónica del sensor. Como otro ejemplo más, una clave de software puede incluir un código o número de serie que identifica un sensor y/o una unidad electrónica.

Por consiguiente, se proporcionan sistemas y métodos para medir un analito en un huésped, que incluyen: un sensor configurado para la inserción transcutánea en el tejido de un huésped; una carcasa adaptada para la colocación externa al tejido del huésped y para soportar el sensor; y una unidad electrónica que puede unirse de manera liberable a dicha carcasa, en los que al menos una de la carcasa y la unidad electrónica están cifradas para proporcionar una coincidencia entre el sensor y la unidad electrónica.

En algunas realizaciones, la carcasa (que incluye un sensor) y su(s) unidad(es) electrónica(s) coincidente(s) está(n) cifrada(s) por una configuración de uno o más contactos en la misma. Las figuras 4A a 4C ilustran tres configuraciones de contacto únicas, en las que las configuraciones se diferencian por una distancia entre el primer y el segundo contactos ubicados dentro de la carcasa. En esta realización, una unidad electrónica debidamente cifrada está configurada con contactos que se acoplan con los contactos en una carcasa de acoplamiento (figuras 4A a 4C), por ejemplo, una configuración de contacto estrecha en una carcasa se acopla sólo con una configuración de contacto estrecha en una unidad electrónica. Por consiguiente, en la práctica, sólo puede conectarse operativamente a la misma una unidad electrónica que comprende una configuración de contacto que está diseñada para un enganche entre sí con una carcasa "cifrada" de manera similar.

En algunas realizaciones, la unidad electrónica se programa con un ID, denominado más adelante en el presente documento "ID de transmisor", que identifica de manera única un sistema de sensor. En una realización a modo de ejemplo, en la que un primer sistema de sensor está diseñado para un uso durante 3 días y un segundo sistema de sensor está diseñado para un uso durante 7 días, el ID de transmisor puede programarse para comenzar con un "3" o un "7" para diferenciar los sistemas de sensor. En la práctica, un sistema de sensor de 3 días está programado para un uso durante 3 días (véase la aplicación de la expiración del sensor que se describe con más detalle a continuación) y, por tanto, con la conexión operativa de un sistema de sensor de 3 días, el receptor puede funcionar durante la duración adecuada según el ID de transmisor.

En algunas realizaciones, cada sistema de sensor está asociado con un número de serie único o casi único, que está asociado con uno o un conjunto de sistemas de sensor. Este número de serie puede incluir información tal como la duración pretendida, información de calibración, y similares, de modo que tras la inserción del sensor y la conexión operativa de la electrónica del sensor, puede introducirse manualmente el número de serie en el receptor (del envasado, por ejemplo) o puede transmitirse automáticamente desde la unidad electrónica del sensor. De esta manera, el número de serie puede proporcionar la información necesaria para permitir que el sistema de sensor funcione durante la duración pretendida.

Adicional o alternativamente, la unidad electrónica y/o la unidad de montaje pueden etiquetarse o codificarse, por ejemplo, de manera alfanumérica, pictórica o colorida, para diferenciar sistemas de sensor únicos. De esta manera, es menos probable que un usuario confunda diferentes sistemas de sensor.

Aplicación de la expiración del sensor (duración de la vida del sensor)

En general, los sistemas de sensor transcutáneo pueden diseñarse para una duración de vida predeterminada (por

- ejemplo, de unas horas a unos días o más). Algunas realizaciones proporcionan sistemas de sensor adecuados para 1, 3, 5, 7 ó 10 días o más. Un problema potencial que puede producirse en la práctica es el uso continuado del sensor más allá de su vida pretendida; por ejemplo, es posible que un huésped no retire el sensor después de su vida pretendida y/o el huésped puede desconectar y volver a colocar la unidad electrónica en la unidad de montaje (lo que puede provocar una actualización del sistema de sensor y/o un uso más allá de su vida pretendida en algunas circunstancias). Por consiguiente, se necesitan sistemas y métodos para garantizar que el sistema de sensor se use durante su duración adecuada y que se eviten los esfuerzos accidentales o intencionados para ampliar o reutilizar incorrectamente el sistema de sensor.
- Las realizaciones preferidas proporcionan sistemas y métodos para medir un analito en un huésped, incluyendo el sistema: un sensor adaptado para la inserción transcutánea a través de la piel de un huésped; una carcasa adaptada para colocarse adyacente a la piel del huésped y para soportar el sensor tras la inserción a través de la piel; y una unidad electrónica conectada operativamente a la carcasa, en los que el sistema de sensor está configurado para evitar el uso del sensor (por ejemplo, para dejar el sensor inoperativo) más allá de un periodo de tiempo predeterminado.
- En algunas realizaciones, el sistema de sensor está configurado para destruir el sensor cuando se retira la unidad electrónica y/o después de que haya expirado un periodo de tiempo predeterminado. En una realización a modo de ejemplo, un bucle de material rodea una parte del sensor y está configurado para retraer el sensor (del huésped) cuando la unidad electrónica se retira de la carcasa. En otra realización, el sistema de sensor está configurado para cortar, plegar o destruir de otro modo el sensor cuando la unidad electrónica se retira de la carcasa.
- En algunas realizaciones, el sistema de sensor está programado para determinar si se permite una inicialización de un nuevo sensor. Por ejemplo, el receptor puede programarse para requerir que el sensor se desconecte antes de iniciar el receptor para un sistema de sensor adicional. En una de tales realizaciones, el receptor puede programarse para buscar un cero en la unidad electrónica, lo que indica que el sensor se ha desconectado, antes de permitir que se inicie un nuevo sensor. Esto puede ayudar a garantizar que un usuario retire realmente la unidad electrónica (y/o el sensor) antes de la inicialización de un nuevo sensor. En otra de tales realizaciones, puede programarse información de inserción del sensor en la electrónica del sensor, de modo que la información de inserción del sensor se transmita al receptor para permitir la inicialización de un nuevo sensor.
- En algunas realizaciones, el software del receptor recibe información de la unidad electrónica (por ejemplo, duración pretendida, ID del transmisor, fecha de expiración, código de serie, fecha de fabricación, o similar) y está programado para apagarse automáticamente después de un periodo de tiempo predeterminado (duración pretendida) o la expiración del sensor, por ejemplo.
- En algunas realizaciones, el receptor está programado para identificar de manera algorítmica una nueva inserción de sensor buscando cambios en las características de la señal (por ejemplo, un aumento brusco que indica el periodo de asentamiento, ningún cambio en los valores de cuentas del sensor durante la primera hora, o similar). Si un usuario no ha insertado un nuevo sensor, entonces puede detectarse el uso continuado de un sensor que ha expirado y puede usarse para activar un apagado del sensor y/o receptor.
- En algunas realizaciones, cada sistema de sensor está asociado con un número de serie único o casi único, que está asociado con uno o un conjunto de sistemas de sensor tal como se describió con más detalle anteriormente. En general, el número de serie puede incluir información tal como información de calibración, duración pretendida, fecha de fabricación, fecha de expiración, y similares. Por ejemplo, el número de serie puede proporcionar información sobre la vida del sensor (duración pretendida), que puede usarse para apagar el sensor y/o el receptor después de la vida pretendida del sensor.
- Los sistemas y métodos descritos anteriormente para diferenciar los sistemas de sensor y aplicar la vida de los sensores pueden usarse solos o en combinación, y pueden combinarse con cualquiera de las realizaciones preferidas.
- Se divulgan métodos y dispositivos que son adecuados para su uso junto con aspectos de las realizaciones preferidas en la patente estadounidense n.º 4.994.167 expedida el 10 de febrero de 1991 y titulada "BIOLOGICAL FLUID MEASURING DEVICE"; la patente estadounidense n.º 4.757.022 expedida el 12 de julio de 1988 y titulada "BIOLOGICAL FLUID MEASURING DEVICE"; la patente estadounidense n.º 6.001.067 expedida el 14 de febrero de 1999 y titulada "DEVICE AND METHOD FOR DETERMINING ANALYTE LEVELS"; la patente estadounidense n.º 6.741.877 expedida el 25 de febrero de 2004 y titulada "DEVICE AND METHOD FOR DETERMINING ANALYTE LEVELS"; la patente estadounidense n.º 6.702.857 expedida el 9 de marzo de 2004 y titulada "MEMBRANE FOR USE WITH IMPLANTABLE DEVICES"; y la patente estadounidense n.º 6.558.321 expedida el 6 de mayo de 2003 y titulada "SYSTEMS AND METHODS FOR REMOTE MONITORING AND MODULATION OF MEDICAL DEVICES". Se divulgan métodos y dispositivos que son adecuados para su uso junto con aspectos de las realizaciones preferidas en la solicitud estadounidense n.º 10/991.353 presentada el 16 de noviembre de 2004 y titulada "AFFINITY DOMAIN FOR ANALYTE SENSOR"; la solicitud estadounidense n.º 11/055.779 presentada el 9 de febrero de 2005 y titulada "BIOINTERFACE WITH MACRO-AND-MICROARCHITECTURE"; la solicitud estadounidense n.º 11/004.561 presentada el 3 de diciembre de 2004 y titulada

“CALIBRATION TECHNIQUES FOR A CONTINUOUS ANALYTE SENSOR”; la solicitud estadounidense n.º 11/034.343 presentada el 11 de enero de 2005 y titulada “COMPOSITE MATERIAL FOR IMPLANTABLE DEVICE”; la solicitud estadounidense n.º 09/447.227 presentada el 22 de noviembre de 1999 y titulada “DEVICE AND METHOD FOR DETERMINING ANALYTE LEVELS”; la solicitud estadounidense n.º 11/021.046 presentada el 22 de diciembre de 2004 y titulada “DEVICE AND METHOD FOR DETERMINING ANALYTE LEVELS”; la patente estadounidense n.º 6.862.465 expedida el 1 de marzo de 2005 y titulada “DEVICE AND METHOD FOR DETERMINING ANALYTE LEVELS”; la solicitud estadounidense n.º 11/039.269 presentada el 19 de enero de 2005 y titulada “DEVICE AND METHOD FOR DETERMINING ANALYTE LEVELS”; la publicación estadounidense n.º US-2005-0051440-A1 publicada el 10 de marzo de 2005 y titulada “ELECTROCHEMICAL SENSORS INCLUDING ELECTRODE SYSTEMS WITH INCREASED OXYGEN GENERATION”; la solicitud estadounidense n.º 10/897.312 presentada el 21 de julio de 2004 y titulada “ELECTRODE SYSTEMS FOR ELECTROCHEMICAL SENSORS”; la solicitud estadounidense n.º 10/838.912 presentada el 3 de mayo de 2004 y titulada “IMPLANTABLE ANALYTE SENSOR”; la solicitud estadounidense n.º 10/838.909 presentada el 3 de mayo de 2004 y titulada “IMPLANTABLE ANALYTE SENSOR”; la solicitud estadounidense n.º 10/838.658 presentada el 3 de mayo de 2004 y titulada “IMPLANTABLE ANALYTE SENSOR”; la solicitud estadounidense n.º 11/034.344 presentada el 11 de enero de 2005 y titulada “IMPLANTABLE DEVICE WITH IMPROVED RADIO FREQUENCY CAPABILITIES”; la publicación estadounidense n.º US-2005-0056552-A1 publicada el 17 de marzo de 2005 y titulada “INCREASING BIAS FOR OXYGEN PRODUCTION IN AN ELECTRODE SYSTEM”; la solicitud estadounidense n.º 10/789.359 publicada el 26 de febrero de 2004 y titulada “INTEGRATED DELIVERY DEVICE FOR CONTINUOUS GLUCOSE SENSOR”; la solicitud estadounidense n.º 10/991.966 publicada el 17 de noviembre de 2004 y titulada “INTEGRATED RECEIVER FOR CONTINUOUS ANALYTE SENSOR”; la solicitud estadounidense n.º 10/646.333 presentada el 22 de agosto de 2003 y titulada “OPTIMIZED SENSOR GEOMETRY FOR AN IMPLANTABLE GLUCOSE SENSOR”; la publicación estadounidense n.º US-2005-0054909-A1 publicada el 10 de marzo de 2005 y titulada “OXYGEN ENHANCING MEMBRANE SYSTEMS FOR IMPLANTABLE DEVICES”; la solicitud estadounidense n.º 10/647.065 presentada el 22 de agosto de 2003 y titulada “POROUS MEMBRANES FOR USE WITH IMPLANTABLE DEVICES”; la publicación estadounidense n.º US-2005-0051427-A1 publicada el 10 de marzo de 2005 y titulada “ROLLED ELECTRODE ARRAY AND ITS METHOD FOR MANUFACTURE”; la publicación estadounidense n.º US-2003-0032874-A1 publicada el 13 de febrero de 2003 y titulada “SENSOR HEAD FOR USE WITH IMPLANTABLE DEVICE”; la solicitud estadounidense n.º 11/021.162 presentada el 22 de diciembre de 2004 y titulada “SENSOR HEAD FOR USE WITH IMPLANTABLE DEVICES”; la solicitud estadounidense n.º 11/007.920 presentada el 8 de diciembre de 2004 y titulada “SIGNAL PROCESSING FOR CONTINUOUS ANALYTE SENSOR”; la publicación estadounidense n.º US-2005-0090607-A1 publicada el 28 de abril de 2005 y titulada “SILICONE COMPOSITION FOR BIOCOMPATIBLE MEMBRANE”; la solicitud estadounidense n.º 11/038.340 publicada el 18 de enero de 2005 y titulada “SYSTEM AND METHODS FOR PROCESSING ANALYTE SENSOR DATA”; la solicitud estadounidense n.º 11/007.635 presentada el 7 de diciembre de 2004 y titulada “SYSTEMS AND METHODS FOR IMPROVING ELECTROCHEMICAL ANALYTE SENSORS”; la solicitud estadounidense n.º 10/885.476 presentada el 6 de julio de 2004 y titulada “SYSTEMS AND METHODS FOR MANUFACTURE OF AN ANALYTE-MEASURING DEVICE INCLUDING A MEMBRANE SYSTEM”; la publicación estadounidense n.º US-2005-0043598-A1 presentada el 24 de febrero de 2005 y titulada “SYSTEMS AND METHODS FOR REPLACING SIGNAL ARTIFACTS IN A GLUCOSE SENSOR DATA STREAM”; solicitud estadounidense n.º US-2003-0217966-A1 publicada el 27 de noviembre de 2003 y titulada “TECHNIQUES TO IMPROVE POLYURETHANE MEMBRANES FOR IMPLANTABLE GLUCOSE SENSORS”; la publicación estadounidense n.º US-2005-0033132-A1 publicada el 10 de febrero de 2005 y titulada “ANALYTE MEASURING DEVICE”; la publicación estadounidense n.º US-2005-0031689-A1 publicada el 10 de febrero de 2005 y titulada “BIOINTERFACE MEMBRANES INCORPORATING BIOACTIVE AGENTS”; la publicación estadounidense n.º US-2004-0045879-A1 publicada el 11 de marzo de 2004 y titulada “DEVICE AND METHOD FOR DETERMINING ANALYTE LEVELS”; la publicación estadounidense n.º US-2004-0186362-A1 publicada el 23 de septiembre de 2004 y titulada “MEMBRANE FOR USE WITH IMPLANTABLE DEVICES”; la publicación estadounidense n.º US-2005-0027463-A1 publicada el 3 de febrero de 2005 y titulada “SYSTEM AND METHODS FOR PROCESSING ANALYTE SENSOR DATA”; la publicación estadounidense n.º US-2005-0027462-A1 publicada el 3 de febrero de 2005 y titulada “SYSTEM AND METHODS FOR PROCESSING ANALYTE SENSOR DATA”; la publicación estadounidense n.º US-2005-0027181-A1 publicada el 3 de febrero de 2005 y titulada “SYSTEM AND METHODS FOR PROCESSING ANALYTE SENSOR DATA”; la publicación estadounidense n.º US-2005-0027180-A1 publicada el 3 de febrero de 2005 y titulada “SYSTEM AND METHODS FOR PROCESSING ANALYTE SENSOR DATA”; la solicitud estadounidense n.º 11/078.072 presentada el 10 de marzo de 2005 y titulada “TRANSCUTANEOUS ANALYTE SENSOR”; la solicitud estadounidense n.º 11/077.643 presentada el 10 de marzo de 2005 y titulada “TRANSCUTANEOUS ANALYTE SENSOR”; la solicitud estadounidense n.º 11/077.763 presentada el 10 de marzo de 2005 y titulada “TRANSCUTANEOUS ANALYTE SENSOR”; la solicitud estadounidense n.º 11/077.714 presentada el 10 de marzo de 2005 y titulada “TRANSCUTANEOUS ANALYTE SENSOR”; la solicitud estadounidense n.º 11/077.693 presentada el 10 de marzo de 2005 y titulada “TRANSCUTANEOUS ANALYTE SENSOR”; la solicitud estadounidense n.º 11/077.713 presentada el 10 de marzo de 2005 y titulada “TRANSCUTANEOUS ANALYTE SENSOR”; la solicitud estadounidense n.º 11/078.232 presentada el 10 de marzo de 2005 y titulada “TRANSCUTANEOUS ANALYTE SENSOR”; la solicitud estadounidense n.º 11/078.230 presentada el 10 de marzo de 2005 y titulada “TRANSCUTANEOUS ANALYTE SENSOR”; la solicitud estadounidense n.º 11/077.765 presentada el 10 de marzo de 2005 y titulada “TRANSCUTANEOUS ANALYTE SENSOR”; la solicitud estadounidense n.º 11/077.740 presentada el 10 de marzo de 2005 y titulada “TRANSCUTANEOUS ANALYTE SENSOR”; la solicitud estadounidense n.º 11/077.739 presentada el 10 de marzo de 2005 y titulada “TRANSCUTANEOUS ANALYTE SENSOR”; la solicitud estadounidense n.º

11/077.883 presentada el 10 de marzo de 2005 y titulada "TRANSCUTANEOUS ANALYTE SENSOR"; y la solicitud estadounidense n.º 11/077.715 presentada el 10 de marzo de 2005 y titulada "TRANSCUTANEOUS ANALYTE SENSOR".

5 El término "que comprende", tal como se usa en el presente documento, es sinónimo de "que incluye", "que contiene" o "caracterizado por", y es inclusivo o abierto y no excluye elementos o etapas de método adicionales no citados.

10 Todos los números que expresan cantidades de componentes, condiciones de reacción, etcétera usados en la memoria descriptiva deben entenderse como modificados en todos los casos por el término "aproximadamente". Por consiguiente, a menos que se indique lo contrario, los parámetros numéricos expuestos en el presente documento son aproximaciones que pueden variar dependiendo de las propiedades deseadas que pretendan obtenerse. Como mínimo, y no como un intento de limitar la aplicación de la doctrina de equivalentes al alcance de cualquier reivindicación en cualquier solicitud que reivindique prioridad de la presente solicitud, cada parámetro numérico debe interpretarse a la luz del número de cifras significativas y enfoques de redondeo habituales.

15 La descripción anterior divulga varios materiales y métodos de la presente invención. Esta invención es susceptible de modificaciones en los materiales y métodos, así como alteraciones en los métodos y equipos de fabricación. Tales modificaciones resultarán evidentes para los expertos en la técnica a partir de la consideración de esta divulgación o la práctica de la invención divulgada en el presente documento. Por consiguiente, no se pretende que esta invención se limite a las realizaciones específicas divulgadas en el presente documento, sino que cubra todas las modificaciones y alternativas que entren dentro del verdadero alcance de la invención.

20

REIVINDICACIONES

1. Conjunto de sensor de analito transcutáneo para medir un analito en el huésped, comprendiendo el conjunto: una carcasa (14) que comprende una base (24), en el que la carcasa está configurada para montarse en la piel de un huésped; un subconjunto (24) de contacto; un sensor (32) que comprende una porción distal y una porción proximal, en el que la porción distal está adaptada para insertarse a través de la piel de un huésped, y en el que la porción proximal está conectada operativamente a la carcasa; y electrónica configurada para medir un analito en el huésped, en el que la electrónica está asociada con la carcasa; en el que la electrónica se conecta al sensor a través de al menos un contacto (28) eléctrico, y en el que el contacto eléctrico está sustancialmente sellado frente a la humedad en un entorno externo mediante al menos un elemento (36) de sellado; en el que el al menos un contacto (28) está montado sobre o en el subconjunto (26) de contacto que incluye el elemento (36) de sellado, el al menos un contacto (28), el sensor (32), un soporte (34) de contacto configurado para ajustarse dentro de la base (24) y una bisagra (38) que permite que el subconjunto (26) de contacto pivote, se articule y/o abisagre entre una primera posición para la inserción y una segunda posición con relación a la carcasa (14).
2. Conjunto según la reivindicación 1, en el que la electrónica comprende una unidad electrónica que está configurada para acoplarse de manera liberable a la carcasa mediante un ajuste mecánico seleccionado del grupo que consiste en un ajuste deslizante, un ajuste rápido, un ajuste a presión y un ajuste por apriete.
3. Conjunto según las reivindicaciones 1 ó 2, en el que la electrónica comprende una unidad electrónica que comprende una pestaña que se extiende desde la misma y la carcasa comprende una pestaña que se extiende desde la misma, en el que las pestañas están configuradas para guiar el acoplamiento de la unidad electrónica con la carcasa.
4. Conjunto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la electrónica comprende una unidad electrónica, en el que la carcasa comprende al menos un contacto eléctrico configurado para conectar operativamente el sensor a la unidad electrónica cuando se acopla de manera liberable al mismo.
5. Conjunto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la electrónica comprende una unidad electrónica, que comprende además al menos un cierre de liberación configurado para liberar la unidad electrónica de la carcasa acoplada de manera liberable al mismo.
6. Conjunto según la reivindicación 5, en el que el cierre de liberación está ubicado en la carcasa y está configurado para liberar manualmente la unidad electrónica de la carcasa acoplada de manera liberable a la misma.
7. Conjunto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la carcasa está dotada de una almohadilla adhesiva.
8. Conjunto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la carcasa comprende al menos dos contactos eléctricos.
9. Conjunto según la reivindicación 8, en el que los contactos eléctricos están alineados coaxialmente con el sensor.
10. Conjunto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el sensor comprende: un electrodo de trabajo; un electrodo de referencia; un aislante dispuesto entre el electrodo de trabajo y el electrodo de referencia; y un sistema de membrana dispuesto sobre una porción electroactiva del electrodo de trabajo y sobre una porción electroactiva del electrodo de referencia.
11. Conjunto según la reivindicación 10, en el que la porción electroactiva del electrodo de trabajo y/o la porción electroactiva del electrodo de referencia se distribuye circunferencialmente alrededor del sensor.
12. Conjunto según la reivindicación 10 u 11, en el que los electrodos y los sistemas de membrana están formados coaxialmente.
13. Conjunto según la reivindicación 10, 11 ó 12, en el que el electrodo de trabajo comprende un tubo con el electrodo de referencia dispuesto o enrollado en el interior con el aislante entre ellos o el electrodo de referencia comprende un tubo con el electrodo de trabajo dispuesto o enrollado en el interior con el aislante entre ellos.
14. Conjunto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende además un aplicador.
15. Conjunto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la bisagra es una junta deslizante.

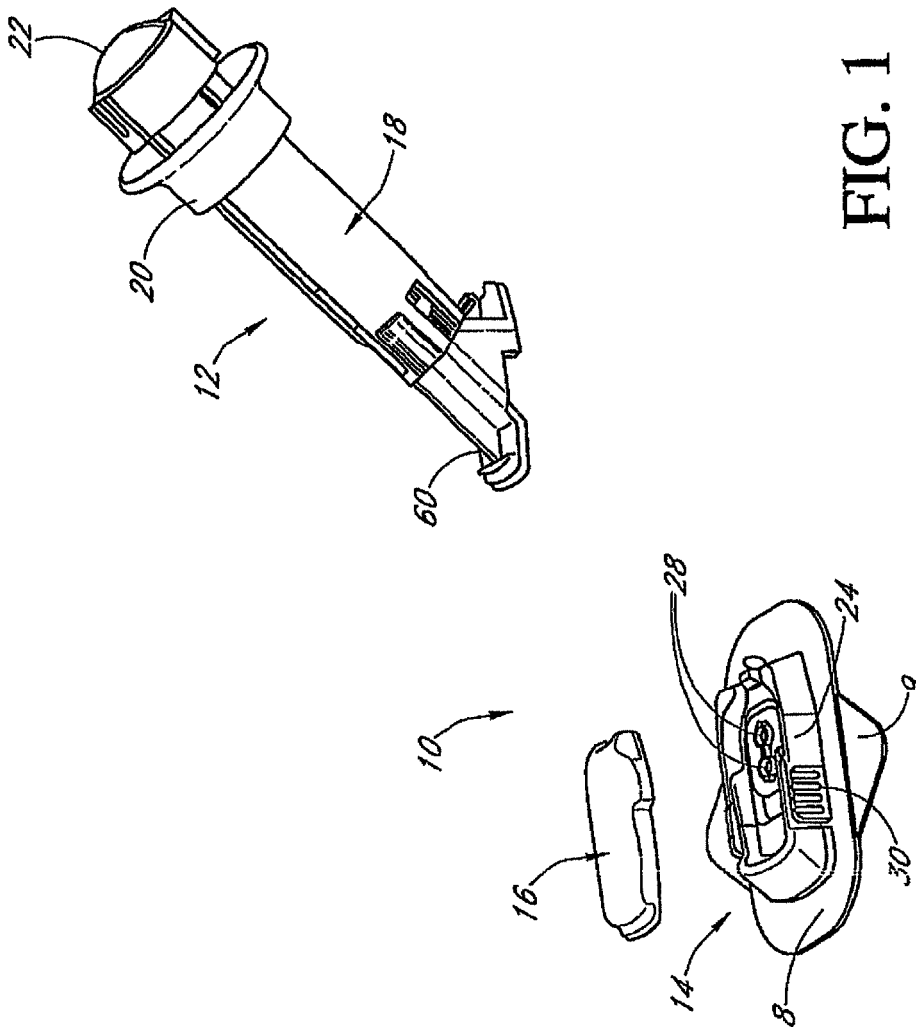


FIG. 1

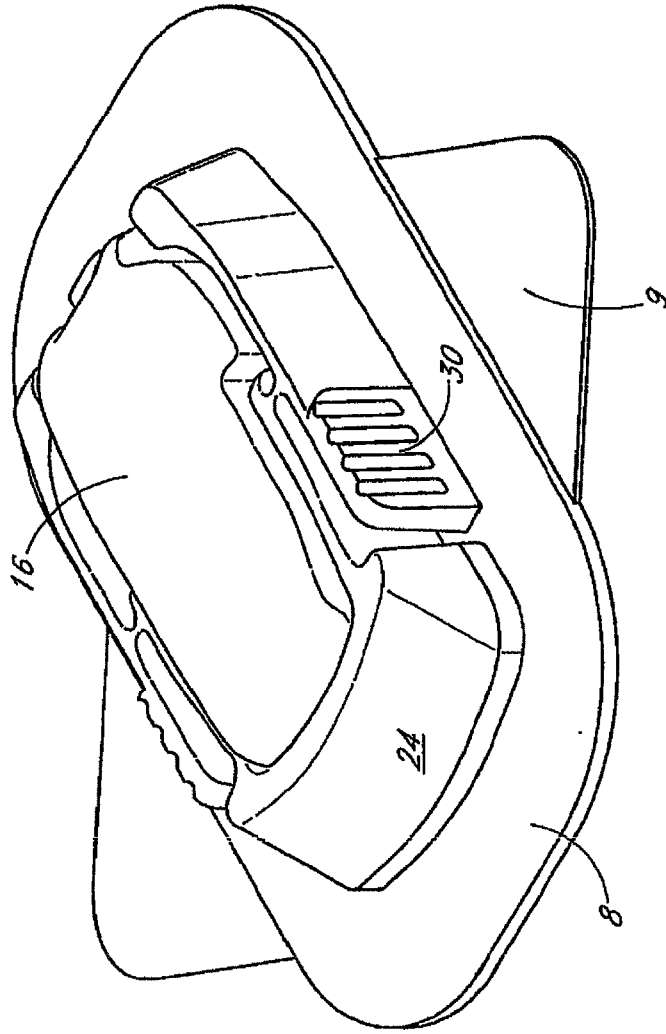


FIG. 2

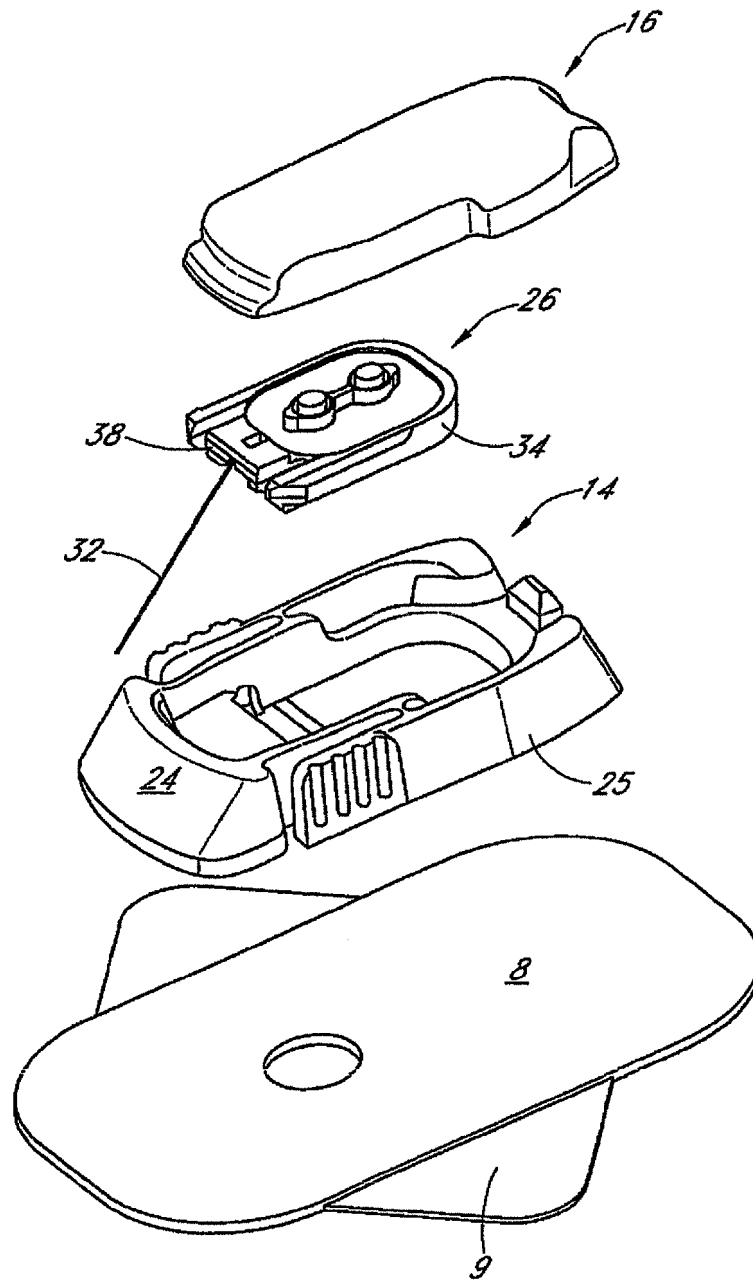


FIG. 3

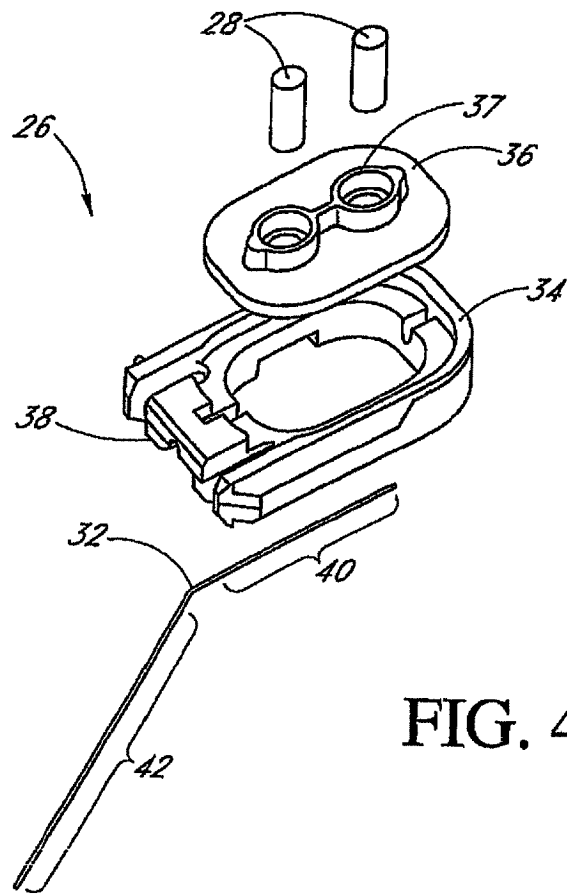


FIG. 4A

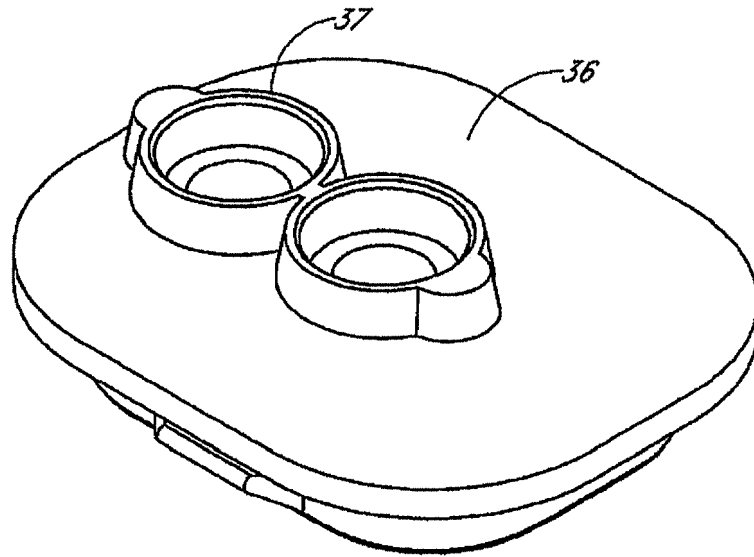


FIG. 4B

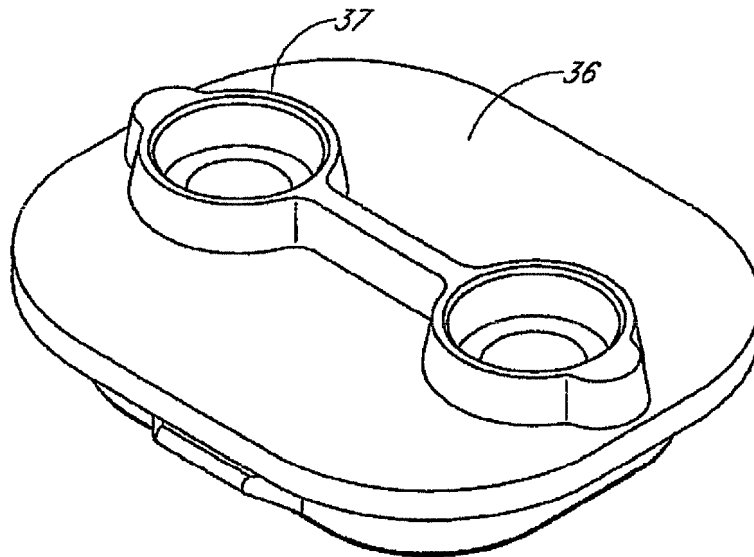


FIG. 4C

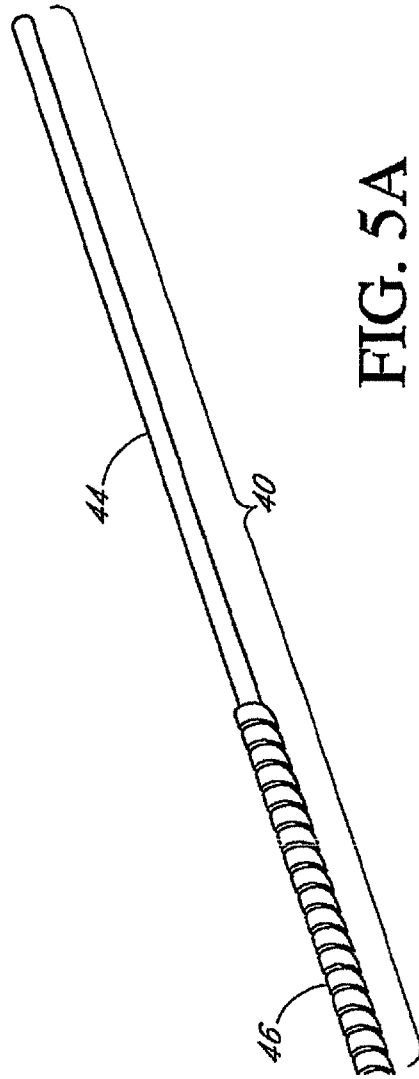
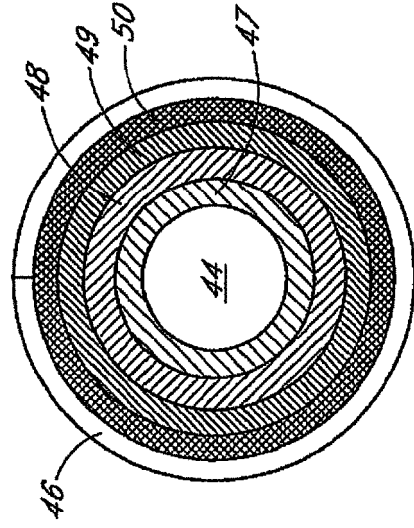
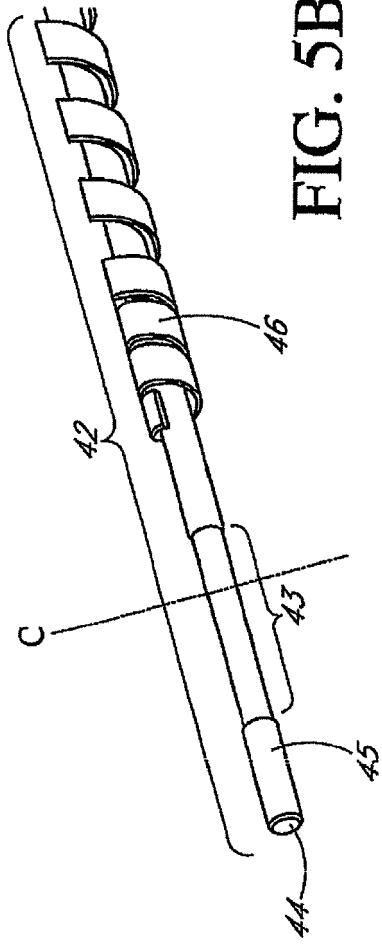


FIG. 5A



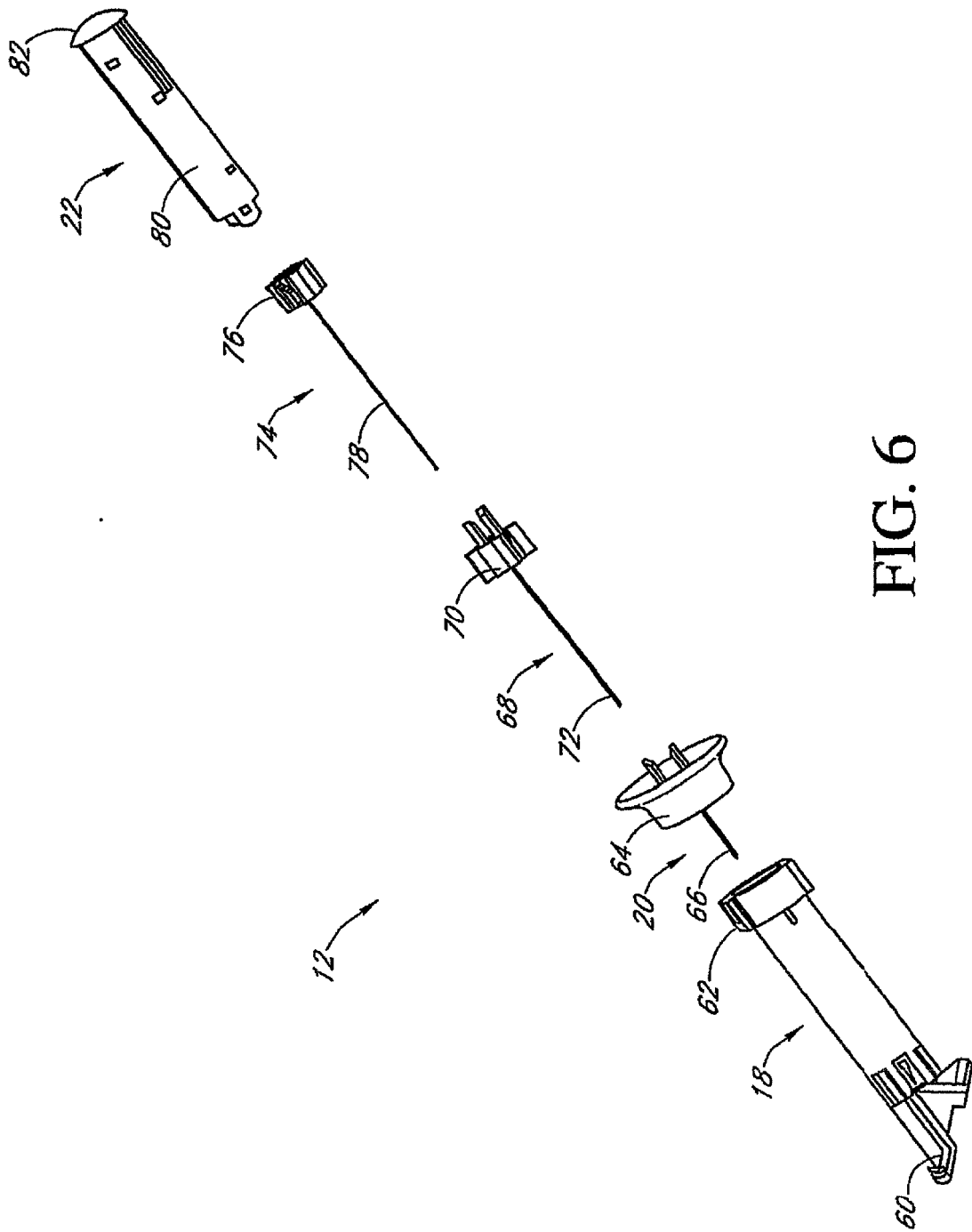


FIG. 6

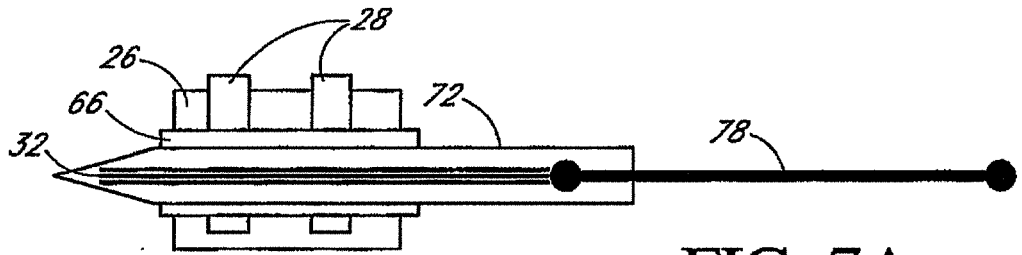


FIG. 7A

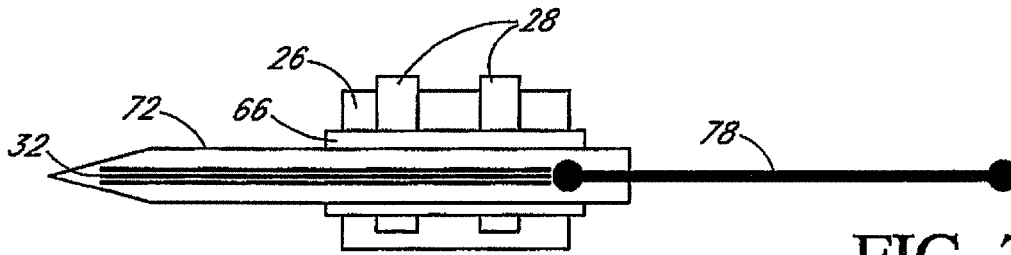


FIG. 7B

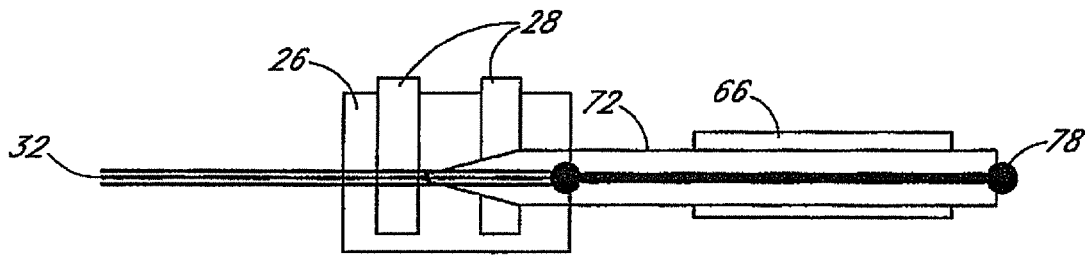


FIG. 7C

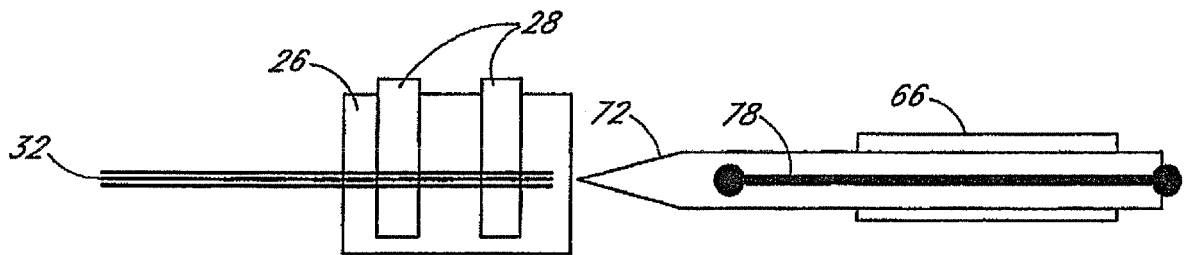


FIG. 7D

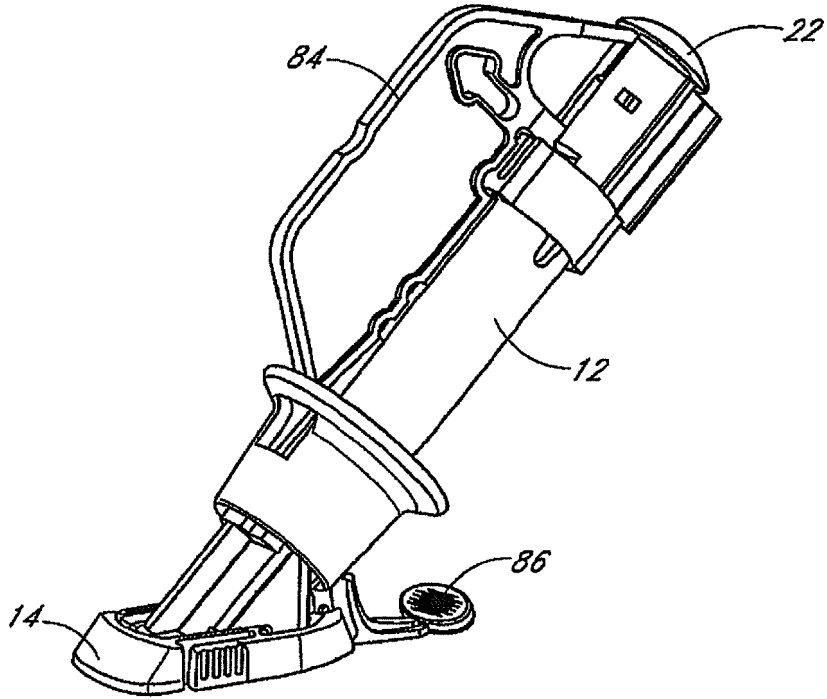


FIG. 8A

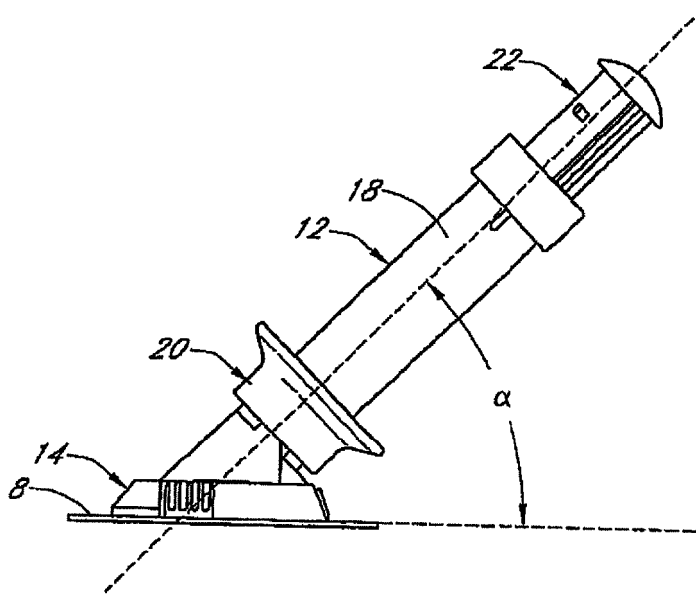


FIG. 8B

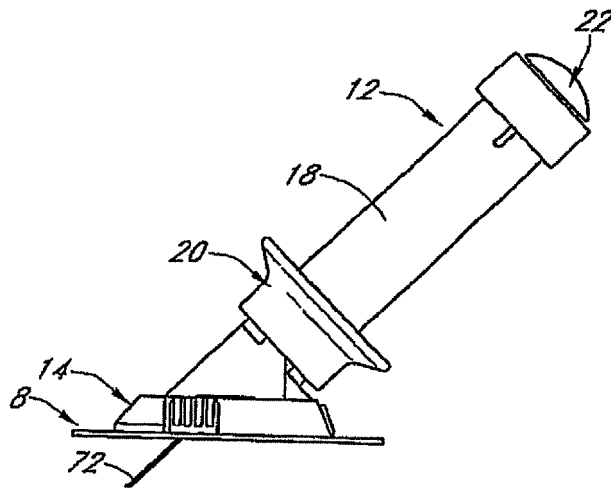


FIG. 8C

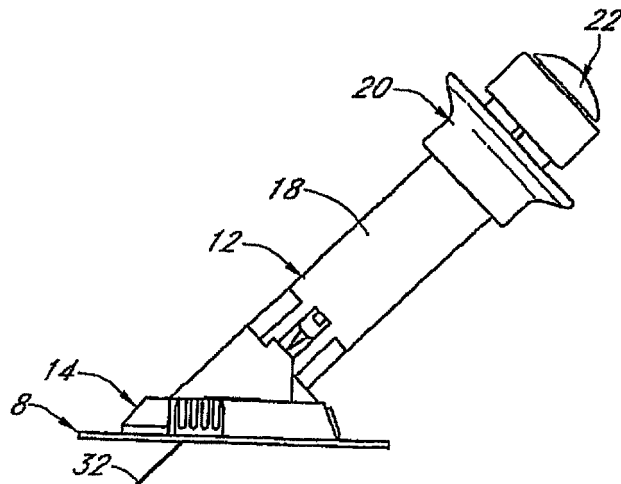


FIG. 8D

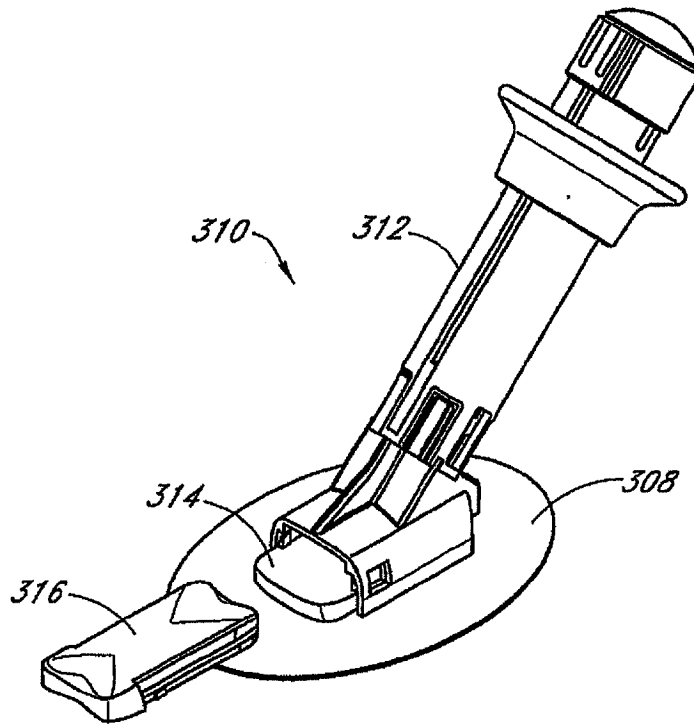


FIG. 8E

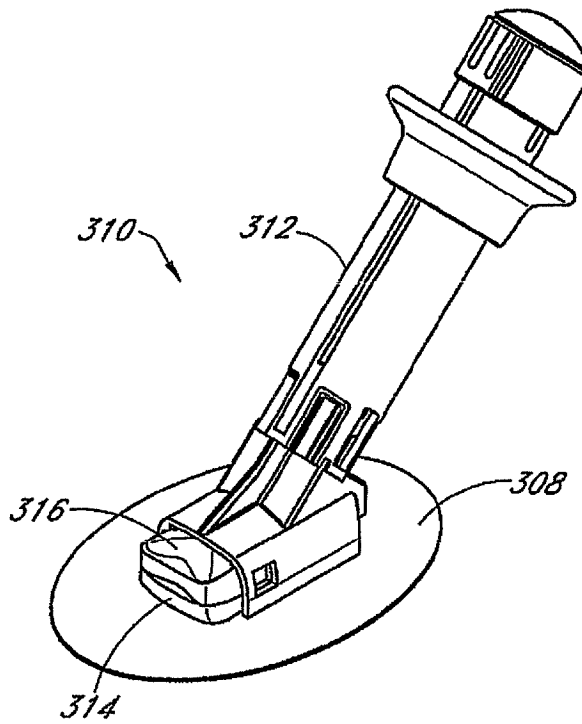


FIG. 8F

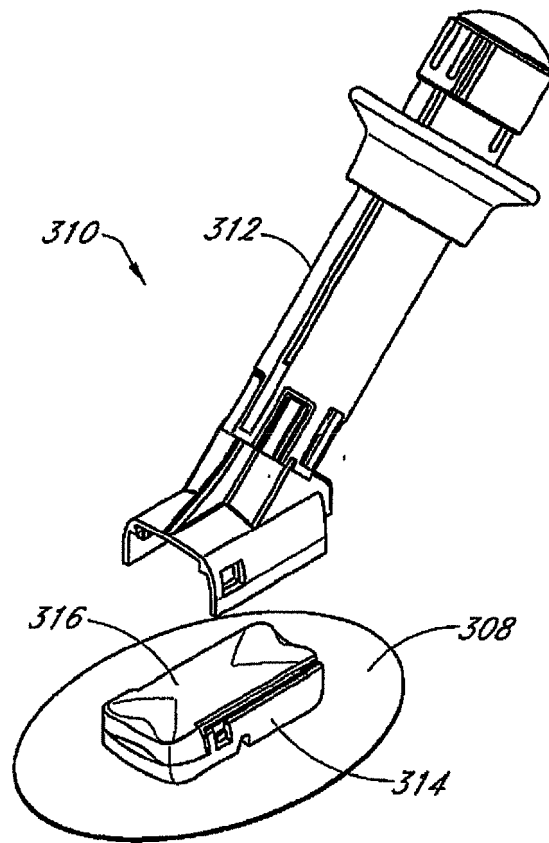


FIG. 8G

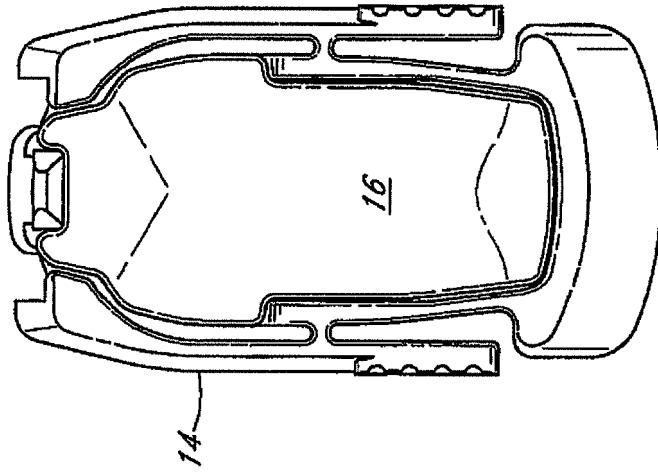


FIG. 8I

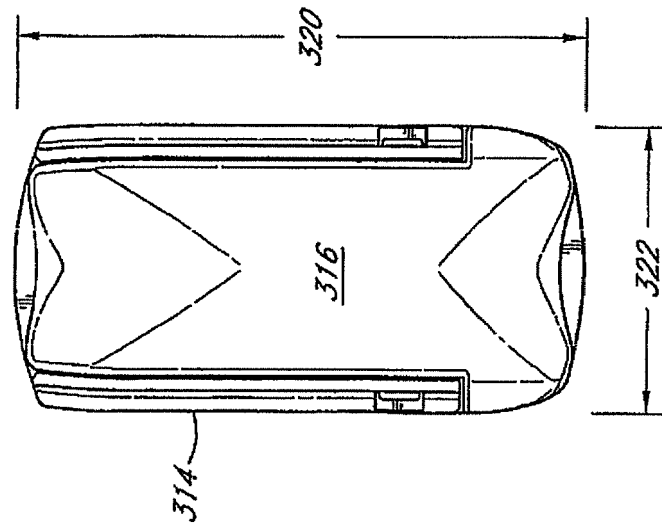


FIG. 8H

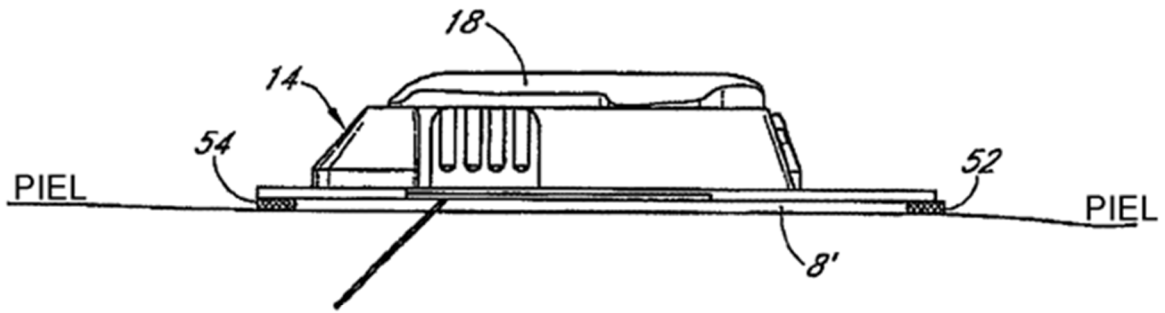


FIG. 9A

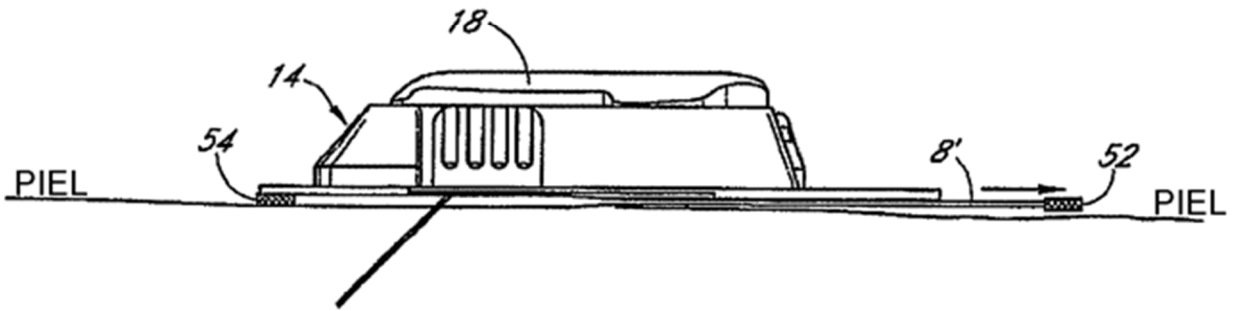


FIG. 9B

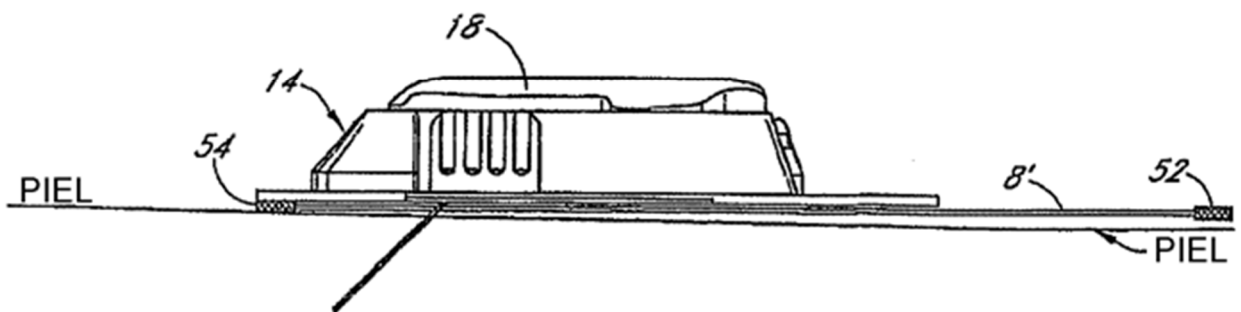


FIG. 9C

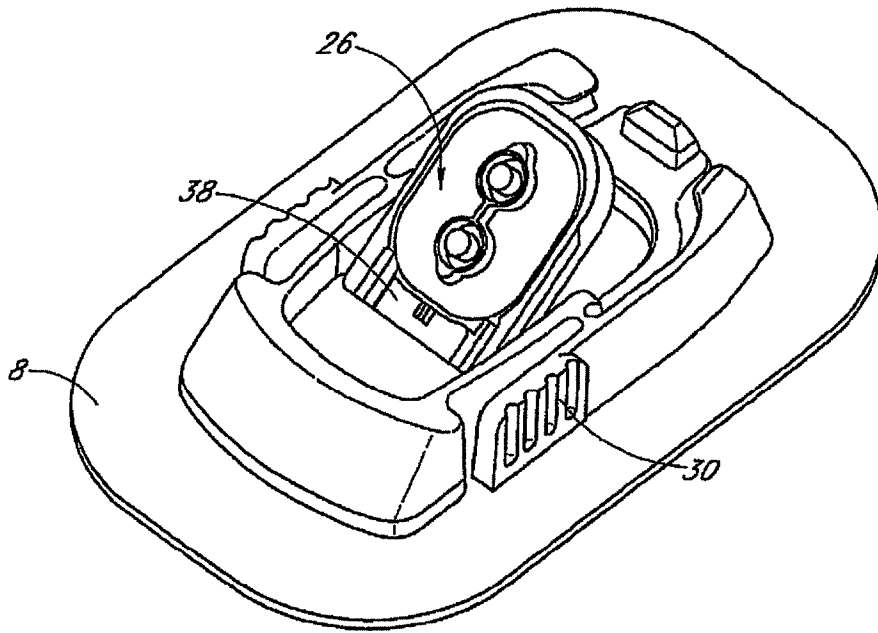


FIG. 10A

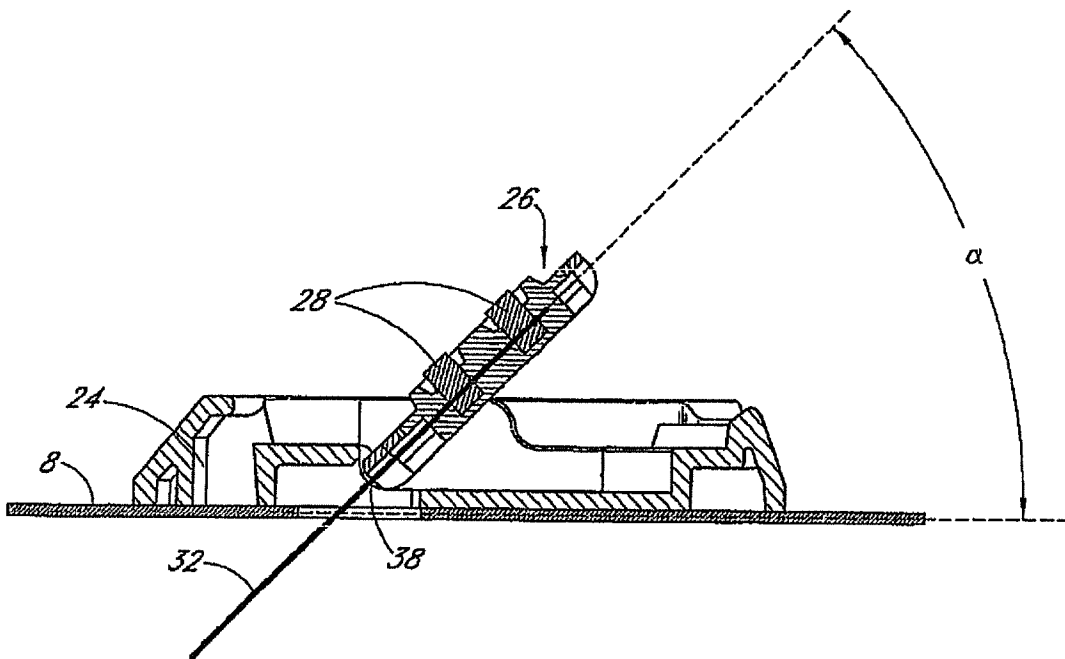


FIG. 10B

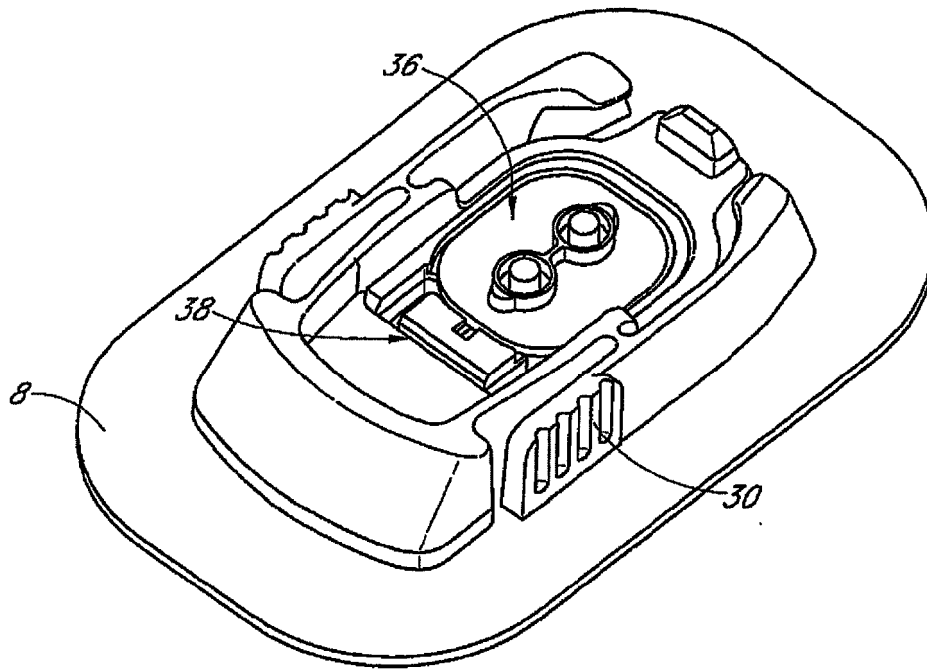


FIG. 11A

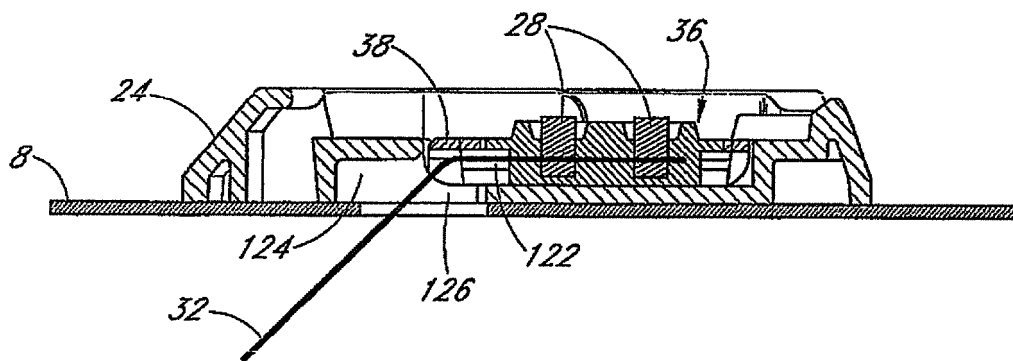


FIG. 11B

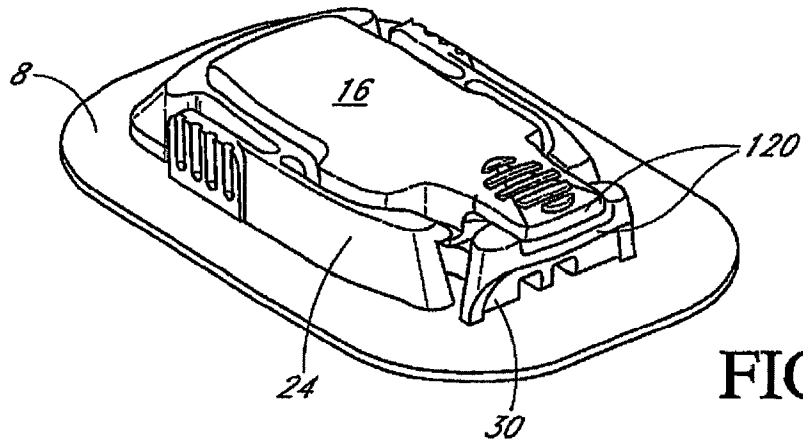


FIG. 12A

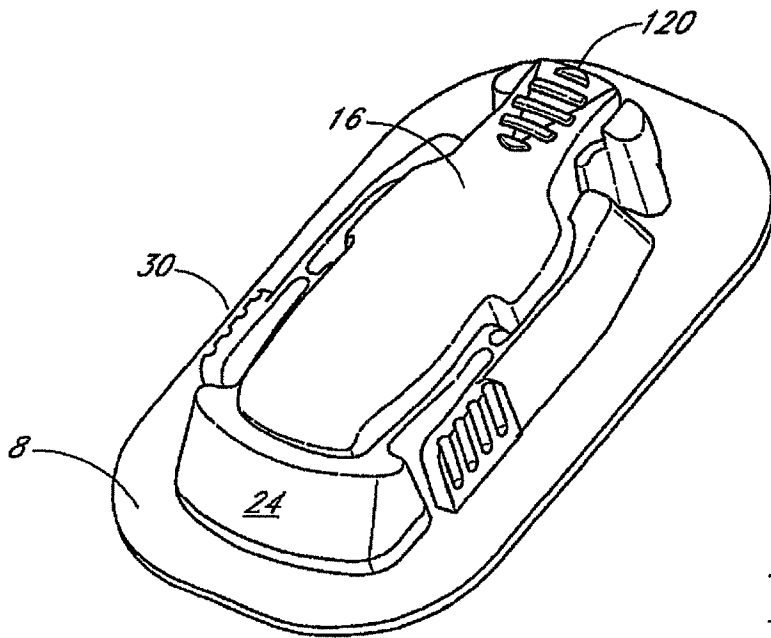


FIG. 12B

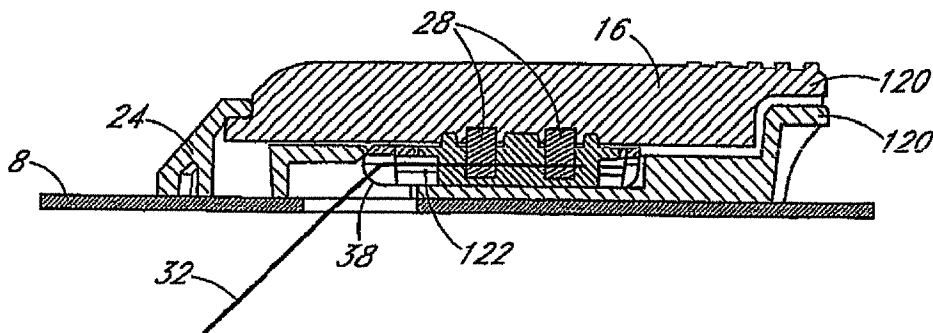


FIG. 12C

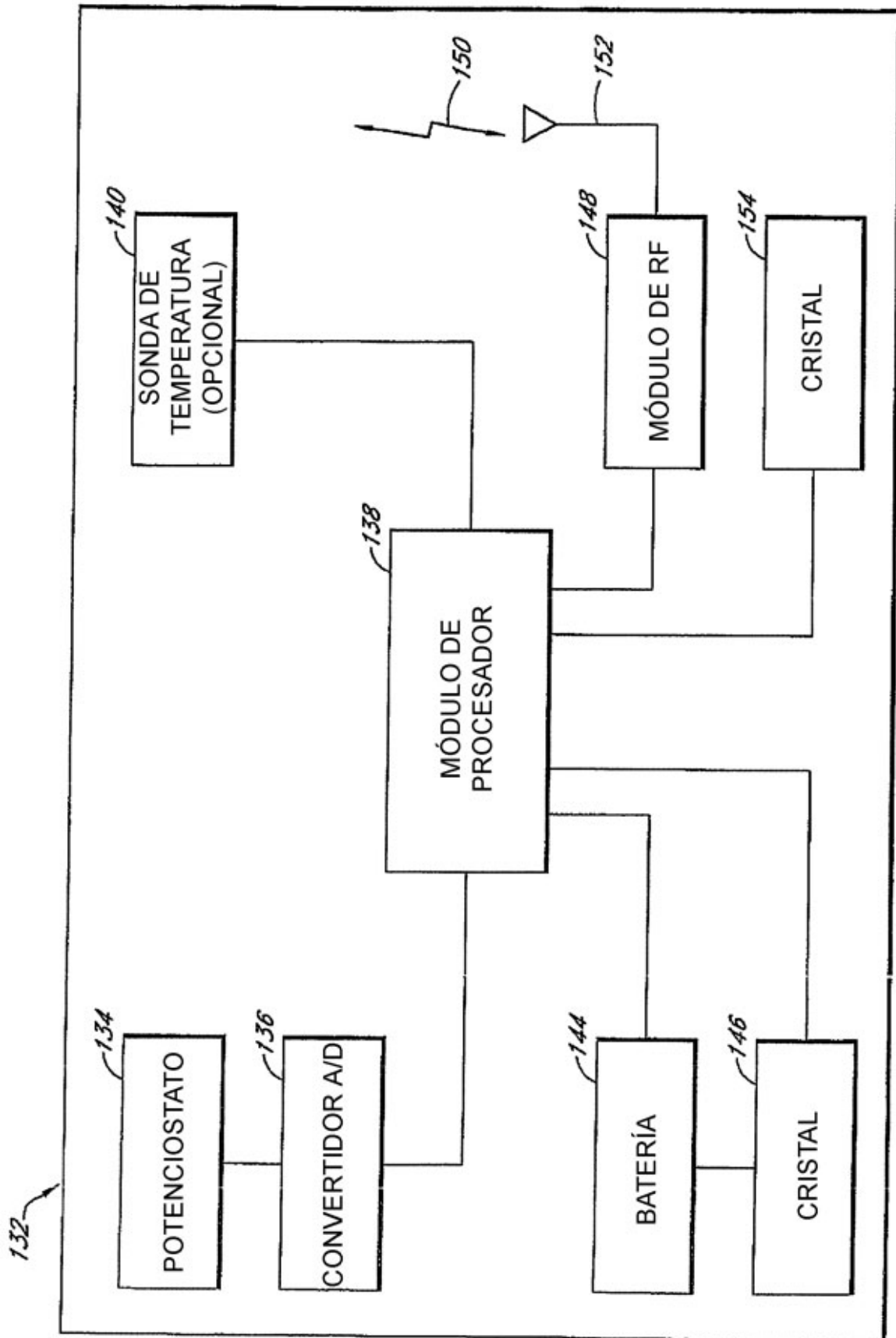


FIG. 13

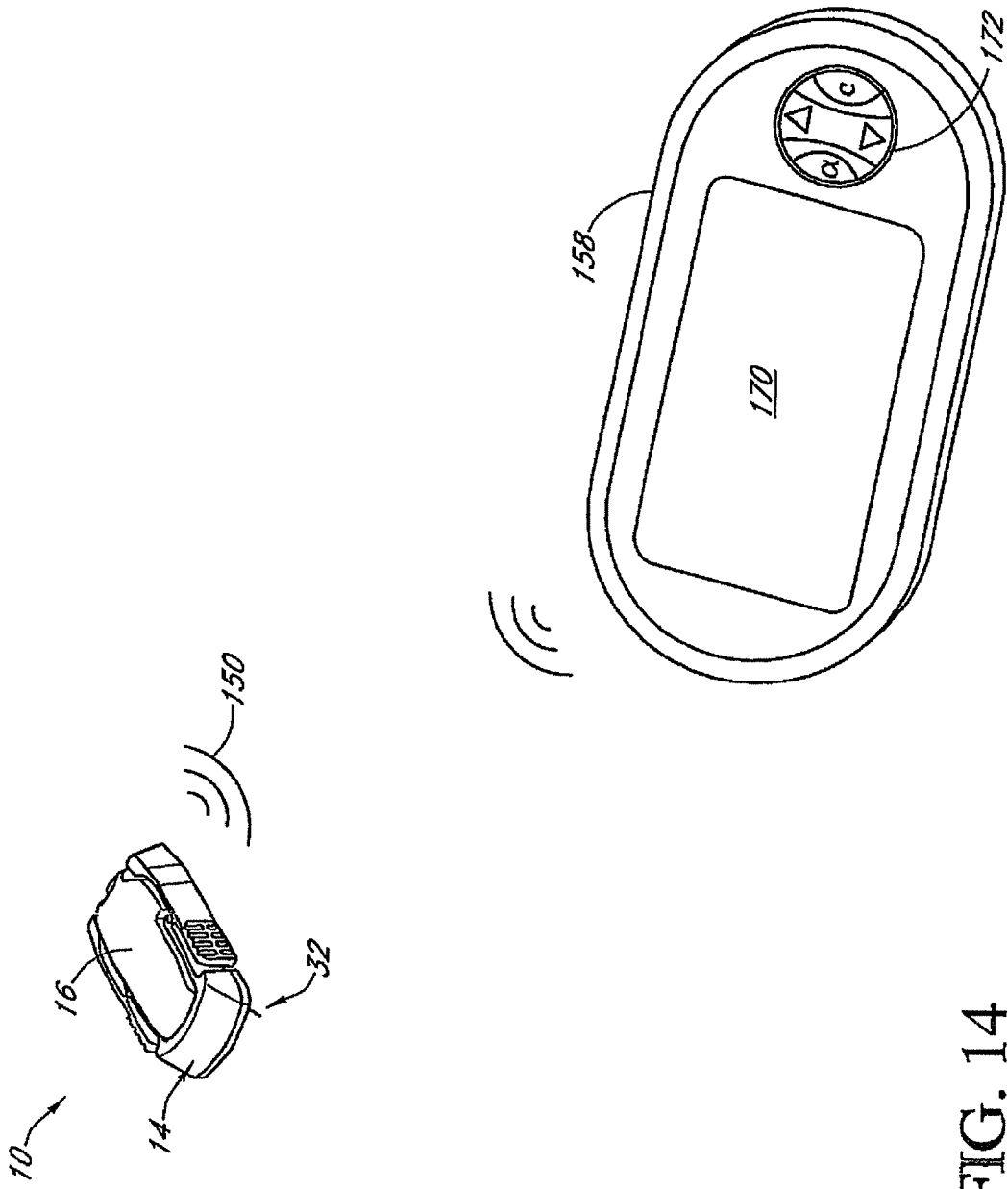


FIG. 14

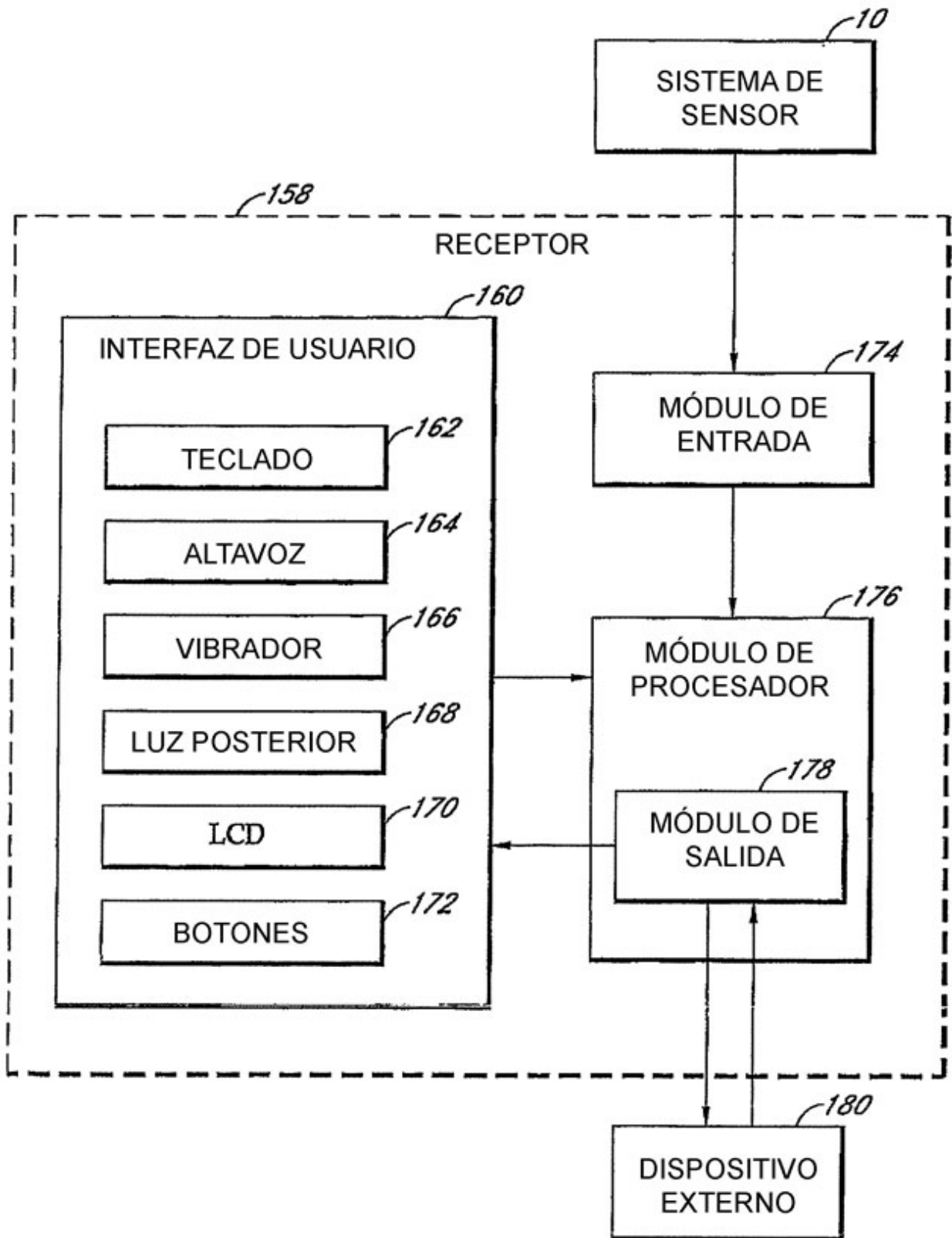


FIG. 15A

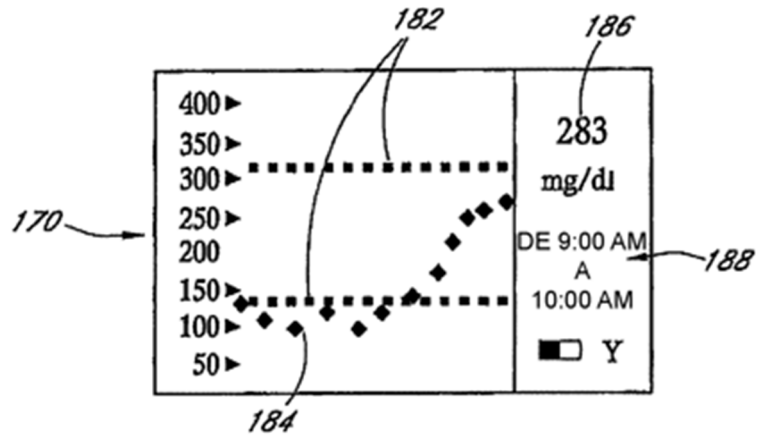


FIG. 15B

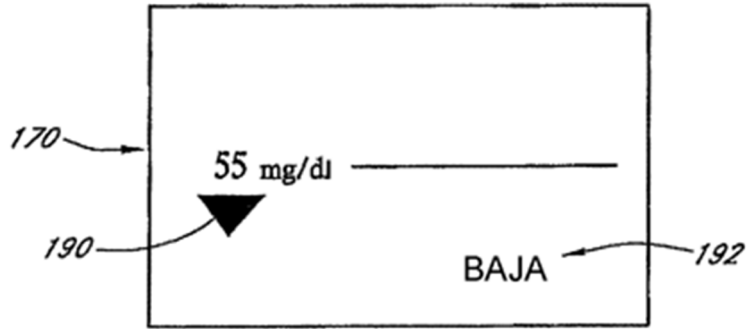


FIG. 15C

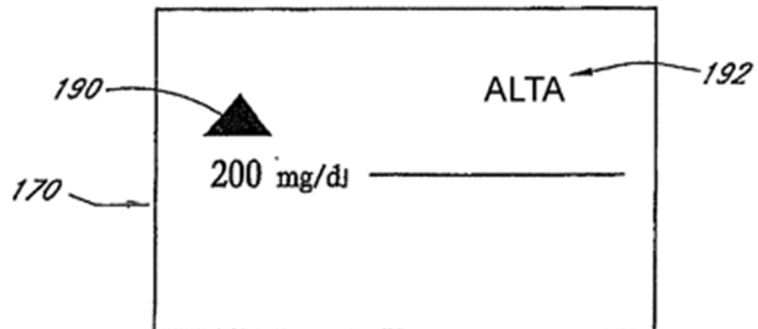


FIG. 15D

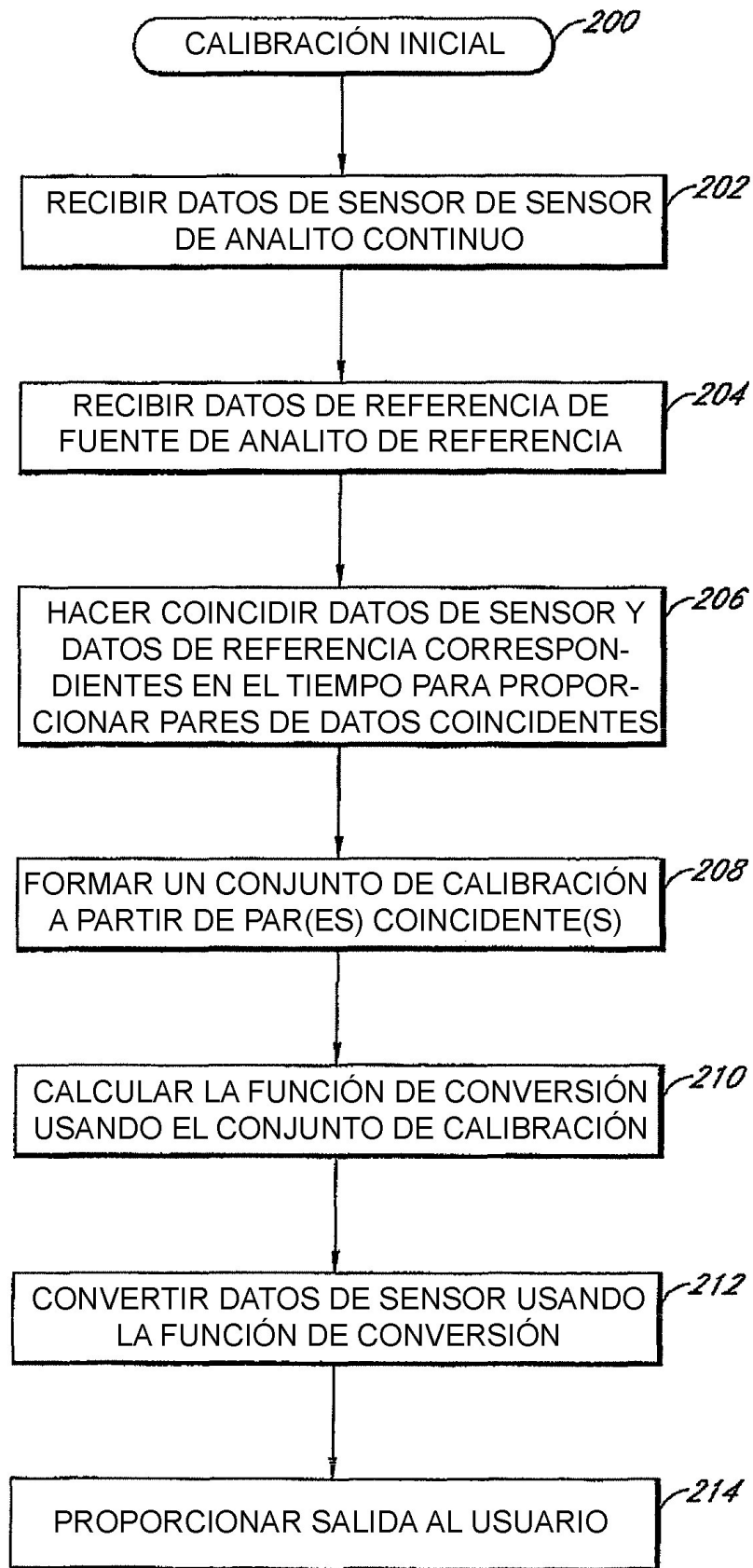


FIG. 16A

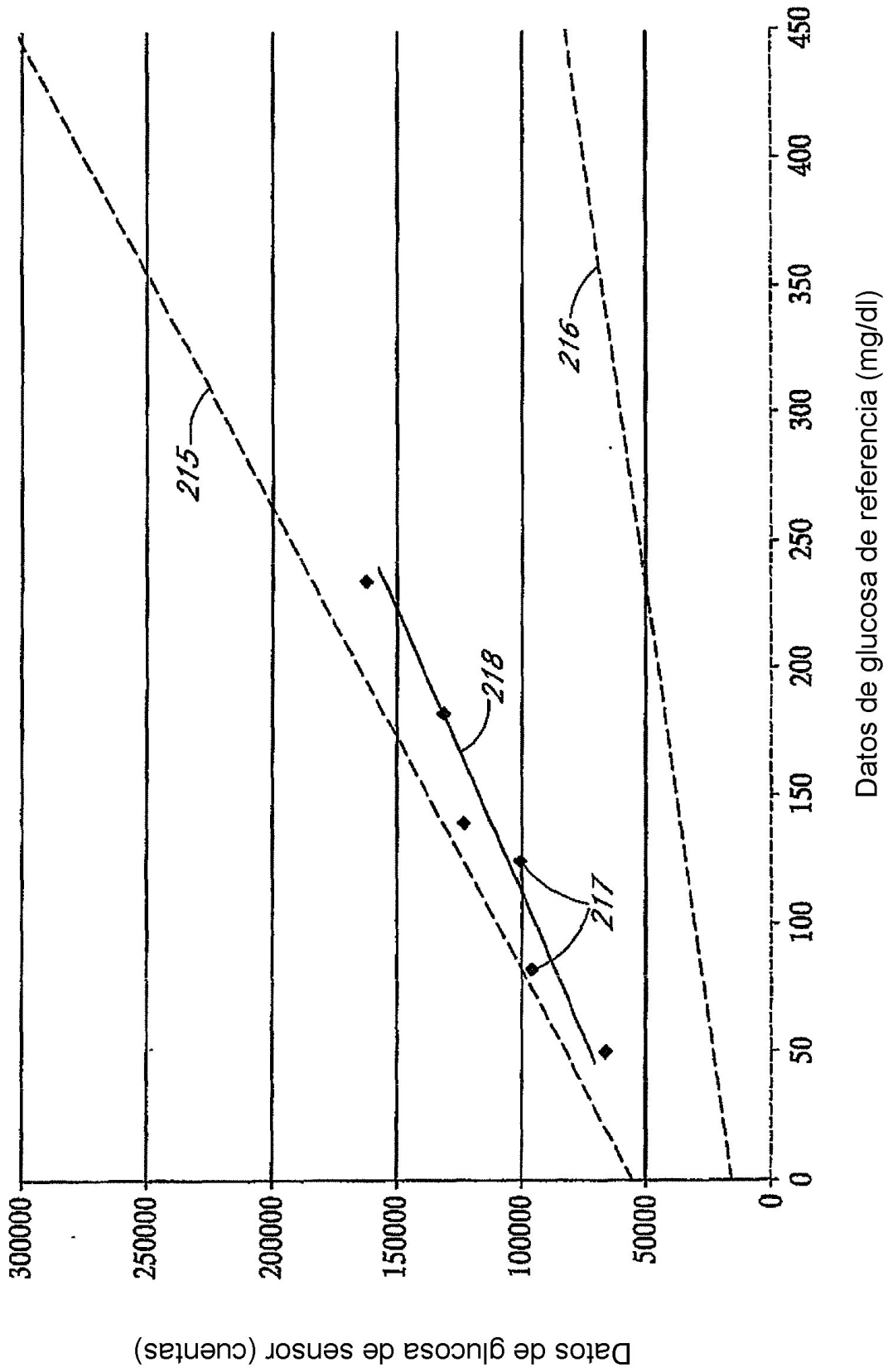


FIG. 16B

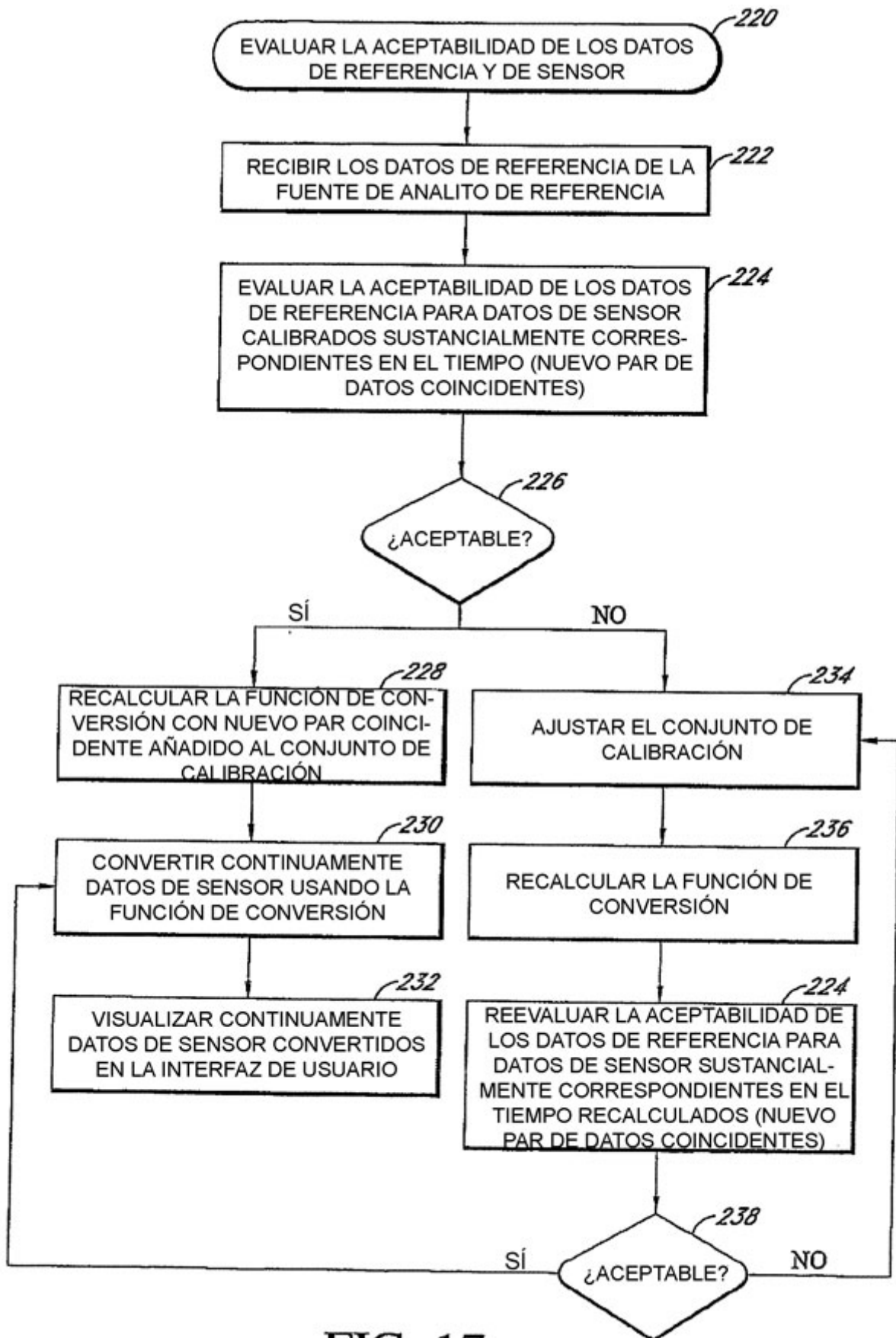


FIG. 17

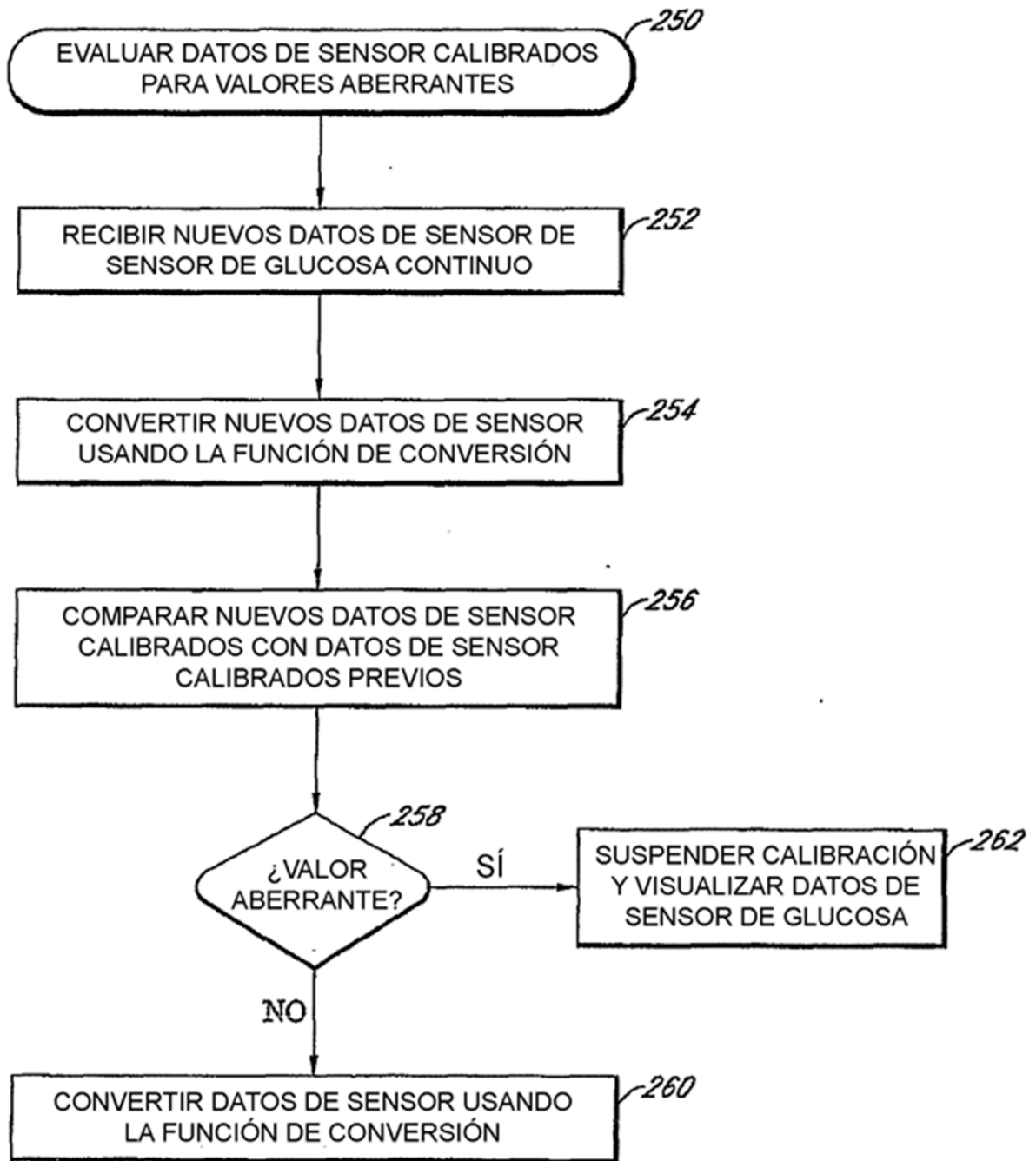


FIG. 18

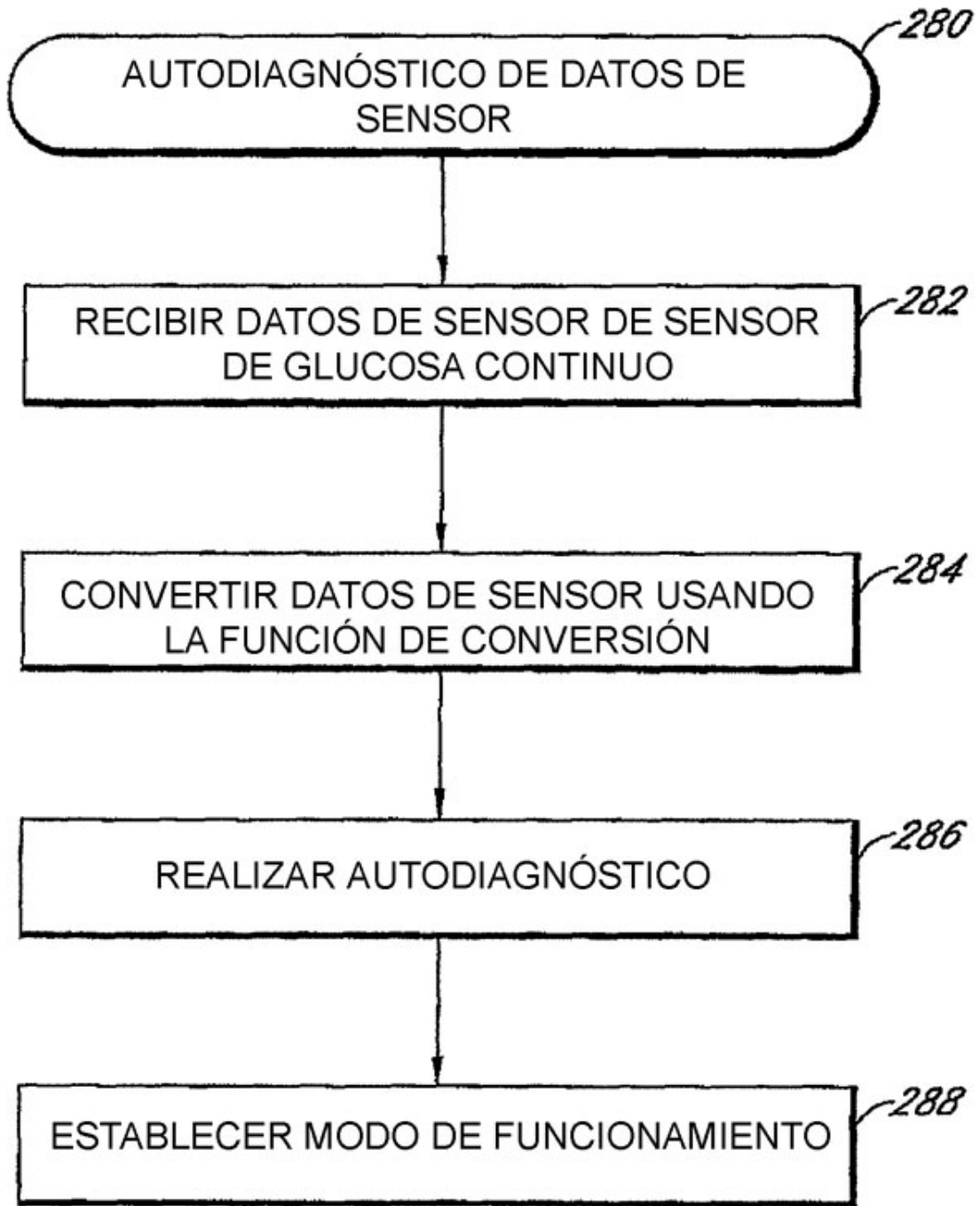


FIG. 19

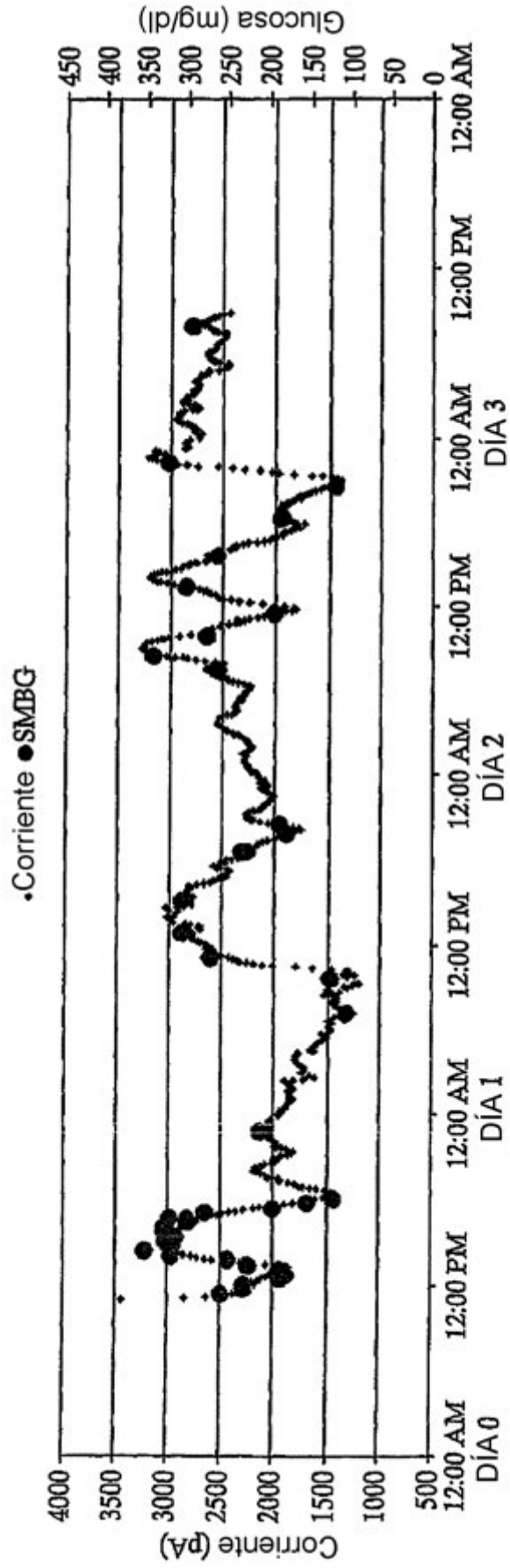


FIG. 20A

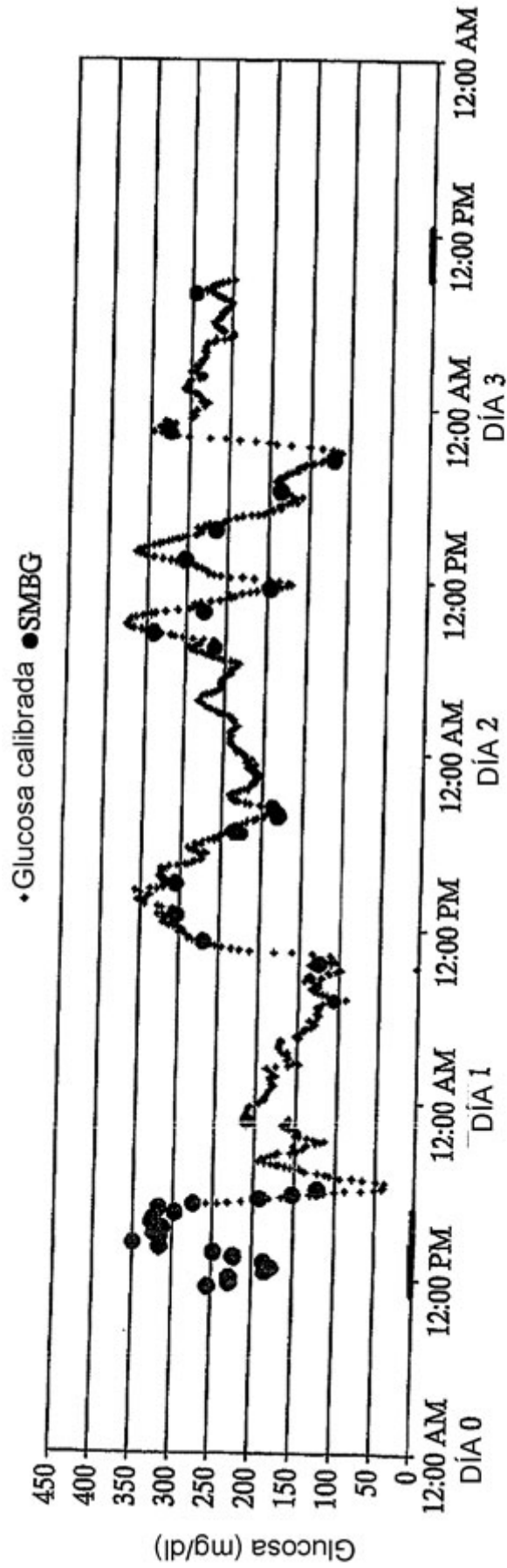


FIG. 20B

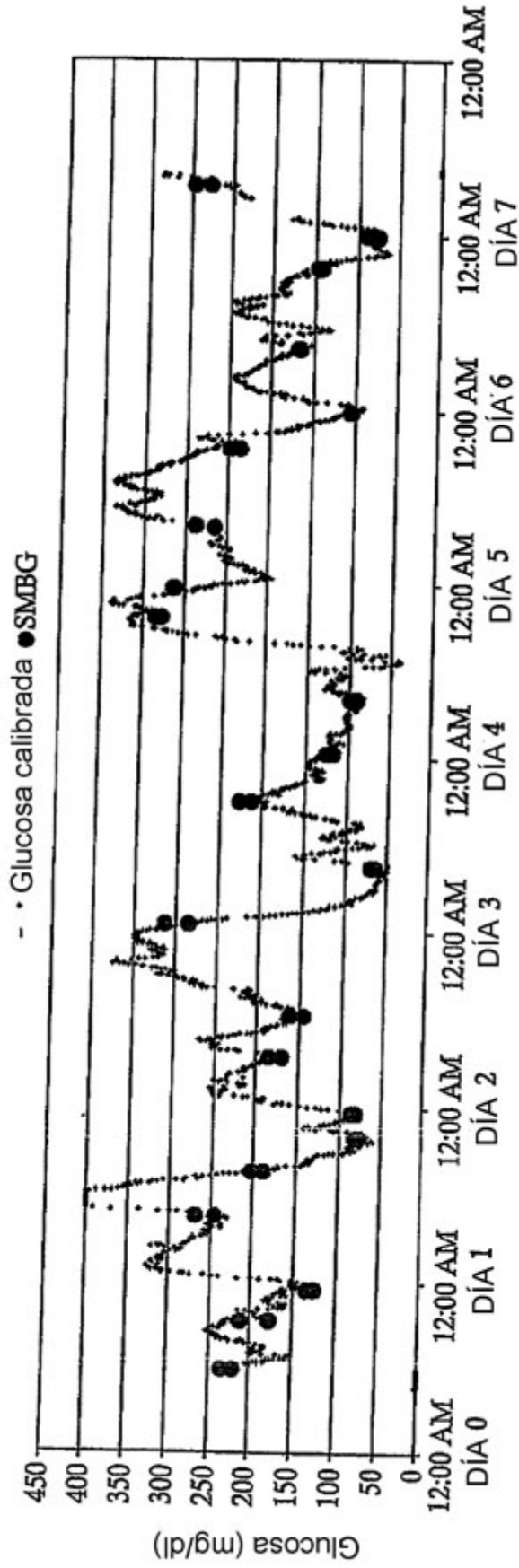


FIG. 21