

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 974 786**

51 Int. Cl.:

A61B 5/1486 (2006.01)

A61B 5/145 (2006.01)

A61B 5/1468 (2006.01)

G01N 27/327 (2006.01)

G01N 27/403 (2006.01)

G01N 33/66 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.07.2021 PCT/US2021/043786**

87 Fecha y número de publicación internacional: **03.02.2022 WO22026764**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.07.2021 E 21850331 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.12.2023 EP 4048152**

54 Título: **Sistema de monitorización continua de analitos con matriz de microagujas**

30 Prioridad:

29.07.2020 US 202063058275 P

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

01.07.2024

73 Titular/es:

**BIOLINQ INCORPORATED (100.0%)
10260 Sorrento Valley Road
San Diego, CA 92121, US**

72 Inventor/es:

**WINDMILLER, JOSHUA RAY;
TANGNEY, JARED RYLAN;
PEYSER, THOMAS ARNOLD;
SATTAYASAMITSATHIT, SIRILAK;
CHAUDHURI, BUDDHADEV PAUL;
CAMPBELL, ALAN;
SAMANT, PRADNYA PRAKASH;
YANG, RICHARD CHIEN;
MORELOCK, DAVID MICHAEL;
HSU, WILLIAM C. y
HSU, EVAN L.**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 974 786 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

Sistema de monitorización continua de analitos con matriz de microagujas

5 REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

La presente solicitud reivindica prioridad sobre la solicitud de patente de los EE. UU. n.º 63/058,275 presentada el 29 de julio de 2020.

10 CAMPO TÉCNICO

Esta invención se refiere en general al campo de la monitorización de analitos, tal como la monitorización continua de la glucosa.

15 ESTADO DE LA TÉCNICA ANTERIOR

La diabetes es una enfermedad crónica en la que el cuerpo no produce o no utiliza adecuadamente la insulina, una hormona que regula la glucosa en sangre. La insulina puede ser administrada a un paciente diabético para ayudar a regular los niveles de glucosa en sangre, aunque, no obstante, los niveles de glucosa en sangre deben ser cuidadosamente monitorizados para ayudar a asegurar que el momento y la dosis son apropiados. Sin un control adecuado de su enfermedad, los pacientes diabéticos pueden sufrir diversas complicaciones derivadas de la hiperglucemia (niveles altos de azúcar en sangre) o la hipoglucemia (niveles bajos de azúcar en sangre).

Los medidores de glucosa en sangre ayudan a los pacientes diabéticos a controlar su enfermedad midiendo los niveles de glucosa en sangre a partir de una muestra de sangre. Por ejemplo, un paciente diabético puede obtener una muestra de sangre mediante un mecanismo de toma de muestras con punción digital, transferir la muestra de sangre a una tira reactiva con un reactivo o reactivos adecuados que reaccionan con la muestra de sangre y utilizar un medidor de glucosa en sangre para analizar la tira reactiva para medir el nivel de glucosa en esa muestra de sangre. Sin embargo, un paciente que utiliza este proceso habitualmente sólo puede medir sus niveles de glucosa en instantes discretos en el tiempo, lo que puede no capturar una condición de hiperglucemia o hipoglucemia de manera oportuna. Sin embargo, una variedad más reciente de monitor de glucosa es un dispositivo de monitorización continua de glucosa (MCG), que incluye sensores electroquímicos transdérmicos implantables que se utilizan para detectar y cuantificar continuamente los niveles de glucosa en sangre mediante la medición indirecta de los niveles de glucosa en el líquido intersticial subcutáneo. Sin embargo, los dispositivos de MCG convencionales también presentan puntos débiles, como el traumatismo tisular provocado por la inserción y la latencia de la señal (por ejemplo, debido al tiempo necesario para que el analito de glucosa se difunda desde las fuentes capilares hasta el sensor). Estos puntos débiles también conllevan una serie de inconvenientes, tales como el dolor que experimenta el paciente cuando se insertan los sensores electroquímicos, y una precisión limitada en las mediciones de glucosa, especialmente cuando los niveles de glucosa en sangre cambian rápidamente. Por consiguiente, se necesita un sistema de monitorización de analitos nuevo y mejorado.

La patente XP029920725 describe un atractivo dispositivo de detección mediante microagujas que se lleva en la piel para la monitorización electroquímica mínimamente invasiva del alcohol subcutáneo. El dispositivo consiste en un conjunto de estructuras de microagujas piramidales integradas con hilos de Pt y Ag, cada una con una abertura de microcavidad. La abertura de la microaguja se modificó mediante la electropolimerización de o-fenilendiamina en el microtransductor de hilo de Pt, seguida de la inmovilización de alcohol oxidasa (AOx) en una capa intermedia de quitosano, junto con una capa externa de Nafion. El electrodo enzimático basado en microagujas resultante muestra una detección de etanol sin interferencias en fluido intersticial artificial sin comprometer su sensibilidad, estabilidad y tiempo de respuesta. La capacidad de penetración en la piel y la eficacia del funcionamiento del biosensor para la monitorización del alcohol subcutáneo se corroboraron mediante el análisis de un modelo de piel de ratón *ex vivo*.

La patente US2014/275897 da a conocer un microsensor y un procedimiento de fabricación para un microsensor, que comprende una matriz de filamentos, en el que cada filamento de la matriz de filamentos comprende un sustrato y una capa conductora acoplada al sustrato y configurada para facilitar la detección del analito. Cada filamento de la matriz de filamentos puede comprender, además, una capa aislante configurada para aislar regiones definidas por la capa conductora para la detección de analitos, una capa de detección acoplada a la capa conductora, configurada para permitir la transducción de una concentración iónica a un voltaje electrónico, y un recubrimiento selectivo acoplado a la capa de detección, configurado para facilitar la detección de analitos/iones diana específicos. El microsensor facilita la detección de al menos un analito presente en un fluido corporal de un usuario que interactúa con el microsensor. La patente US2017/007813 da a conocer una matriz de electrodos multisitio y procedimientos para fabricarla.

SUMARIO

De acuerdo con un aspecto de la invención, se proporciona una matriz de microagujas para su uso en la detección de un analito, tal como se define mediante la reivindicación 1. Las características opcionales se definen mediante las reivindicaciones dependientes.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

- 5 La figura 1 representa un esquema ilustrativo de un sistema de monitorización de analitos con una matriz de microagujas.
- La figura 2A representa un esquema ilustrativo de un dispositivo de monitorización de analitos.
- 10 La figura 2B representa un esquema ilustrativo de la profundidad de inserción de la microaguja en un dispositivo de monitorización de analitos.
- 15 Las figuras 3A a 3C representan una vista en perspectiva superior, una vista lateral y una vista en perspectiva inferior, respectivamente, de un dispositivo de monitorización de analitos. La figura 3D representa una vista parcialmente con las piezas desmontadas del dispositivo de monitorización de analitos mostrado en la figura 3A incluyendo una capa adhesiva. La figura 3E representa una vista, con las piezas desmontadas, del dispositivo de monitorización de analitos mostrado en la figura 3A.
- 20 Las figuras 3F a 3I representan una vista en perspectiva superior, una vista en perspectiva inferior, una vista lateral y una vista con las piezas desmontadas, respectivamente, de un conjunto de detección en un dispositivo de monitorización de analitos.
- La figura 3J representa una vista lateral transparente de un conjunto de detección en un dispositivo de monitorización de analitos.
- 25 Las figuras 4A a 4E representan una vista en perspectiva, una vista lateral, una vista inferior, una vista lateral en sección transversal y una vista superior transparente en perspectiva, respectivamente, de un dispositivo de monitorización de analitos.
- 30 La figura 5A representa un esquema ilustrativo de una matriz de microagujas. La figura 5B representa un esquema ilustrativo de una microaguja de la matriz de microagujas representada en la figura 5A.
- La figura 6 representa un esquema ilustrativo de una matriz de microagujas utilizada para detectar múltiples analitos.
- 35 La figura 7A representa una vista lateral en sección transversal de una microaguja columnar con un extremo distal cónico. Las figuras 7B y 7C son imágenes que representan vistas en perspectiva y detalladas, respectivamente, de una realización de la microaguja mostrada en la figura 7A.
- 40 La figura 8 representa un esquema ilustrativo de una microaguja columnar con un extremo distal cónico.
- La figura 9 representa una vista lateral en sección transversal de una microaguja columnar con un extremo distal cónico.
- 45 La figura 10 representa un esquema ilustrativo de una microaguja columnar con un extremo distal cónico.
- La figura 11A representa una vista lateral en sección transversal de una microaguja piramidal con un extremo distal cónico. La figura 11B es una imagen que representa una vista en perspectiva de una realización de la microaguja mostrada en la figura 11A. La figura 11C es una imagen que representa una variación ilustrativa de una matriz de microagujas que incluye microagujas similares a las mostradas en la figura 11B.
- 50 La figura 12 representa un esquema ilustrativo de una microaguja piramidal con un extremo distal cónico.
- La figura 13A representa un esquema ilustrativo de una microaguja piramidal con un extremo distal cónico y una superficie de corte asimétrica. La figura 13B es una imagen que representa una variación ilustrativa de la microaguja mostrada en la figura 13A.
- 55 Las figuras 13C a 13E ilustran un proceso para formar la microaguja piramidal mostrada en la FIG. 13A.
- La figura 14A representa un esquema ilustrativo de una microaguja piramidal columnar con un extremo distal cónico. La figura 14B representa una vista detallada de la porción distal de la microaguja representada en la figura 14A.
- 60 Las figuras 15A a 15D representan esquemas ilustrativos de la formación de vías conductoras dentro de una matriz de microagujas.
- 65

Las figuras 16A a 16C representan esquemas ilustrativos de estructuras en capas de un electrodo de trabajo, un contraelectrodo y un electrodo de referencia, respectivamente.

5 Las figuras 16D a 16F representan esquemas ilustrativos de estructuras en capas de un electrodo de trabajo, un contraelectrodo y un electrodo de referencia, respectivamente.

Las figuras 16G a 16I muestran esquemas ilustrativos de estructuras en capas de un electrodo de trabajo, un contraelectrodo y un electrodo de referencia, respectivamente.

10 La figura 17 representa un esquema ilustrativo de una configuración de matriz de microagujas.

Las figuras 18A y 18B representan vistas en perspectiva y ortogonal, respectivamente, de una variación ilustrativa de un dado que incluye una matriz de microagujas.

15 Las figuras 19A a 19J representan esquemas ilustrativos de diferentes variantes de configuraciones de matrices de microagujas.

La figura 20 representa un esquema ilustrativo de un soporte de la batería de perfil bajo.

20 La figura 21 representa un diagrama de flujo ilustrativo de un procedimiento para esterilizar un dispositivo de monitorización de analitos.

25 La figura 22 representa un esquema ilustrativo de una configuración de esterilización que se puede utilizar para la esterilización por óxido de etileno.

La figura 23 representa una variación ilustrativa de un protocolo de esterilización por óxido de etileno.

30 Las figuras 24A a 24C representan datos ejemplares que sugieren la viabilidad de la esterilización por óxido de etileno para un dispositivo de monitorización de analitos.

La figura 25 es un esquema ilustrativo de un circuito electrónico que permite la activación de un dispositivo de monitorización de analitos tras la inserción de la matriz de microagujas en la piel.

35 La figura 26 es un esquema ilustrativo del emparejamiento entre un dispositivo de monitorización de analitos y un dispositivo informático móvil que ejecuta una aplicación móvil.

Las figuras 27A y 27B representan esquemas ilustrativos de una matriz de microagujas y una microaguja, respectivamente. Las figuras 27C a 27F representan vistas parciales detalladas de una variación ilustrativa de una microaguja.

40 Las figuras 28A y 28B representan una variación ilustrativa de una microaguja.

Las figuras 29A y 29B representan esquemas ilustrativos de una configuración de matriz de microagujas.

45 Las figuras 30A y 30B representan esquemas ilustrativos de una configuración de matriz de microagujas.

Las figuras 31A y 31B representan esquemas ilustrativos de una carcasa de un dispositivo de monitorización de analitos que incluye una interfaz de usuario con elementos luminosos indicadores.

50 Las figuras 32A a 32C representan esquemas ilustrativos de modos de iluminación en un dispositivo de monitorización de analitos para indicar datos de medición de analitos.

55 Las figuras 33A a 33D representan esquemas ilustrativos de modos de iluminación en un dispositivo de monitorización de analitos para indicar datos de medición de analitos.

Las figuras 34A a 34C representan esquemas ilustrativos de modos de iluminación en un dispositivo de monitorización de analitos para indicar datos de medición de analitos.

60 Las figuras 35A y 35B representan esquemas ilustrativos de modos de iluminación en un dispositivo de monitorización de analitos para indicar información del dispositivo (por ejemplo, estado operativo y/o modos de fallo).

DESCRIPCIÓN DETALLADA

65 En el presente documento se describen ejemplos no limitativos de diversos aspectos y variantes, y se ilustran en los dibujos adjuntos.

Como se describe de forma general en el presente documento, un sistema de monitorización de analitos puede incluir un dispositivo de monitorización de analitos que lleva un usuario y que incluye uno o más sensores para monitorizar al menos un analito de un usuario. Los sensores pueden, por ejemplo, incluir uno o más electrodos configurados para realizar la detección electroquímica de al menos un analito. El dispositivo de monitorización de analitos puede comunicar los datos de sensor a un dispositivo informático externo para el almacenamiento, visualización y/o análisis de los datos de sensor. Por ejemplo, tal como se muestra en la figura 1, un sistema de monitorización de analitos 100 puede incluir un dispositivo de monitorización de analitos 110 que lleva un usuario, y el dispositivo de monitorización de analitos 110 puede ser un dispositivo de monitorización continua de analitos (por ejemplo, un dispositivo de monitorización continua de glucosa). El dispositivo de monitorización de analitos 110 puede incluir, por ejemplo, una matriz de microagujas que comprende al menos un sensor electroquímico para detectar y/o medir uno o más analitos en el fluido corporal de un usuario. En algunas variantes, el dispositivo de monitorización de analitos puede aplicarse al usuario mediante un aplicador 160 adecuado, o puede aplicarse manualmente. El dispositivo de monitorización de analitos 110 puede incluir uno o más procesadores para realizar análisis de los datos de sensor, y/o un módulo de comunicación (por ejemplo, un módulo de comunicación inalámbrica) configurado para comunicar los datos de sensor a un dispositivo informático móvil 102 (por ejemplo, un teléfono inteligente) u otro dispositivo informático adecuado. En algunas variantes, el dispositivo informático móvil 102 puede incluir uno o más procesadores que ejecutan una aplicación móvil para manejar los datos de sensor (por ejemplo, visualización de datos, análisis de datos para tendencias, etc.) y/o proporcionar alertas adecuadas u otras notificaciones relacionadas con los datos de sensor y/o análisis de los mismos. Debe entenderse que mientras que en algunas variantes el dispositivo informático móvil 102 puede realizar el análisis de los datos de sensor localmente, otro u otros dispositivos informáticos pueden, alternativa o adicionalmente, analizar remotamente los datos de sensor y/o comunicar información relacionada con dicho análisis con el dispositivo informático móvil 102 (u otra interfaz de usuario adecuada) para su visualización al usuario. Además, en algunas variantes, el dispositivo informático móvil 102 puede estar configurado para comunicar los datos de sensor y/o el análisis de los datos de sensor a través de una red 104 a uno o más dispositivos de almacenamiento 106 (por ejemplo, servidor) para archivar datos y/u otra información adecuada relacionada con el usuario del dispositivo de monitorización de analitos.

Los dispositivos de monitorización de analitos descritos en el presente documento tienen características que mejoran una serie de propiedades que son ventajosas para un dispositivo de monitorización continua de analitos, tales como un dispositivo de monitorización continua de glucosa (MCG). Por ejemplo, el dispositivo de monitorización de analitos descrito en el presente documento tiene una sensibilidad mejorada (cantidad de señal del sensor producida por una concentración dada del analito diana), una selectividad mejorada (rechazo de compuestos circulantes endógenos y exógenos que pueden interferir con la detección del analito diana) y una estabilidad mejorada para ayudar a minimizar el cambio con el tiempo de la respuesta del sensor a través del almacenamiento y el funcionamiento del dispositivo de monitorización de analitos. Además, en comparación con los dispositivos convencionales de monitorización continua de analitos, los dispositivos de monitorización de analitos descritos en el presente documento tienen un tiempo de calentamiento más corto que permite al sensor o sensores proporcionar rápidamente una señal de sensor estable tras la implantación, así como un tiempo de respuesta corto que permite al sensor o sensores proporcionar rápidamente una señal de sensor estable tras un cambio en la concentración de analito en el usuario. Además, como se describe con más detalle a continuación, los dispositivos de monitorización de analitos descritos en el presente documento pueden aplicarse y funcionar en una variedad de sitios de uso, y proporcionan una inserción del sensor sin dolor para el usuario. Otras propiedades tales como la biocompatibilidad, la esterilizabilidad y la integridad mecánica también se optimizan en los dispositivos de monitorización de analitos descritos en el presente documento.

Aunque los sistemas de monitorización de analitos descritos en el presente documento pueden describirse con referencia a la monitorización de la glucosa (por ejemplo, en usuarios con diabetes de tipo 2, diabetes de tipo 1), debe entenderse que dichos sistemas pueden configurarse, adicional o alternativamente, para detectar y monitorizar otros analitos adecuados. Como se describe con más detalle a continuación, los analitos diana adecuados para su detección pueden incluir, por ejemplo, glucosa, cetonas, lactato y cortisol. Se puede monitorizar un analito diana, o se pueden monitorizar varios analitos diana simultáneamente (por ejemplo, en el mismo dispositivo de monitorización de analitos). Por ejemplo, la monitorización de otros analitos diana puede permitir la monitorización de otras indicaciones tales como el estrés (por ejemplo, mediante la detección del aumento de cortisol y glucosa) y la cetoacidosis (por ejemplo, mediante la detección del aumento de cetonas).

A continuación se describen con más detalle diversos aspectos de variantes de ejemplo de los sistemas de monitorización de analitos y procedimientos de uso de los mismos.

Dispositivo de monitorización de analitos

Tal como se muestra en la figura 2A, en algunas variantes, un dispositivo de monitorización de analitos 110 puede incluir generalmente una carcasa 112 y una matriz de microagujas 140 que se extiende hacia fuera desde la carcasa. La carcasa 112, puede, por ejemplo, ser una carcasa pondeable configurada para ser llevada sobre la piel de un usuario de tal manera que la matriz de microagujas 140 se extiende al menos parcialmente dentro de la piel del usuario. Por ejemplo, la carcasa 112 puede incluir un adhesivo de tal manera que el dispositivo de monitorización de analitos 110 es un parche adherido a la piel que es simple y directo para su aplicación a un usuario. La matriz de microagujas 140

puede estar configurada para perforar la piel del usuario e incluir uno o más sensores electroquímicos (por ejemplo, electrodos) configurados para medir uno o más analitos diana que son accesibles después de que la matriz de microagujas 140 perfora la piel del usuario. En algunas variantes, el dispositivo de monitorización de analitos 110 puede estar integrado o ser autónomo como una sola unidad, y la unidad puede ser desechable (por ejemplo, utilizarse durante un periodo de tiempo y sustituirse por otra instancia del dispositivo de monitorización de analitos 110).

Un sistema electrónico 120 puede estar dispuesto al menos parcialmente en la carcasa 112 e incluir diversos componentes electrónicos, tales como circuitos de sensores 124 configurados para realizar el procesamiento de señales (por ejemplo, polarización y lectura de sensores electroquímicos, conversión de las señales analógicas de los sensores electroquímicos en señales digitales, etc.). El sistema electrónico 120 también puede incluir al menos un microcontrolador 122 para controlar el dispositivo de monitorización de analitos 110, al menos un módulo de comunicación 126, al menos una fuente de alimentación 130 y/u otros diversos circuitos pasivos 127 adecuados. El microcontrolador 122 puede, por ejemplo, estar configurado para interpretar las señales digitales emitidas por el circuito de sensores 124 (por ejemplo, mediante la ejecución de una rutina programada en el *firmware*), realizar diversos algoritmos adecuados o transformaciones matemáticas (por ejemplo, calibración, etc.), y/o encaminar los datos procesados hacia y/o desde el módulo de comunicación 124. En algunas variantes, el módulo de comunicación 126 puede incluir un transceptor inalámbrico adecuado (por ejemplo, transceptor de Bluetooth o similar) para comunicar datos con un dispositivo informático externo 102 a través de una o más antenas 128. Por ejemplo, el módulo de comunicación 126 puede estar configurado para proporcionar comunicación unidireccional y/o bidireccional de datos con un dispositivo informático externo 102 que esté emparejado con el dispositivo de monitorización de analitos 110. La fuente de alimentación 130 puede proporcionar energía para el dispositivo de monitorización de analitos 110, como por ejemplo para el sistema electrónico. La fuente de energía 130 puede incluir una batería u otra fuente adecuada, y puede, en algunas variantes, ser recargable y/o reemplazable. Los circuitos pasivos 127 pueden incluir diversos circuitos eléctricos no alimentados (por ejemplo, resistencias, condensadores, inductores, etc.) que proporcionan interconexiones entre otros componentes electrónicos, etc. Los circuitos pasivos 127 pueden configurarse para realizar, por ejemplo, reducción de ruido, polarización y/u otros propósitos. En algunas variantes, los componentes electrónicos del sistema electrónico 120 pueden estar dispuestos en una o más placas de circuito impreso (PCB), que pueden ser rígidas, semirrígidas o flexibles, por ejemplo. A continuación se describen detalles adicionales del sistema electrónico 120.

En algunas variantes, el dispositivo de monitorización de analitos 110 puede incluir, además, uno o más sensores adicionales 150 para proporcionar información adicional que puede ser relevante para la monitorización del usuario. Por ejemplo, el dispositivo de monitorización de analitos 110 puede incluir, además, al menos un sensor de temperatura (por ejemplo, un termistor) configurado para medir la temperatura de la piel, permitiendo así la compensación de temperatura para las mediciones del sensor obtenidas por los sensores electroquímicos de matriz de microagujas.

En algunas variantes, la matriz de microagujas 140 en el dispositivo de monitorización de analitos 110 puede estar configurada para perforar la piel de un usuario. Tal como se muestra en la figura 2B, cuando el dispositivo 110 es usado por el usuario, la matriz de microagujas 140 puede extenderse en la piel del usuario de tal manera que los electrodos en las regiones distales de las microagujas descansan en la dermis. Específicamente, en algunas variantes, las microagujas pueden estar diseñadas para penetrar en la piel y acceder a la región dérmica superior (por ejemplo, las capas de la dermis papilar y la dermis reticular superior) de la piel, con el fin de permitir que los electrodos accedan al fluido intersticial que rodea las células en estas capas. Por ejemplo, en algunas variantes, las microagujas pueden tener una altura que oscila generalmente entre al menos 350 μm y aproximadamente 515 μm . En algunas variantes, una o más microagujas pueden extenderse desde la carcasa de manera que un extremo distal del electrodo de la microaguja esté situado a menos de aproximadamente 5 mm de una superficie de la carcasa de contacto con la piel, a menos de aproximadamente 4 mm de la carcasa, a menos de aproximadamente 3 mm de la carcasa, a menos de aproximadamente 2 mm de la carcasa o a menos de aproximadamente 1 mm de la carcasa.

A diferencia de los dispositivos tradicionales de monitorización continua de analitos (por ejemplo, los dispositivos MCG), que incluyen sensores implantados habitualmente entre aproximadamente 8 mm y aproximadamente 10 mm por debajo de la superficie de la piel en el tejido subcutáneo o la capa adiposa de la piel, el dispositivo de monitorización de analitos 110 tiene una profundidad de inserción de microagujas menor, de aproximadamente 0,25 mm (de modo que los electrodos se implantan en la región dérmica superior de la piel), lo que proporciona numerosas ventajas. Estas ventajas incluyen el acceso al fluido intersticial dérmico que incluye uno o más analitos diana para su detección, lo cual es ventajoso al menos porque se ha descubierto que al menos algunos tipos de mediciones de analitos del fluido intersticial dérmico se correlacionan estrechamente con las de la sangre. Por ejemplo, se ha descubierto que las mediciones de glucosa realizadas utilizando sensores electroquímicos que acceden al fluido intersticial dérmico están ventajosamente altamente correlacionadas linealmente con las mediciones de glucosa en sangre. En consecuencia, las mediciones de glucosa basadas en el fluido intersticial dérmico son altamente representativas de las mediciones de glucosa en sangre.

Además, debido a la menor profundidad de inserción de la microaguja del dispositivo de monitorización de analitos 110, se obtiene un menor retardo en la detección de analitos en comparación con los dispositivos tradicionales de monitorización continua de analitos. Esta menor profundidad de inserción sitúa las superficies del sensor muy cerca (por ejemplo, a unos pocos cientos de micras o menos) del lecho capilar denso y bien perfundido de la dermis reticular,

lo que da lugar a un retardo difusional insignificante desde los capilares hasta la superficie del sensor. El tiempo de difusión está relacionado con la distancia de difusión según $t = x^2/(2D)$ donde t es el tiempo de difusión, x es la distancia de difusión y D es la difusividad de masa del analito de interés. Por lo tanto, la colocación de un elemento de detección de analitos al doble de distancia de la fuente de un analito en un capilar dará lugar a una cuadruplicación del tiempo de retardo difusional. En consecuencia, los sensores de analitos convencionales, que residen en el tejido adiposo muy poco vascularizado bajo la dermis, dan lugar a una distancia de difusión significativamente mayor desde la vasculatura en la dermis y, por lo tanto, a una latencia difusional sustancial (por ejemplo, habitualmente de 5 a 20 minutos). Por el contrario, la menor profundidad de inserción de la microaguja del dispositivo de monitorización de analitos 110 se beneficia de una baja latencia difusional desde los capilares hasta el sensor, reduciendo así el tiempo de retardo en la detección del analito y proporcionando resultados más precisos en tiempo real o casi real. Por ejemplo, en algunas realizaciones, la latencia difusional puede ser inferior a 10 minutos, menos de 5 minutos o menos de 3 minutos.

Además, cuando la matriz de microagujas descansa en la región dérmica superior, la dermis inferior debajo de la matriz de microagujas incluye niveles muy altos de vascularización y perfusión para apoyar el metabolismo dérmico, lo que permite la termorregulación (a través de vasoconstricción y/o vasodilatación) y proporciona una función de barrera para ayudar a estabilizar el entorno de detección alrededor de las microagujas. Otra ventaja más de la menor profundidad de inserción es que las capas dérmicas superiores carecen de receptores del dolor, lo que reduce la sensación de dolor cuando la matriz de microagujas perfora la piel del usuario y proporciona una experiencia de uso más cómoda y mínimamente invasiva.

Así, los dispositivos y procedimientos de monitorización de analitos descritos en el presente documento permiten la monitorización continua mejorada de uno o más analitos diana de un usuario. Por ejemplo, como se ha descrito anteriormente, el dispositivo de monitorización de analitos puede ser sencillo y fácil de aplicar, lo que mejora la facilidad de uso y la conformidad del usuario. Además, las mediciones de analitos del fluido intersticial dérmico pueden proporcionar una detección de analitos muy precisa. Además, en comparación con los dispositivos tradicionales de monitorización continua de analitos, la inserción de la matriz de microagujas y sus sensores puede ser menos invasiva e implicar menos dolor para el usuario. A continuación se describen otras ventajas de otros aspectos de los dispositivos y procedimientos de monitorización de analitos.

Carcasa

Como se ha descrito anteriormente, un dispositivo de monitorización de analitos puede incluir una carcasa. La carcasa puede rodear o encerrar, al menos parcialmente, otros componentes del dispositivo de monitorización de analitos (por ejemplo, componentes electrónicos), por ejemplo, para proteger dichos componentes. Por ejemplo, la carcasa puede estar configurada para ayudar a evitar la entrada de polvo y humedad en el dispositivo de monitorización de analitos. En algunas variantes, una capa adhesiva puede fijar la carcasa a una superficie (por ejemplo, la piel) de un usuario, permitiendo al mismo tiempo que una matriz de microagujas se extienda hacia el exterior de la carcasa y se introduzca en la piel del usuario. Además, en algunas variantes, la carcasa puede incluir, en general, bordes o esquinas redondeados y/o ser de perfil bajo para ser atraumática y reducir la interferencia con la ropa, etc. que lleva el usuario.

Por ejemplo, tal como se muestra en las figuras 3A a 3E, una variación de ejemplo de un dispositivo de monitorización de analitos 300 puede incluir una carcasa 310 configurada para rodear al menos parcialmente otros diversos componentes internos del dispositivo 300, y una matriz de microagujas 330 que se extiende hacia el exterior desde una superficie orientada hacia la piel (por ejemplo, la parte inferior) de la carcasa 310.

La carcasa 310 puede, por ejemplo, incluir uno o más componentes de cubierta protectora rígidos o semirrígidos que pueden acoplarse entre sí a través de elementos de sujeción adecuados (por ejemplo, elementos de sujeción mecánicos), enclavamiento mecánico o características de acoplamiento, y/o un ajuste de ingeniería. Por ejemplo, tal como se muestra en la figura 3E, la carcasa puede incluir una cubierta de carcasa 310a y una base de carcasa 310b, donde la cubierta 310a y la base 310b pueden asegurarse juntas con uno o más elementos de sujeción roscados (por ejemplo, elementos de sujeción que enganchan orificios roscados en las porciones superior y/o inferior de la carcasa). La cubierta 310a y la base 310b pueden incluir bordes y esquinas redondeados, y/u otras características atraumáticas. Cuando se acoplan juntas, la cubierta 310a y la base 310b pueden formar un volumen interno que aloja otros componentes internos tales como una placa de circuito impreso 350 (PCB) del dispositivo, un conjunto de sensores 320 y/u otros componentes tales como una junta 312. Por ejemplo, los componentes internos dispuestos en el volumen interno pueden estar dispuestos en un apilamiento compacto y de bajo perfil tal como se muestra en la figura 3E. Mientras que la figura 3E ilustra una carcasa 310 que incluye múltiples componentes de carcasa, en algunas variantes la carcasa 310 puede incluir un único componente que define el volumen interno para alojar componentes internos del dispositivo. En algunas realizaciones, la carcasa 310 puede rellenarse con un compuesto de encapsulado adecuado (por ejemplo, epoxi) para reducir los efectos ambientales nocivos tales como la temperatura, la humedad, la presión y la luz.

Además, el dispositivo de monitorización de analitos 300 puede incluir una capa adhesiva 340 configurada para fijar la carcasa 310 a una superficie (por ejemplo, la piel) de un usuario. La capa adhesiva 340 puede, por ejemplo, estar unida a un lado de la carcasa 310 orientado hacia la piel a través de un revestimiento adhesivo de doble cara 344 tal como se muestra en la variación representada en la figura 3D. Alternativamente, la capa adhesiva 340 puede acoplarse

directamente al lado de la carcasa 310 orientado hacia la piel, con uno o más elementos de sujeción adecuados (por ejemplo, adhesivos, elementos de sujeción mecánicos, etc.). La capa adhesiva 340 puede estar protegida por un revestimiento de liberación que el usuario retira antes de la aplicación en la piel, con el fin de exponer el adhesivo. En algunas variantes, el dispositivo de monitorización de analitos puede incluir adhesivo de doble cara 3M® 1504XL™ y adhesivo para la piel 3M® 4076™, disponibles en la firma 3M®. Estos materiales se seleccionan por su: transpirabilidad, ponibilidad, velocidad media de transmisión de vapor de agua (MWVTR), biocompatibilidad, compatibilidad con el procedimiento/estrategia de esterilización del sensor, aspecto, durabilidad, adhesividad y capacidad de conservar dicha adhesividad durante el tiempo que dure el uso del sensor.

La capa adhesiva 340 puede, en algunas variantes, tener un perímetro que se extiende más allá del perímetro o periferia de la carcasa 310 (por ejemplo, lo que puede aumentar el área de superficie para la fijación y aumentar la estabilidad de la retención, o la fijación a la piel de un usuario). Además, en algunas variantes, la capa adhesiva 340 puede incluir una abertura 342 que permite el paso de la matriz de microagujas 330 que se extiende hacia fuera. La abertura 342 puede circunscribir estrechamente la forma de la matriz de microagujas 330 tal como se muestra en la figura 3C (por ejemplo, una abertura cuadrada que corresponde estrechamente en tamaño y forma a una matriz de microagujas cuadradas), o tener otro tamaño y forma adecuados que sea mayor que el área de huella de la matriz de microagujas (por ejemplo, una abertura circular mayor que una matriz de microagujas cuadradas).

Aunque la carcasa 310 representada en las figuras 3A a 3E tiene forma hexagonal y generalmente prismática, debe entenderse que en otras variantes, la carcasa 310 puede tener cualquier forma adecuada. Por ejemplo, en otras variantes la carcasa puede ser generalmente prismática y tener una base que tiene una forma elíptica (por ejemplo, circular), triangular, rectangular, pentagonal, u otra forma adecuada. Como otro ejemplo, las figuras 4A a 4C ilustran una variación de ejemplo de un dispositivo de monitorización de analitos 400 que incluye una carcasa 410 en forma de cúpula. Mientras que la carcasa en forma de cúpula 410 representada en las figuras 4A a 4C es generalmente circular, en otras variantes la carcasa en forma de cúpula puede tener una base que tenga otra forma elíptica o poligonal adecuada.

De forma similar a la carcasa 310, la carcasa 410 puede incluir un volumen interno configurado para rodear, al menos parcialmente, otros componentes del dispositivo de monitorización de analitos 400. Por ejemplo, tal como se muestra en la vista en sección transversal de la figura 4D, la carcasa 410 puede incluir una cubierta abovedada 410a acoplada a una base 410b, para formar un volumen interno dentro del cual se pueden disponer una PCB 450 de dispositivo y un conjunto de sensores con una matriz de microagujas 430. Además, la carcasa 410 puede estar configurada para acoplarse a una superficie a través de una capa adhesiva 440, y la matriz de microagujas 430 puede extenderse hacia fuera de la carcasa y más allá de la capa adhesiva 440. Además, tal como se muestra en las figuras 4D y 4E, la capa adhesiva 440 puede extenderse más allá del perímetro de la carcasa 410.

Interfaz de usuario

En algunas variantes, un sistema de monitorización de analitos puede proporcionar el estado del usuario, el estado del dispositivo de monitorización de analitos y/u otra información adecuada directamente a través de una interfaz de usuario (por ejemplo, pantalla, luces indicadoras, etc. tal como se describe más adelante) en el dispositivo de monitorización de analitos. Así, a diferencia de los sistemas de monitorización de analitos que únicamente pueden comunicar información a un dispositivo periférico separado (por ejemplo, un teléfono móvil, etc.) que a su vez comunica la información a un usuario, en algunas variantes, dicha información puede ser proporcionada directamente por el dispositivo de monitorización de analitos. Ventajosamente, en algunas variantes, dicha interfaz de usuario en el dispositivo de monitorización de analitos puede reducir la necesidad de que un usuario mantenga constantemente un dispositivo periférico separado para monitorizar el estado del usuario y/o el estado del dispositivo de monitorización de analitos (que puede ser poco práctico debido al coste, inconveniencia, etc.). Además, la interfaz de usuario en el dispositivo de monitorización de analitos puede reducir los riesgos asociados con la pérdida de comunicación entre el dispositivo de monitorización de analitos y un dispositivo periférico separado, tal como que un usuario tenga una comprensión inexacta de sus niveles actuales de analitos (por ejemplo, llevando al usuario a suponer que sus niveles de analitos son altos cuando en realidad son bajos, lo que podría, por ejemplo, dar lugar a que el usuario se autoadministre una dosis inexacta de fármaco o se abstenga de una intervención terapéutica cuando es médicamente necesaria).

Además, la capacidad de comunicar información a un usuario a través del propio dispositivo de monitorización de analitos, independientemente de un dispositivo periférico separado, puede reducir o eliminar la necesidad de mantener la compatibilidad entre el dispositivo de monitorización de analitos y los dispositivos periféricos separados a medida que dichos dispositivos periféricos se actualizan (por ejemplo, se sustituyen por nuevos modelos de dispositivos u otro hardware, ejecutan nuevas versiones de sistemas operativos u otro software, etc.).

Por consiguiente, en algunas variantes, la carcasa puede incluir una interfaz de usuario, tal como una interfaz para proporcionar información de forma visual, audible y/o táctil para proporcionar información relativa al estado del usuario y/o al estado del dispositivo de monitorización de analitos, y/u otra información adecuada. Ejemplos de estado del usuario que pueden comunicarse a través de la interfaz de usuario incluyen información representativa de la medición de analitos en el usuario (por ejemplo, por debajo de un umbral o intervalo de medición de analitos diana

predeterminado, dentro de un intervalo de medición de analitos diana predeterminado, por encima de un umbral o intervalo de medición de analitos diana predeterminado, aumento o disminución de la medición de analitos en el tiempo, velocidad de cambio de la medición de analitos, otra información relacionada con la tendencia de las mediciones de analitos, otras alertas adecuadas asociadas con la medición de analitos, etc.). Entre los ejemplos del estado del dispositivo de monitorización de analitos que pueden comunicarse a través de la interfaz de usuario se incluyen el modo de funcionamiento del dispositivo (por ejemplo, asociado con el estado de calentamiento del dispositivo, el estado de monitorización de analitos, el estado de carga de la batería, tal como batería baja, etc.), un estado de error del dispositivo (por ejemplo, error operativo, atenuación de detección inducida por presión, fallo, modo de fallo, etc.), el estado de alimentación del dispositivo, el estado de vida útil del dispositivo (por ejemplo, fin de vida útil anticipado del sensor), el estado de conectividad entre el dispositivo y un dispositivo informático móvil, y/o similares.

En algunas variaciones, la interfaz de usuario puede estar activada o "encendida" por defecto para comunicar dicha información al menos siempre que el dispositivo de monitorización de analitos esté realizando mediciones de analitos) o siempre que el dispositivo de monitorización de analitos esté encendido, ayudando así a garantizar que la información esté disponible continuamente para el usuario. Por ejemplo, los elementos de la interfaz de usuario pueden comunicar a través de una pantalla o una luz o luces indicadoras (por ejemplo, tal como se describe a continuación) no sólo alertas para llamar la atención del usuario o recomendar acciones correctivas, sino también cuando el estado del usuario y/o el estado del dispositivo son normales. Por consiguiente, en algunas variantes, no es necesario que un usuario realice una acción para iniciar un escaneado con el fin de conocer su(s) nivel(es) actual(es) de medición de analitos, y dicha información puede estar siempre a disposición del usuario. En algunas variantes, sin embargo, un usuario puede realizar una acción para desactivar la interfaz de usuario temporalmente (por ejemplo, similar a un botón de "posponer"), tal como por ejemplo durante una cantidad predeterminada de tiempo (por ejemplo, 30 minutos, 1 hora, 2 horas, etc.) después de lo cual la interfaz de usuario se vuelve a habilitar automáticamente, o hasta que se realiza una segunda acción para volver a habilitar la interfaz de usuario.

En algunas variantes, la interfaz de usuario de la carcasa puede incluir una pantalla configurada para comunicar información visualmente. La pantalla puede, por ejemplo, incluir una pantalla de visualización (por ejemplo, pantalla LCD, pantalla OLED, pantalla electroforética, pantalla electrocrómica, etc.) configurada para mostrar texto alfanumérico (por ejemplo, números, letras, etc.), símbolos y/o gráficos adecuados para comunicar información al usuario. Por ejemplo, la pantalla de visualización puede incluir una información numérica, información textual, y/o un gráfico (por ejemplo, línea inclinada, flechas, etc.) de información tal como el estado del usuario y/o el estado del dispositivo de monitorización de analitos. Por ejemplo, la pantalla de visualización puede incluir representaciones textuales o gráficas de los niveles de medición de analitos, tendencias y/o recomendaciones (por ejemplo, actividad física, ingesta dietética reducida, etc.).

Como otro ejemplo, la pantalla de la carcasa puede incluir una o más luces indicadoras (por ejemplo, LED, OLED, láser, material electroluminiscente u otra fuente de luz adecuada, guías de ondas, etc.) que pueden controlarse en uno o más modos de iluminación predeterminados para comunicar diferentes estados y/u otra información adecuada. Una luz indicadora puede ser controlada para iluminar con múltiples colores (por ejemplo, rojo, naranja, amarillo, verde, azul, y/o púrpura, etc.) o en un solo color. Por ejemplo, una luz indicadora puede incluir un LED multicolor. Como otro ejemplo, una luz indicadora puede incluir un material transparente o semitransparente (por ejemplo, acrílico) colocado sobre una o más fuentes de luz de diferentes colores (por ejemplo, LED) de tal manera que las fuentes de luz de diferentes colores pueden activarse selectivamente para iluminar la luz indicadora en un color seleccionado. La activación de las fuentes de luz puede producirse simultáneamente o en secuencia. Una luz indicadora puede tener cualquier forma adecuada (por ejemplo, elevada, enrasada, rebajada, etc. con respecto al cuerpo de la carcasa) y/o forma (por ejemplo, círculo u otro polígono, anillo, tira alargada, etc.). En algunas variantes, una luz indicadora puede tener un tamaño y/o forma de microagujero para presentar la misma intensidad de la luz que una fuente de luz más grande, pero con requisitos de energía significativamente menores, lo que puede ayudar a conservar la energía incorporada en el dispositivo de monitorización de analitos.

La luz o luces indicadoras de la pantalla pueden iluminarse de una o varias maneras diferentes para comunicar distintos tipos de información. Por ejemplo, una luz indicadora puede encenderse o apagarse selectivamente para comunicar información (por ejemplo, la iluminación "encendida" indica un estado, mientras que la iluminación "apagada" indica otro estado). Adicional o alternativamente, una luz indicadora puede iluminarse en un color o intensidad seleccionados para comunicar información (por ejemplo, la iluminación en un primer color o intensidad indica un primer estado, mientras que la iluminación en un segundo color o intensidad indica un segundo estado). Adicional o alternativamente, una luz indicadora puede iluminarse en un patrón temporal seleccionado para comunicar información (por ejemplo, la iluminación en un primer patrón temporal indica un primer estado, mientras que la iluminación en un segundo patrón temporal indica un segundo estado). Por ejemplo, una luz indicadora puede iluminarse selectivamente en uno de una pluralidad de patrones temporales predeterminados que difieren en frecuencia de iluminación (por ejemplo, iluminación repetida a una frecuencia rápida o lenta), regularidad (por ejemplo, iluminación periódica repetida frente a iluminación intermitente), duración del tiempo de iluminación "encendida", duración del tiempo de iluminación "apagada", velocidad de cambio en la intensidad de la iluminación, ciclo de trabajo (por ejemplo, relación entre el tiempo de iluminación "encendida" y el tiempo de iluminación "apagada"), y/o similares, donde cada patrón temporal predeterminado puede indicar un estado respectivo.

Adicional o alternativamente, en algunas variantes, una pantalla puede incluir múltiples luces indicadoras que pueden ser iluminadas colectivamente en uno o más modos o secuencias de iluminación predeterminados, de acuerdo con uno o más patrones espaciales y/o temporales predeterminados. Por ejemplo, en algunas variantes, algunas o todas las luces indicadoras dispuestas en una pantalla pueden iluminarse en sincronía o en secuencia para indicar un estado particular. En consecuencia, el subconjunto seleccionado de luces indicadoras (por ejemplo, la disposición espacial de las luces indicadoras que se iluminan) y/o la manera en que se iluminan (por ejemplo, orden de iluminación, velocidad de iluminación, etc.) pueden indicar un estado particular. Adicional o alternativamente, una pluralidad de luces indicadoras pueden iluminarse simultáneamente o en secuencia para aumentar la diversidad de la paleta de colores. Por ejemplo, en algunas variantes, los LED rojos, verdes y azules pueden iluminarse en rápida sucesión para crear la impresión de luz blanca a un usuario.

Además, debe entenderse que uno o más de los modos de iluminación descritos anteriormente pueden combinarse de cualquier manera adecuada (por ejemplo, combinación de diferentes colores, intensidad, brillo, luminosidad, contraste, tiempo, ubicación, etc.) para comunicar información. Adicional o alternativamente, un sensor de luz ambiental puede ser incorporado en el cuerpo del dispositivo para permitir el ajuste dinámico de los niveles de luz en el indicador de luz o luces, para compensar las condiciones de luz ambiental para ayudar a conservar la energía. El sensor de luz ambiental puede, en algunas variantes, utilizarse junto con un sensor cinético (por ejemplo, tal como se describe con más detalle a continuación) para determinar con más detalle los periodos adecuados para que el dispositivo de monitorización de analitos entre en un modo de ahorro de energía o en un estado de consumo reducido. Por ejemplo, la detección de oscuridad y ausencia de movimiento del dispositivo de monitorización de analitos puede indicar que el usuario del dispositivo de monitorización de analitos está dormido, lo que puede hacer que el dispositivo de monitorización de analitos entre en un modo de ahorro de energía o en un estado de consumo reducido.

La figura 31A ilustra una variante de ejemplo de un dispositivo de monitorización de analitos 3100 que incluye una interfaz de usuario 3120 con múltiples luces indicadoras (3122, 3124a-3124c). La luz indicadora 3120 puede, por ejemplo, iluminarse selectivamente para indicar un estado del dispositivo (por ejemplo, modo de funcionamiento, estado de error, estado de alimentación, estado de vida, etc.). Aunque la luz indicadora 3122 tiene la forma de un símbolo (por ejemplo, un logotipo), debe entenderse que en otras variantes, la luz indicadora 3122 puede tener cualquier forma adecuada (por ejemplo, texto, otra forma geométrica, etc.). Las luces indicadoras 3124a-3124c pueden iluminarse selectivamente para indicar un estado del usuario (por ejemplo, información representativa de la medición del analito). Aunque las luces indicadoras 3124a-3124c son elementos lineales que se extienden a través de la interfaz de usuario (por ejemplo, cordones a través de una pantalla circular), debe entenderse que en otras variantes, las luces indicadoras 3124a-3124c tienen otras formas adecuadas (por ejemplo, líneas onduladas, circulares, etc.). En algunas variaciones, puede disponerse en la carcasa una matriz unidimensional de luces indicadoras de cualquier forma adecuada (por ejemplo, dispuestas en una fila, una columna, un arco, etc.). Alternativamente, la carcasa puede incluir una matriz multidimensional de luces indicadoras de cualquier forma adecuada.

Además, en algunas variantes, una luz indicadora puede incluir un icono (por ejemplo, un símbolo) que puede ser indicativo de información sobre el analito (por ejemplo, una flecha hacia arriba para indicar una tendencia ascendente del nivel de medición del analito, una flecha hacia abajo para indicar una tendencia descendente del nivel de medición del analito), el estado del dispositivo de monitorización de analitos (por ejemplo, un signo de exclamación para indicar un estado de error del dispositivo) y/u otra información adecuada. Adicional o alternativamente, la iconografía en la luz o luces indicadoras puede ser utilizada para comunicar recomendaciones para el usuario, tales como recomendaciones de comportamiento. La iconografía puede, por ejemplo, tener la ventaja de comunicar recomendaciones a un usuario de una manera más universal o agnóstica al idioma (por ejemplo, sin la necesidad de traducciones de idiomas para adaptar el dispositivo a diferentes regiones geográficas o preferencias del usuario, etc.). Por ejemplo, tal como se muestra en la figura 31B, en algunas variantes, en el contexto de la monitorización de glucosa, una interfaz de usuario para un dispositivo de monitorización de analitos 3100' puede incluir un icono de persona corriendo 3126 para indicar una recomendación de que el usuario realice actividad física. Como otro ejemplo, un icono de comida 3128 puede indicar una recomendación de que el usuario consuma comida (o en combinación con un icono "X" 3130, para indicar una recomendación de que el usuario restrinja la comida). Como otro ejemplo, un icono de bebida 3132 puede indicar una recomendación para que el usuario consuma fluidos tal como agua (o en combinación con un icono "X" 3134, para indicar una recomendación para que el usuario restrinja el consumo de fluidos). Como otro ejemplo, un icono de estrella 3136 puede indicar un refuerzo positivo (por ejemplo, indicando el éxito en los niveles de medición de analitos que permanecen dentro de un intervalo normal u objetivo durante un periodo de tiempo predeterminado). Sin embargo, debe entenderse que las recomendaciones de comportamiento pueden variar en función de la indicación relativa al analito o analitos que se está monitorizando. Por ejemplo, en algunas variantes en las que el dispositivo de monitorización de analitos se utiliza adicional o alternativamente para monitorizar el cortisol, el aumento de los niveles de cortisol (y/o el aumento de los niveles de glucosa) puede correlacionarse con un aumento del estrés del usuario. En consecuencia, en algunas de estas variantes, el dispositivo de monitorización de analitos puede incluir un icono adecuado para indicar una recomendación al usuario para que reduzca la exposición a factores estresantes, medite, etc. para evitar que se produzcan efectos adversos para la salud debidos al estrés.

En las variantes mostradas en las figuras 31A y 31B, cada una de las luces indicadoras 3124a-3124c puede iluminarse exclusivamente para indicar una medición de analito diferente (por ejemplo, en el rango objetivo, por debajo del rango objetivo, significativamente por debajo del rango objetivo, por encima del rango objetivo, significativamente por encima

del rango objetivo, etc.). Además, las luces indicadoras 3124a-3124c pueden disponerse adyacentes entre sí, de manera que puedan iluminarse selectivamente en una secuencia progresiva para comunicar información sobre la tendencia de las mediciones de analitos (por ejemplo, secuencia progresiva de iluminación en una primera dirección que corresponde a un aumento de la cantidad medida de un analito, secuencia progresiva de iluminación en una segunda dirección que corresponde a una disminución de la cantidad medida de un analito, ritmo de progresión de la iluminación en la primera dirección o en la segunda dirección que corresponde a una velocidad de aumento o disminución de la cantidad medida de un analito, etc.). Un ejemplo de tal secuencia progresiva de iluminación se describe con más detalle más adelante con referencia a las figuras 33A a 33D. Aunque en las figuras 31A y 31B se muestra una luz indicadora del estado del dispositivo 3120 y tres luces indicadoras del estado del usuario 3124a-3124c, debe entenderse que en otras variantes, un dispositivo de monitorización de analitos puede incluir cualquier número adecuado de luces indicadoras, tal como una, dos, tres, cuatro, cinco o más luces indicadoras del estado del dispositivo, y una, dos, tres, cuatro, cinco o más luces indicadoras del estado del usuario. A continuación se describen más detalles sobre un ejemplo de funcionamiento de la interfaz de usuario 3120 para comunicar el estado del dispositivo y/o el estado del usuario (por ejemplo, con referencia a las figuras 32A a 32C, 33A a 33D, 34A a 34C y 35A a 35B).

Matriz de microagujas

Tal como se muestra en el esquema de la figura 5A, en algunas variantes, una matriz de microagujas 510 para su uso en la detección de uno o más analitos puede incluir una o más microagujas 510 que sobresalen desde una superficie de sustrato 502. La superficie de sustrato 502 puede ser, por ejemplo, generalmente plana y una o más microagujas 510 pueden sobresalir ortogonalmente desde la superficie plana. Generalmente, tal como se muestra en la figura 5B, una microaguja 510 puede incluir una porción de cuerpo 512 (por ejemplo, vástago) y una porción distal cónica 514 configurada para perforar la piel de un usuario. En algunas variantes, la porción distal cónica 514 puede terminar en un ápice distal aislado 516. La microaguja 510 puede incluir, además, un electrodo 520 en una superficie de la porción distal cónica. En algunas variantes, las mediciones basadas en electrodos pueden realizarse en la interfaz del electrodo y el fluido intersticial situado dentro del cuerpo (por ejemplo, en una superficie exterior de toda la microaguja). En algunas variantes, la microaguja 510 puede tener un núcleo sólido (por ejemplo, una porción de cuerpo sólido), aunque en algunas variantes la microaguja 510 puede incluir uno o más lúmenes, que pueden utilizarse para la administración de fármacos o el muestreo del fluido intersticial dérmico, por ejemplo. Otras variantes de la microaguja, tal como las que se describen a continuación, pueden incluir de forma similar un núcleo sólido o uno o más lúmenes.

La matriz de microagujas 500 puede estar formada, al menos parcialmente, por un sustrato semiconductor (por ejemplo, silicio) e incluir varias capas de material aplicadas y conformadas mediante diversas técnicas adecuadas de fabricación de sistemas microelectromecánicos (MEMS) (por ejemplo, técnicas de deposición y grabado), tal como se describe más adelante. La matriz de microagujas puede soldarse por reflujo a una placa de circuito, de forma similar a un circuito integrado típico. Además, en algunas variantes, la matriz de microagujas 500 puede incluir una configuración de tres electrodos que incluye un electrodo de trabajo (detección) con un recubrimiento de detección electroquímica (que incluye un elemento de biorreconocimiento tal como una enzima) que permite la detección de un analito diana, un electrodo de referencia y un contraelectrodo. En otras palabras, la matriz de microagujas 500 puede incluir al menos una microaguja 510 que incluye un electrodo de trabajo, al menos una microaguja 510 que incluye un electrodo de referencia, y al menos una microaguja 510 que incluye un contraelectrodo. Los detalles adicionales de estos tipos de electrodos se describen con más detalle a continuación.

En algunas variantes, la matriz de microagujas 500 puede incluir una pluralidad de microagujas que están aisladas de forma que el electrodo de cada microaguja de la pluralidad de microagujas sea direccionable individualmente y está aislado eléctricamente de todos los demás electrodos del conjunto de microagujas. La direccionabilidad individual resultante de la matriz de microagujas 500 puede permitir un mayor control sobre la función de cada electrodo, ya que cada electrodo puede sondearse por separado. Por ejemplo, la matriz de microagujas 500 puede utilizarse para proporcionar múltiples mediciones independientes de un analito diana determinado, lo que mejora la fiabilidad y precisión de detección del dispositivo. Además, en algunas variantes, los electrodos de múltiples microagujas pueden conectarse eléctricamente para producir niveles de señal aumentados. Como otro ejemplo, la misma matriz de microagujas 500 puede ser interrogada adicional o alternativamente para medir simultáneamente múltiples analitos para proporcionar una evaluación más completa del estado fisiológico. Por ejemplo, tal como se muestra en el esquema de la figura 6, una matriz de microagujas puede incluir una porción de microagujas para detectar un primer analito A, una segunda porción de microagujas para detectar un segundo analito B, y una tercera porción de microagujas para detectar un tercer analito C. Debe entenderse que la matriz de microagujas puede configurarse para detectar cualquier número adecuado de analitos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5 o más, etc.). Los analitos diana adecuados para su detección pueden incluir, por ejemplo, glucosa, cetonas, lactato y cortisol. Por ejemplo, en algunas variantes, las cetonas pueden detectarse de forma similar a la descrita en la solicitud de patente de los EE.UU. n.º 16/701,784. Así, la direccionabilidad eléctrica individual de la matriz de microagujas 500 proporciona un mayor control y flexibilidad sobre la función de detección del dispositivo de monitorización de analitos.

En algunas variantes de las microagujas (por ejemplo, microagujas con un electrodo de trabajo), el electrodo 520 puede estar situado proximalmente al ápice distal aislado 516 de la microaguja. En otras palabras, en algunas variantes el electrodo 520 no cubre el ápice de la microaguja. Más bien, el electrodo 520 puede estar desplazado del ápice o

5 punta de la microaguja. El hecho de que el electrodo 520 esté proximal o desplazado del ápice distal aislado 516 de la microaguja proporciona ventajosamente mediciones más precisas del sensor. Por ejemplo, esta disposición evita la concentración del campo eléctrico en el ápice de la microaguja 516 durante la fabricación, evitando así la electrodeposición no uniforme de la sustancia química de detección en la superficie del electrodo 520, lo que daría lugar a una detección defectuosa.

10 Como otro ejemplo, la colocación del electrodo 520 desplazado del ápice de la microaguja mejora aún más la precisión de la detección al reducir los artefactos de señal no deseados y/o las lecturas erróneas del sensor causadas por la tensión durante la inserción de la microaguja. El ápice distal de la microaguja es la primera región que penetra en la piel y, por lo tanto, experimenta la mayor tensión causada por los fenómenos de cizallamiento mecánico que acompañan al desgarro o corte de la piel. Si el electrodo 520 se colocara en el ápice o la punta de la microaguja, esta tensión mecánica podría deslaminar el recubrimiento de detección electroquímica de la superficie del electrodo cuando se inserta la microaguja, y/o hacer que una cantidad pequeña pero interferente de tejido se transporte a la porción de detección activa del electrodo. Por lo tanto, colocar el electrodo 520 suficientemente desplazado del ápice de la microaguja puede mejorar la precisión de la detección. Por ejemplo, en algunas variantes, un borde distal del electrodo 520 puede estar situado al menos a aproximadamente 10 μm (por ejemplo, entre aproximadamente 20 μm y aproximadamente 30 μm) del ápice distal o punta de la microaguja, medido a lo largo de un eje longitudinal de la microaguja.

20 La porción del cuerpo 512 de la microaguja 510 puede incluir, además, una vía eléctricamente conductora que se extiende entre el electrodo 520 y un electrodo posterior u otro contacto eléctrico (por ejemplo, dispuesto en la parte posterior del sustrato de la matriz de microagujas). El electrodo posterior puede estar soldado a una placa de circuito, permitiendo la comunicación eléctrica con el electrodo 520 a través de la vía conductora. Por ejemplo, durante el uso, la corriente de detección *in vivo* (dentro de la dermis) medida en un electrodo de trabajo es interrogada por el contacto eléctrico de la parte posterior, y la conexión eléctrica entre el contacto eléctrico de la parte posterior y el electrodo de trabajo es facilitada por la vía conductora. En algunas variantes, esta vía conductora puede ser facilitada por una vía metálica que atraviesa el interior de la porción del cuerpo de la microaguja (por ejemplo, el vástago) entre los extremos proximal y distal de la microaguja. Alternativamente, en algunas variantes, la vía conductora puede ser proporcionada por toda la porción del cuerpo formada de un material conductor (por ejemplo, silicio dopado). En algunas de estas variantes, el sustrato completo sobre el que se construye la matriz de microagujas 500 puede ser eléctricamente conductor, y cada microaguja 510 de la matriz de microagujas 500 puede estar eléctricamente aislada de las microagujas 510 adyacentes, tal como se describe a continuación. Por ejemplo, en algunas variantes, cada microaguja 510 de la matriz de microagujas 500 puede aislarse eléctricamente de las microagujas 510 adyacentes con una barrera aislante que incluye un material eléctricamente aislante (por ejemplo, un material dieléctrico tal como el dióxido de silicio) que rodea la vía conductora que se extiende entre el electrodo 520 y el contacto eléctrico posterior. Por ejemplo, la porción de cuerpo 512 puede incluir un material aislante que forma una vaina alrededor de la vía conductora, impidiendo así la comunicación eléctrica entre la vía conductora y el sustrato. Otras variantes de ejemplo de estructuras que permiten el aislamiento eléctrico entre las microagujas se describen con más detalle a continuación.

40 Este aislamiento eléctrico entre las microagujas de la matriz de microagujas permite que los sensores sean direccionables individualmente. Esta direccionabilidad individual permite ventajosamente la medición independiente y paralela entre los sensores, así como la reconfiguración dinámica de la asignación del sensor (por ejemplo, a diferentes analitos). En algunas variantes, los electrodos de la matriz de microagujas pueden configurarse para proporcionar mediciones redundantes de analitos, lo que supone una ventaja con respecto a los dispositivos convencionales de monitorización de analitos. Por ejemplo, la redundancia puede mejorar el rendimiento al mejorar la precisión (por ejemplo, promediando múltiples valores de medición de analitos para el mismo analito, lo que reduce el efecto de señales de sensor extremadamente altas o bajas en la determinación de los niveles de analitos) y/o mejorar la fiabilidad del dispositivo al reducir la probabilidad de un fallo total.

50 En algunas variantes, tal como se describe con más detalle a continuación con las diferentes variantes respectivas de la microaguja, la matriz de microagujas puede formarse, al menos en parte, con técnicas adecuadas de fabricación de semiconductores y/o MEMS y/o corte mecánico o corte en dados. Tales procesos pueden, por ejemplo, ser ventajosos para permitir la fabricación rentable y a gran escala de matrices de microagujas. Por ejemplo, en algunas variantes, la matriz de microagujas puede formarse, al menos en parte, mediante técnicas descritas en la solicitud de patente de los EE. UU. n.º 15/913,709.

Estructuras de microaguja

60 En el presente documento se describen múltiples variantes de ejemplo de estructuras de microaguja que incorporan una o más de las características de microagujas descritas anteriormente para una matriz de microagujas en un dispositivo de monitorización de analitos.

65 En algunas variantes, una microaguja puede tener una porción de cuerpo generalmente columnar y una porción distal cónica con un electrodo. Por ejemplo, las figuras 7A a 7C ilustran una variante de ejemplo de una microaguja 700 que se extiende desde un sustrato 702. La figura 7A es una vista lateral, en sección transversal, de un esquema de la microaguja 700, mientras que la figura 7B es una vista en perspectiva de la microaguja 700 y la figura 7C es una vista

en perspectiva detallada de una porción distal de la microaguja 700. Tal como se muestra en las figuras 7B y 7C, la microaguja 700 puede incluir una porción de cuerpo columnar 712, una porción distal cónica 714 que termina en un ápice distal aislado 716, y un electrodo anular 720 que incluye un material conductor (por ejemplo, Pt, Ir, Au, Ti, Cr, Ni, etc.) y está dispuesto sobre la porción distal cónica 714. Tal como se muestra en la figura 7A, el electrodo anular 720 puede estar proximal al ápice distal 716 (o desplazado o separado de él). Por ejemplo, el electrodo 720 puede estar eléctricamente aislado del ápice distal 716 por una superficie aislante distal 715a que incluye un material aislante (por ejemplo, SiO₂). En algunas variantes, el electrodo 720 también puede estar eléctricamente aislado de la porción de cuerpo columnar 712 por una segunda superficie aislante distal 715b. El electrodo 720 puede estar en comunicación eléctrica con un núcleo conductor 740 (por ejemplo, una vía conductora) que pasa a lo largo de la porción de cuerpo 712 a un contacto eléctrico posterior 730 (por ejemplo, hecho de aleación de Ni/Au) u otra almohadilla eléctrica en o sobre el sustrato 702. Por ejemplo, la porción de cuerpo 712 puede incluir un material de núcleo conductor (por ejemplo, silicio altamente dopado). Tal como se muestra en la figura 7A, en algunas variantes, un foso aislante 713 que incluye un material aislante (por ejemplo, SiO₂) puede estar dispuesto alrededor (por ejemplo, alrededor del perímetro) de la porción de cuerpo 712 y extenderse al menos parcialmente a través del sustrato 702. En consecuencia, el foso aislante 713 puede, por ejemplo, ayudar a evitar el contacto eléctrico entre el núcleo conductor 740 y el sustrato circundante 702. El foso aislante 713 puede extenderse, además, sobre la superficie de la porción de cuerpo 712. Las superficies superior y/o inferior del sustrato 702 también pueden incluir una capa de aislamiento del sustrato 704 (por ejemplo, SiO₂). En consecuencia, el aislamiento proporcionado por el foso aislante 713 y/o el aislamiento del sustrato 704 puede contribuir, al menos en parte, al aislamiento eléctrico de la microaguja 700, lo que permite la direccionabilidad individual de la microaguja 700 dentro de una matriz de microagujas. Además, en algunas variantes el foso aislante 713 que se extiende sobre la superficie de la porción de cuerpo 712 puede servir para aumentar la resistencia mecánica de la estructura de la microaguja 700.

La microaguja 700 puede formarse, al menos en parte, mediante técnicas de fabricación de MEMS adecuadas, tal como el grabado por plasma, también denominado grabado en seco. Por ejemplo, en algunas variantes, el foso aislante 713 alrededor de la porción de cuerpo 712 de la microaguja puede hacerse formando primero una zanja en un sustrato de silicio mediante grabado iónico reactivo profundo (DRIE) desde la parte posterior del sustrato, y luego rellenando esa zanja con una estructura de tipo sándwich de SiO₂ / silicio policristalino (poli-Si) / SiO₂ mediante deposición química en fase vapor a baja presión (LPCVD) u otro proceso adecuado. En otras palabras, el foso aislante 713 puede pasivar la superficie de la porción de cuerpo 712 de la microaguja, y continuar como una característica enterrada en el sustrato 702 cerca de la porción proximal de la microaguja. Al incluir en gran medida compuestos de silicio, el foso aislante 713 puede proporcionar un buen relleno y adhesión a las paredes de silicio adyacentes (por ejemplo, del núcleo conductor 740, el sustrato 702, etc.). La estructura de tipo sándwich del foso aislante 713 puede ayudar, además, a proporcionar un excelente ajuste del coeficiente de expansión térmica (CTE) con el silicio adyacente, reduciendo así ventajosamente fallos, grietas y/u otras debilidades inducidas térmicamente en la estructura aislante 713.

La porción distal cónica puede formarse mediante un grabado en seco isotrópico desde la parte frontal del sustrato, y la porción del cuerpo 712 de la microaguja 700 puede formarse a partir de DRIE. El electrodo metálico frontal 720 puede ser depositado y modelado en la porción distal mediante litografía especializada (por ejemplo, evaporación por haz de electrones) que permite la deposición de metal en la región anular deseada para el electrodo 720 sin recubrir el ápice distal 716. Además, el contacto eléctrico posterior 730 de Ni/Au puede depositarse mediante técnicas adecuadas de fabricación de MEMS (por ejemplo, pulverización catódica).

La microaguja 700 puede tener cualquier dimensión adecuada. A título ilustrativo, la microaguja 700 puede, en algunas variantes, tener una altura de entre aproximadamente 300 μm y aproximadamente 500 μm. En algunas variantes, la porción distal cónica 714 puede tener un ángulo de punta de entre aproximadamente 60 grados y aproximadamente 80 grados, y un diámetro de ápice de entre aproximadamente 1 μm y aproximadamente 15 μm. En algunas variantes, el área superficial del electrodo anular 720 puede incluir entre aproximadamente 9.000 μm² y aproximadamente 11.000 μm², o aproximadamente 10.000 μm². La figura 8 ilustra diversas dimensiones de una variante de ejemplo de una microaguja columnar con una porción distal cónica y un electrodo anular, similar a la microaguja 700 descrita anteriormente.

La figura 9 ilustra otra variante de ejemplo de una microaguja 900 que tiene una porción de cuerpo generalmente columnar. La microaguja 900 puede ser similar a la microaguja 700 tal como se ha descrito anteriormente, excepto tal como se describe a continuación. Por ejemplo, al igual que la microaguja 700, la microaguja 900 puede incluir una porción de cuerpo columnar 912, y una porción distal cónica 914 que termina en un ápice distal aislado 916. La microaguja 900 puede incluir, además, un electrodo anular 920 que incluye un material conductor y está dispuesto en la porción distal cónica 914 en una ubicación proximal al ápice distal 916 (o desplazada o separada del mismo). Otros elementos de la microaguja 900 tienen una numeración similar a la de los elementos correspondientes de la microaguja 700.

Sin embargo, en comparación con la microaguja 700, la microaguja 900 puede tener una punta más afilada en el ápice distal 916 y una foso aislante modificado 913. Por ejemplo, el ápice distal 916 puede tener un ángulo de punta más afilado, tal como entre aproximadamente 25 grados y aproximadamente 45 grados, y un radio de ápice de menos de aproximadamente 100 nm, lo que proporciona un perfil de microaguja más afilado que puede penetrar en la piel con

mayor facilidad, menor velocidad, menor energía y/o menor trauma. Además, en contraste con el foso aislante 713 (que se extiende a través del sustrato 702 y a lo largo de la altura de la porción del cuerpo de la microaguja 712, tal como se muestra en la figura 7A), el foso aislante modificado 913 puede extenderse sólo a través del sustrato 902 de tal manera que la estructura de tipo sándwich que llena el foso (por ejemplo, creada por DRIE tal como se describió anteriormente) forma sólo la característica enterrada en el sustrato. Aunque la pared lateral de la microaguja 900 se muestra en la figura 9 como extendiéndose generalmente ortogonal a la superficie del sustrato, debe entenderse que debido a que el foso aislante modificado 913 no necesita extenderse a toda la altura de la porción del cuerpo de la microaguja 712, en algunas variantes la pared lateral de la microaguja 900 puede estar en ángulo en ángulos no ortogonales en relación con el sustrato (por ejemplo, la pared lateral puede tener una ligera conicidad positiva de entre aproximadamente 1 grado y aproximadamente 10 grados, o entre aproximadamente 5 grados y aproximadamente 10 grados).

En algunas variantes, el resto de la superficie 900 de la microaguja (aparte del electrodo anular 920) puede incluir un material aislante que se extiende desde el aislamiento 904 del sustrato. Por ejemplo, una capa de un material aislante (por ejemplo, SiO₂) puede extenderse desde una superficie frontal del sustrato 902 para proporcionar un aislamiento de la porción del cuerpo 918, y puede extenderse, además, hacia arriba sobre un borde proximal del electrodo 920 tal como se muestra en la figura 9. Otra región de material aislante puede cubrir de forma similar un borde distal del electrodo 920 y aislar el ápice distal 916. Dicha región de material aislante y/o foso aislante modificado 913 puede ayudar a prevenir el contacto eléctrico entre el núcleo conductor 940 y el sustrato circundante 902. En consecuencia, al igual que la microaguja 700, la microaguja 900 puede mantener el aislamiento eléctrico para la direccionabilidad individual dentro de una matriz de microagujas. En algunas variantes, el proceso para formar la microaguja 900 puede dar lugar a un mayor rendimiento y/o proporcionar un menor coste de producción en comparación con el proceso para formar la microaguja 700.

La microaguja 900 puede tener cualquier dimensión adecuada. A modo de ilustración, la microaguja 900 puede, en algunas variantes, incluir una altura de entre aproximadamente 400 µm y aproximadamente 600 µm, o aproximadamente 500 µm. En algunas variantes, la porción distal cónica 914 puede tener un ángulo de punta de entre aproximadamente 25 grados y aproximadamente 45 grados, con un radio de punta de menos de aproximadamente 100 nm. Además, la microaguja puede tener un diámetro del vástago de entre aproximadamente 160 µm y aproximadamente 200 µm. La figura 10 ilustra diversas dimensiones adicionales de una variante de ejemplo de una microaguja columnar con una porción distal cónica y un electrodo anular, similar a la microaguja 900 descrita anteriormente.

Las figuras 27A a 27F ilustran otra variante de ejemplo de una microaguja 2700 que tiene una porción de cuerpo generalmente columnar. La microaguja 2700 puede ser similar a la microaguja 700 tal como se ha descrito anteriormente, excepto tal como se describe a continuación. Por ejemplo, tal como se muestra en la figura 27B, al igual que la microaguja 700, la microaguja 2700 puede incluir una porción de cuerpo columnar 2712, y una porción distal cónica dispuesta sobre un cilindro 2713 y que termina en un ápice distal aislado 2716. El cilindro 2713 puede estar aislado y tener un diámetro menor que la porción de cuerpo columnar 2712. La microaguja 2700 puede incluir, además, un electrodo anular 2720 que incluye un material conductor y está dispuesto en la porción distal cónica en una ubicación proximal al ápice distal 2716 (o desplazada o separada del mismo). Otros elementos de la microaguja 2700 que se muestran en las figuras 27A a 27F tienen una numeración similar a los elementos correspondientes de la microaguja 700.

Sin embargo, el electrodo 2720 de la microaguja 2700 puede incluir una zanja de contacto de la punta 2722. Esta zanja de contacto puede estar configurada para ayudar a establecer un contacto óhmico entre el electrodo 2720 y el núcleo conductor subyacente 2740 de la microaguja. En algunas variantes, la forma de la zanja de contacto de la punta 2722 puede incluir un rebaje anular formado en la superficie del núcleo conductor 2740 (por ejemplo, en la porción de cuerpo de la microaguja, o de otro modo en contacto con una vía conductora en la porción de cuerpo) de tal manera que cuando el material del electrodo 2720 se deposita sobre el núcleo conductor 2740, el electrodo 2720 con la zanja de contacto de la punta 2722 puede tener un perfil escalonado cuando se ve desde el lado. La zanja de contacto de la punta 2722 puede ayudar ventajosamente a proporcionar un margen de error para asegurar el contacto entre el electrodo 2720 y el núcleo conductor subyacente 2740. Cualquiera de las otras variantes de microaguja descritas en el presente documento también puede tener una zanja de contacto de la punta similar para ayudar a asegurar el contacto entre el electrodo (que puede ser, por ejemplo, un electrodo de trabajo, un electrodo de referencia, un contraelectrodo, etc.) con una vía conductora dentro de la microaguja.

Las figuras 28A y 28B ilustran diversas dimensiones adicionales de una variante de ejemplo de una microaguja columnar con una porción distal cónica y un electrodo anular, similar a la microaguja 2700 descrita anteriormente. Por ejemplo, la variante de la microaguja mostrada en las figuras 28A y 28B puede tener una porción distal cónica que generalmente tiene un ángulo de conicidad de aproximadamente 80 grados (o entre aproximadamente 78 grados y aproximadamente 82 grados, o entre aproximadamente 75 grados y aproximadamente 85 grados), y un diámetro de cono de aproximadamente 140 µm (o entre aproximadamente 133 µm y aproximadamente 147 µm, o entre aproximadamente 130 µm y aproximadamente 150 µm). El cono de la porción distal cónica puede estar dispuesto sobre un cilindro de manera que la altura total combinada del cono y el cilindro sea de aproximadamente 110 µm (o de entre aproximadamente 99 µm y aproximadamente 116 µm, o de entre aproximadamente 95 µm y

aproximadamente 120 μm). El electrodo anular de la porción distal cónica puede tener un diámetro exterior o de base de aproximadamente 106 μm (o entre aproximadamente 95 μm y aproximadamente 117 μm , o entre aproximadamente 90 μm y aproximadamente 120 μm), y un diámetro interior de aproximadamente 33,2 μm (o entre aproximadamente 30 μm y aproximadamente 36 μm , o entre aproximadamente 25 μm y aproximadamente 40 μm). La longitud del electrodo anular, medida a lo largo de la pendiente de la porción distal cónica, puede ser de aproximadamente 57 μm (o entre aproximadamente 55 μm y aproximadamente 65 μm), y el área superficial total del electrodo puede ser de aproximadamente 12.700 μm^2 (o entre aproximadamente 12.500 μm^2 y aproximadamente 12.900 μm^2 , o entre aproximadamente 12.000 μm^2 y aproximadamente 13.000 μm^2). Tal como se muestra en la figura 28B, el electrodo puede tener, además, una zanja de contacto de la punta que se extiende alrededor de una región central del cono de la porción distal cónica, donde el contacto puede tener una anchura de aproximadamente 11 μm (o entre aproximadamente 5 μm y aproximadamente 50 μm , entre aproximadamente 10 μm y aproximadamente 12 μm , o entre aproximadamente 8 μm y aproximadamente 14 μm) medida a lo largo de la pendiente de la porción distal cónica, y una profundidad de zanja de aproximadamente 1,5 μm (o entre aproximadamente 0,1 μm y aproximadamente 5 μm , o entre aproximadamente 0,5 μm y aproximadamente 1,5 μm , o entre aproximadamente 1,4 μm y aproximadamente 1,6 μm , o entre aproximadamente 1 μm y aproximadamente 2 μm). La microaguja tiene un ápice distal aislado con un diámetro de aproximadamente 5,5 μm (o entre aproximadamente 5,3 μm y aproximadamente 5,8 μm , o entre aproximadamente 5 μm y aproximadamente 6 μm).

En algunas variantes, una microaguja puede tener una porción de cuerpo generalmente piramidal y una porción distal cónica con un electrodo. Por ejemplo, la figura 11A ilustra una variante de ejemplo de una microaguja 1100 que tiene una porción de cuerpo generalmente piramidal 1112 y una porción distal cónica 1114 que se extiende desde la porción de cuerpo 1112. La microaguja 1100 también puede incluir un electrodo anular 1120 dispuesto en la porción distal cónica 1114 y proximal a un ápice distal aislado 1116. El electrodo 1120 puede estar acoplado conductivamente a través de una vía conductora a través del núcleo conductor 1140 de la microaguja a un contacto eléctrico posterior 1130. Al igual que la microaguja 900 descrita anteriormente con respecto a la figura 9, la microaguja 1100 puede incluir un foso aislante 1113 que está dispuesto alrededor de la base de la porción de cuerpo 1112 y se extiende a través del sustrato 1102 para proporcionar aislamiento eléctrico alrededor de la microaguja 1100 (por ejemplo, para direccionabilidad individual) y ayudar a impedir el contacto eléctrico entre el núcleo conductor 1140 y el sustrato circundante 1102. Sin embargo, en contraste con el foso aislante 913 mostrado en la figura 9, el foso aislante 1113 puede estar desplazado de la base de la microaguja 1100. El foso puede, por ejemplo, estar desplazado entre aproximadamente 10 μm y aproximadamente 400 μm , entre aproximadamente 10 μm y aproximadamente 300 μm , entre aproximadamente 10 μm y aproximadamente 200 μm , o entre aproximadamente 10 μm y aproximadamente 100 μm desde donde la base de la microaguja 1100 se encuentra con el sustrato 1102 al que está unida. En algunas variantes, el foso aislante puede incluir un material de relleno que incluye parileno, Si_3N_4 y SiO_2 , que puede proporcionar una baja tensión térmica y un material aislante que es resistente a los productos químicos y al agua. El aislamiento adicional de la porción de cuerpo 1118 puede extenderse desde una superficie frontal del sustrato 1102 hasta el borde proximal del electrodo 1120. Otra región de material aislante puede extenderse desde el borde distal del electrodo 1120 y aislar el ápice distal 1116.

Tal como se muestra en la figura 11B, en algunas variantes una microaguja 1100 que tiene una porción de cuerpo piramidal 1112 puede incluir una base poligonal, aunque la base puede tener cualquier forma adecuada (por ejemplo, circular). La porción de cuerpo piramidal 1112 puede incluir una pluralidad de facetas planas que se extienden cada una desde una respectiva de la base poligonal de la microaguja. En algunas variantes, las facetas planas pueden incluir facetas planas <311> grabadas anisotrópicamente para aumentar la resistencia mecánica (por ejemplo, resistencia a la compresión y resistencia al cizallamiento) de la microaguja 1110 y/o aumentar el área superficial del electrodo en relación con un cono circular con una superficie facetada no plana. Por ejemplo, la microaguja 1110 puede tener una base octogonal con facetas planas <311> grabadas anisotrópicamente que aumentan la resistencia mecánica y aumentan la superficie de metalización de la microaguja 1110 para la superficie del electrodo.

La microaguja 1100 puede formarse, al menos en parte, mediante técnicas adecuadas de fabricación de MEMS. Por ejemplo, la estructura piramidal de la microaguja puede formarse mediante un grabado húmedo anisotrópico temporizado de un sustrato de oblea de silicio. Para formar la superficie anular del electrodo, puede llevarse a cabo la deposición de metal en la porción distal cónica de la microaguja, por ejemplo utilizando técnicas litográficas especializadas como las descritas anteriormente con respecto al electrodo 720, sin recubrir el ápice distal 1116. Sin embargo, en comparación con el proceso descrito anteriormente para formar la microaguja 700, gran parte del proceso para formar la microaguja 1100 no implica costosas técnicas de RIE, lo que puede reducir sustancialmente los costes de fabricación. Además, en algunas variantes, en lugar de utilizar procesos de grabado en seco como se ha descrito anteriormente con respecto a la microaguja 700, un proceso de formación de la microaguja 1100 puede incluir corte en dados mecánico, micromecanizado a granel u otras técnicas de corte para dar forma a la microaguja 1100 para que tenga un cuerpo piramidal. Además, dichas técnicas pueden realizarse a gran escala, para formar, por ejemplo, múltiples microagujas 1110 dispuestas en una matriz tal como se muestra en la figura 11C.

La microaguja 1100 puede tener cualquier dimensión adecuada. A modo de ilustración, la microaguja 1100 puede, en algunas variantes, incluir una altura de entre aproximadamente 400 μm y aproximadamente 600 μm , o aproximadamente 500 μm . En algunas variantes, la porción distal cónica 714 puede tener un ángulo de punta de entre aproximadamente 30 grados y aproximadamente 50 grados, o aproximadamente 40 grados, lo que puede proporcionar

un buen equilibrio entre la agudeza del filo para la penetración en la piel y la procesabilidad litográfica en la superficie inclinada sobre la que se va a disponer el electrodo 1120.

La figura 12 ilustra varias dimensiones de una variante de ejemplo de una microaguja piramidal con una porción distal cónica que tiene facetas planas y un electrodo dispuesto en al menos una parte de las facetas planas. Mientras que en algunas variantes el electrodo puede ser anular o de tipo anular en el sentido de que todas las facetas planas de la microaguja piramidal pueden incluir una superficie de metalización para el electrodo, debe entenderse que, alternativamente, en algunas variantes sólo una parte de las facetas planas de la microaguja piramidal puede incluir una superficie de metalización (por ejemplo, una, dos, tres, cuatro, cinco, seis o siete facetas planas de una microaguja piramidal que tiene una base octogonal y ocho facetas planas que se extienden distalmente desde la base octogonal).

En algunas variantes, una microaguja piramidal puede ser similar a la descrita anteriormente con respecto a la figura 11A, excepto por que la microaguja puede tener una forma asimétrica tal como se muestra en las figuras 13A y 13B. Por ejemplo, en algunas variantes tal como se muestra en la figura 13A, una microaguja 1300 puede tener una base no circular o poligonal (por ejemplo, cuadrada, octogonal), pero puede estrecharse de una manera radialmente asimétrica. Por ejemplo, la microaguja 1300 puede incluir al menos una superficie de corte 1350 (por ejemplo, una superficie plana) que está desplazada desde el ápice distal 1316 de la microaguja (es decir, que no se extiende a través de un eje z central definido como el que pasa desde la base de la microaguja 1300 hasta el ápice distal 1316). El ápice distal aislado 1316 puede mantenerse intacto para no comprometer el área superficial para la metalización del electrodo. En algunas variantes, la superficie de corte 1350 puede tener un ángulo no ortogonal con respecto a la base de la microaguja (y/o la superficie del sustrato 1302), tal como se muestra en la figura 13A. Por ejemplo, en algunas variantes, la superficie de corte puede configurarse para producir una punta distal asimétrica afilada en el ápice distal 1316 que es inferior a aproximadamente 50 grados, inferior a 40 grados, inferior a aproximadamente 30 grados o inferior a aproximadamente 20 grados. Alternativamente, en algunas variantes la superficie de corte 1350 puede tener un ángulo normal u ortogonal a la base de la microaguja (y/o la superficie del sustrato 1302).

Adicional o alternativamente, tal como se muestra en la figura 13A, una variante de ejemplo de una microaguja asimétrica 1300 puede tener una base poligonal (por ejemplo, octogonal), pero incluir varias superficies inclinadas que se estrechan en diferentes ángulos. Tal como se muestra en la figura 13A, una porción de cuerpo 1316 de la microaguja 1300 puede tener un primer ángulo de conicidad (A) y un segundo ángulo de conicidad (B) medidos en relación con una base de la porción de cuerpo (y/o la superficie del sustrato 1302). El segundo ángulo de conicidad (B) puede ser mayor que el primer ángulo de conicidad (A) de manera que la microaguja tiene una punta penetrante más afilada que se extiende desde una base estable y mecánicamente fuerte. Por ejemplo, en algunas variantes, el primer ángulo de conicidad (A) puede estar comprendido entre aproximadamente 10 grados y aproximadamente 30 grados, entre aproximadamente 15 grados y aproximadamente 25 grados, o aproximadamente 20 grados. Además, en algunas variantes, el segundo ángulo de conicidad (B) puede estar comprendido entre aproximadamente 60 grados y aproximadamente 80 grados, entre aproximadamente 65 grados y aproximadamente 75 grados, o aproximadamente 70 grados.

Las figuras 13C a 13E muestran una serie de pasos en una variante de ejemplo de formación de una microaguja piramidal con una superficie de corte asimétrica. Tal como se muestra en la figura 13C, puede formarse una microaguja piramidal simétrica con dos ángulos de conicidad mediante un proceso de grabado húmedo anisotrópico. Los dos ángulos de conicidad de la microaguja pueden incluir, por ejemplo, un primer ángulo de conicidad de aproximadamente 20 grados situado cerca de la base de la microaguja, y un segundo ángulo de conicidad de aproximadamente 70 grados situado distalmente al primer ángulo de conicidad, formando así superficies progresivamente inclinadas (por ejemplo, a lo largo de facetas planas de la microaguja piramidal). Tal como se muestra en la figura 13D, se puede aplicar una cuchilla para corte en dados en un ángulo desplazado desde el ápice distal de la microaguja, para formar una superficie de corte similar a la superficie de corte 1350 descrita anteriormente. La superficie de corte puede dejar un diámetro reducido en la base de la microaguja (por ejemplo, entre aproximadamente 150 μm y aproximadamente 190 μm , o aproximadamente 170 μm) a fin de reducir el traumatismo tisular. Tal como se muestra en la figura 13E, la microaguja resultante (con su superficie de corte desplazada) es asimétrica pero tiene un ápice distal intacto y afilado.

Al igual que la microaguja piramidal 1100 descrita anteriormente con respecto a la figura 11A, la microaguja 1300 puede obtener su resistencia mecánica, al menos en parte, de los planos <311> grabados anisotrópicamente y de la forma piramidal. Sin embargo, una microaguja piramidal asimétrica con una superficie de corte asimétrica puede ser ventajosa en el sentido de que puede reducir las fuerzas de cizallamiento longitudinales en comparación con una microaguja simétrica que tiene dimensiones similares pero carece del corte asimétrico. Además, con dicha superficie de corte asimétrica puede conseguirse una punta distal de la microaguja más afilada (por ejemplo, con un ángulo más agudo). Aunque la superficie de corte 1350 se muestra en la figura 13A como posicionada en un ángulo no ortogonal con respecto a la base de la microaguja, alternativamente, como se ha descrito anteriormente, en algunas variantes, la superficie de corte 1350 puede ser generalmente ortogonal o normal a la base de la microaguja (y/o la superficie del sustrato 1302), lo que puede reducir aún más las fuerzas de cizallamiento longitudinales en la microaguja.

En algunas variantes, una microaguja puede ser similar a las descritas anteriormente, excepto por que la microaguja puede incluir una porción de cuerpo columnar y una porción distal piramidal. Por ejemplo, tal como se muestra en la figura 14A, una microaguja columnar-piramidal 1400 puede incluir una porción de cuerpo columnar 1412 que puede

extenderse desde una base poligonal (por ejemplo, octogonal) a partir de un sustrato no conductor de electricidad 1402 tal como silicio intrínseco (no dopado). Además, la microaguja columnar-piramidal 1400 puede incluir una porción distal cónica 1414 que tiene una forma piramidal con una pluralidad de facetas planas. Por ejemplo, la microaguja columnar-piramidal 1400 puede incluir una porción distal cónica 1414 que tiene una forma piramidal con ocho facetas que se extienden desde la porción de cuerpo columnar octogonal 1412. Sin embargo, la forma piramidal puede tener cualquier número adecuado de facetas planas (por ejemplo, una, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, nueve o más). Un electrodo anular 1420 puede estar formado en todas las facetas planas de la porción distal piramidal 1414, o sólo en una porción de las facetas planas (por ejemplo, en una, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete facetas) puede incluir una superficie de metalización para el electrodo. De forma similar a lo descrito anteriormente, la porción de cuerpo columnar 1412 puede incluir un núcleo conductor que incluya un material conductor de la electricidad que sirva como una vía conductora para las señales hacia y desde el electrodo 142. La porción de cuerpo columnar 1412 puede incluir, además, un material aislante 1418 que puede extenderse a lo largo de la porción de cuerpo 1412 y hasta (o solapando ligeramente) un borde proximal del electrodo 1420. El ápice distal 1416 puede o no estar cubierto por un material aislante similar.

En algunas variantes, la porción distal cónica 1414 puede ser similar a la descrita anteriormente con respecto a las figuras 11A a 11C, 12 y/o 13A a 13E. Por ejemplo, la porción distal cónica 1414 puede formarse utilizando técnicas de grabado húmedo anisotrópico. El electrodo 1420 puede formarse en la porción distal cónica 1414 mediante litografía, electrodeposición u otra técnica adecuada. A continuación, la porción distal cónica 1414 puede protegerse con un material resistente al grabado, mientras que la porción de cuerpo 1412 se forma a partir del sustrato mediante grabado en seco (por ejemplo, DRIE) u otro(s) proceso(s) adecuado(s).

La combinación de aspectos columnar y piramidal de la microaguja 1400 presenta una serie de ventajas. De forma similar a lo descrito anteriormente, la porción distal cónica 1414 y el ápice 1416 tienen una alta resistencia mecánica debido a los planos <311> grabados en húmedo y a la forma piramidal. Además, debido a que el sustrato está formado a partir de un material no conductor, puede no ser necesario un "foso" aislante como el descrito anteriormente para aislar eléctricamente la microaguja, simplificando y reduciendo así el coste de fabricación. La ausencia de foso aislante también permite la continuidad del material en el sustrato, lo que puede mejorar la integridad mecánica de la estructura general de la matriz de microagujas.

Aunque la microaguja columnar-piramidal 1400 se describe anteriormente como incluyendo un sustrato no conductor, debe entenderse que, alternativamente, en algunas variantes, una microaguja columnar-piramidal puede incluir un núcleo conductor que se extiende desde un sustrato conductor (por ejemplo, silicio dopado). Por ejemplo, en algunas variantes, la porción de cuerpo columnar 1412 puede ser similar a la descrita anteriormente con respecto a las figuras 7A a 7C, y 8 a 10 (por ejemplo, puede incluir un foso aislante para aislar eléctricamente la microaguja, etc.).

En algunas variantes de matrices de microagujas que incluyen una o más microagujas 1400, pueden formarse vías conductoras en el sustrato no conductor para facilitar la comunicación con el electrodo o electrodos 1420. Por ejemplo, tal como se ha descrito anteriormente, la porción de cuerpo 1412 de cada microaguja puede incluir un núcleo conductor que incluye un material conductor. Dicho material conductor puede extenderse entre el electrodo 1420 y el sustrato 1402. Tal como se muestra en la figura 15D, la matriz de microagujas puede incluir uno o más conectores 1510 hechos de un material conductor (por ejemplo, oro, aluminio) que está cada uno a su vez acoplado a un contacto eléctrico posterior 1530 para la comunicación adicional del sensor. En algunas variantes, tal como se muestra en las figuras 15A a 15D, el uno o más conectores 1510 pueden extenderse lateralmente a lo largo de la superficie del sustrato y luego conectarse al contacto eléctrico posterior 1530 con una vía conductora 1520 dentro del sustrato.

Los detalles adicionales de las variantes de ejemplo de las configuraciones de matriz de microagujas se describen con más detalle a continuación.

Electrodos

Tal como se ha descrito anteriormente, cada microaguja de la matriz de microagujas puede incluir un electrodo. En algunas variantes, pueden incluirse múltiples tipos distintos de electrodos entre las microagujas de la matriz de microagujas. Por ejemplo, en algunas variantes, la matriz de microagujas puede funcionar como una célula electroquímica operable de forma electrolítica con tres tipos de electrodos. En otras palabras, la matriz de microagujas puede incluir al menos un electrodo de trabajo, al menos un contraelectrodo y al menos un electrodo de referencia. Por lo tanto, la matriz de microagujas puede incluir tres tipos de electrodos distintos, aunque uno o más de cada tipo de electrodo pueden formar un sistema completo (por ejemplo, el sistema podría incluir múltiples electrodos de trabajo distintos). Además, múltiples microagujas distintas pueden unirse eléctricamente para formar un tipo de electrodo efectivo (por ejemplo, un único electrodo de trabajo puede formarse a partir de dos o más microagujas conectadas con sitios de electrodos de trabajo). Cada uno de estos tipos de electrodos puede incluir una capa de metalización y puede incluir uno o más revestimientos o capas sobre la capa de metalización que ayudan a facilitar la función de ese electrodo.

Generalmente, el electrodo de trabajo es el electrodo en el que se produce la reacción de oxidación y/o reducción de interés para la detección de un analito de interés. El contraelectrodo sirve para suministrar (proporcionar) o agregar

(acumular) los electrones, por medio de una corriente eléctrica, necesarios para mantener la reacción electroquímica en el electrodo de trabajo. El electrodo de referencia sirve para proporcionar un potencial de referencia para el sistema; es decir, el potencial eléctrico al que está polarizado el electrodo de trabajo está referenciado al electrodo de referencia. Entre los electrodos de trabajo y de referencia se establece una relación de potencial fija, variable en el tiempo o, al menos, controlada y, dentro de unos límites prácticos, no se genera ni se recibe corriente en el electrodo de referencia. Además, para implementar un sistema de tres electrodos de este tipo, el dispositivo de monitorización de analitos puede incluir un potencióstato adecuado o un frente analógico electroquímico para mantener una relación de potencial fija entre los contingentes de electrodos de trabajo y de electrodos de referencia dentro del sistema electroquímico (a través de un mecanismo de retroalimentación electrónico), al tiempo que permite que el contraelectrodo oscile dinámicamente a los potenciales necesarios para mantener la reacción redox de interés.

Electrodo de trabajo

Tal como se ha descrito anteriormente, el electrodo de trabajo es el electrodo en el que se produce la reacción de oxidación y/o reducción de interés. En algunas variantes, la detección puede realizarse en la interfaz del electrodo de trabajo y el fluido intersticial situado dentro del cuerpo (por ejemplo, en una superficie exterior de la microaguja general). En algunas variantes, un electrodo de trabajo puede incluir un material de electrodo y una capa de biorreconocimiento en la que un elemento de biorreconocimiento (por ejemplo, enzima) se inmoviliza en el electrodo de trabajo para facilitar la cuantificación selectiva del analito. En algunas variantes, la capa de biorreconocimiento también puede funcionar como una capa de bloqueo de interferencias y puede ayudar a impedir que especies endógenas y/o exógenas se oxiden (o reduzcan) directamente en el electrodo.

Una corriente redox detectada en el electrodo de trabajo puede correlacionarse con una concentración detectada de un analito de interés. Esto se debe a que, suponiendo un sistema de difusión limitada en estado estacionario, la corriente redox detectada en el electrodo de trabajo sigue la siguiente relación de Cottrell:

$$i(t) = \frac{nFA\sqrt{DC}}{\sqrt{\pi t}}$$

donde n es el número estequiométrico de electrones que mitigan una reacción redox, F es la constante de Faraday, A es el área superficial del electrodo, D es el coeficiente de difusión del analito de interés, C es la concentración del analito de interés y t es la duración de tiempo durante la cual el sistema está polarizado con un potencial eléctrico. Por lo tanto, la corriente detectada en el electrodo de trabajo se escala linealmente con la concentración del analito.

Además, dado que la corriente detectada es una función directa del área superficial A del electrodo, el área superficial del electrodo puede aumentarse para mejorar la sensibilidad (por ejemplo, amperios por molar de analito) del sensor. Por ejemplo, se pueden agrupar varios electrodos de trabajo individuales en conjuntos de dos o más componentes para aumentar la superficie de detección efectiva total. Adicional o alternativamente, para obtener redundancia, múltiples electrodos de trabajo pueden ser operados como sensores en paralelo para obtener una pluralidad de medidas independientes de la concentración de un analito de interés. El electrodo de trabajo puede funcionar como ánodo (de forma que el analito se oxida en su superficie) o como cátodo (de forma que el analito se reduce en su superficie).

La figura 16A representa un esquema de un conjunto de capas a modo de ejemplo para un electrodo de trabajo 1610. Por ejemplo, tal como se ha descrito anteriormente, en algunas variantes, el electrodo de trabajo 1610 puede incluir un material de electrodo 1612 y una capa de biorreconocimiento que incluye un elemento de biorreconocimiento. El material de electrodo 1612 funciona para favorecer la detección electrocatalítica de un analito o del producto de la reacción del analito y el elemento de biorreconocimiento. El material de electrodo 1612 también proporciona contacto óhmico y dirige una señal eléctrica de la reacción electrocatalítica a los circuitos de procesamiento. En algunas variantes, el material de electrodo 1612 puede incluir platino tal como se muestra en la figura 16A. Sin embargo, el material de electrodo 1612 puede incluir alternativamente, por ejemplo, paladio, iridio, rodio, oro, rutenio, titanio, níquel, carbono, diamante dopado u otro material catalítico e inerte adecuado.

En algunas variantes, el material de electrodo 1612 puede estar recubierto con una capa electrocatalítica altamente porosa, tal como una capa de negro de platino 1613, que puede aumentar el área superficial del electrodo para mejorar la sensibilidad. Adicional o alternativamente, la capa de negro de platino 1613 puede permitir la oxidación o reducción electrocatalítica del producto de la reacción de biorreconocimiento facilitada por la capa de biorreconocimiento 1614. Sin embargo, en algunas variantes, la capa de negro de platino 1613 puede omitirse (tal como se muestra en las figuras 16D y 16G, por ejemplo). El electrodo puede permitir la oxidación o reducción electrocatalítica del producto de la reacción de biorreconocimiento si la capa de negro de platino 1613 no está presente.

La capa de biorreconocimiento 1614 puede disponerse sobre el material de electrodo 1612 (o la capa de negro de platino 1613 si está presente) y funciona para inmovilizar y estabilizar el elemento de biorreconocimiento que facilita la cuantificación selectiva del analito durante periodos de tiempo prolongados. En algunas variantes, el elemento de biorreconocimiento puede incluir una enzima, tal como una oxidasa. Como variante a modo de ejemplo para su uso

en un sistema de monitorización de glucosa, el elemento de biorreconocimiento puede incluir glucosa oxidasa, que convierte la glucosa, en presencia de oxígeno, en un producto electroactivo (es decir, peróxido de hidrógeno) que puede detectarse en la superficie del electrodo. En concreto, la ecuación rédox asociada a esta variante a modo de ejemplo es Glucosa + Oxígeno → Peróxido de hidrógeno + Gluconolactona (mediada por la glucosa oxidasa); Peróxido de hidrógeno → Agua + Oxígeno (mediada por la aplicación de un potencial oxidante en el electrodo de trabajo).

Sin embargo, en otras variantes, el elemento de biorreconocimiento puede comprender, adicional o alternativamente, otra enzima oxidasa u oxidorreductasa adecuada, tal como lactato oxidasa, alcohol oxidasa, beta-hidroxibutirato deshidrogenasa, tirosinasa, catalasa, ascorbato oxidasa, colesterol oxidasa, colina oxidasa, piruvato oxidasa, urato oxidasa, ureasa y/o xantina oxidasa.

En algunas variantes, el elemento de biorreconocimiento puede estar reticulado con una especie química carbonilo condensadora de amina que puede ayudar a estabilizar el elemento de biorreconocimiento dentro de la capa de biorreconocimiento 1614. Tal como se describe más adelante, en algunas variantes, la reticulación del elemento de biorreconocimiento puede dar lugar a que la matriz de microagujas sea compatible con la esterilización por óxido de etileno (OE), lo que permite la exposición de todo el dispositivo de monitorización de analitos (incluidos los elementos de detección y la electrónica) al mismo ciclo de esterilización, simplificando así el proceso de esterilización y reduciendo los costes de fabricación. Por ejemplo, el elemento de biorreconocimiento puede reticularse con glutaraldehído, formaldehído, glioxal, malonaldehído, succinaldehído y/u otras especies adecuadas. En algunas variantes, el elemento de biorreconocimiento puede reticularse con dicha especie química carbonilo condensadora de amina para formar agregados de elementos de biorreconocimiento reticulados. Los agregados de elementos de biorreconocimiento reticulados que tienen al menos un peso molecular umbral pueden entonces incrustarse en un polímero conductor. Al incrustar sólo los agregados que tienen un peso molecular umbral, cualesquiera enzimas no reticuladas pueden quedar excluidas y no incorporarse a la capa de biorreconocimiento. En consecuencia, sólo los agregados que tienen un peso molecular deseado pueden ser seleccionados para su uso en el polímero conductor, para ayudar a asegurar que sólo las entidades enzimáticas suficientemente estabilizadas y reticuladas se incluyan en la capa de biorreconocimiento, contribuyendo así a una capa de biorreconocimiento que es en general más adecuada para la esterilización OE sin pérdida en el rendimiento de detección. En algunas variantes, sólo los agregados reticulados que tienen un peso molecular que es al menos dos veces el de la glucosa oxidasa pueden estar incrustados en el polímero conductor.

En algunas variantes, el polímero conductor puede ser permselectivo para contribuir a la robustez de la capa de biorreconocimiento frente a las especies electroactivas andrógenas circulantes (por ejemplo, ácido ascórbico, vitamina C, etc.), cuyas fluctuaciones pueden afectar negativamente a la sensibilidad del sensor. Un polímero conductor permselectivo de este tipo en la capa de biorreconocimiento puede ser, además, más robusto frente a interferencias farmacológicas (por ejemplo, paracetamol) en el fluido intersticial que pueden afectar a la precisión del sensor. Los polímeros conductores pueden hacerse permselectivos, por ejemplo, eliminando el exceso de portadores de carga mediante un proceso de electropolimerización oxidativa o neutralizando estos portadores de carga con un dopante contraiónico, transformando así el polímero conductor en una forma no conductora. Estos polímeros conductores polimerizados oxidativamente presentan permselectividad y, por tanto, son capaces de rechazar iones de polaridad de carga similar a la del ion dopante (neta positiva o negativa) o por exclusión de tamaño debido a la forma densa y compacta de los polímeros conductores.

Además, en algunas variantes, el polímero conductor puede presentar propiedades de autosellado y/o autorreparación. Por ejemplo, el polímero conductor puede sufrir una electropolimerización oxidativa, durante la cual el polímero conductor puede perder su conductividad a medida que aumenta el grosor del polímero conductor depositado sobre el electrodo, hasta que la falta de conductividad suficiente hace que disminuya la deposición de polímero conductor adicional. En el caso de que el polímero conductor haya sucumbido a daños físicos menores (por ejemplo, durante el uso), la espina dorsal polimérica puede volver a ensamblarse para neutralizar la carga libre y reducir así la energía superficial global de la estructura molecular, lo que puede manifestarse como propiedades autosellantes y/o autorreparadoras.

En algunas variantes, el electrodo de trabajo puede incluir, además, una capa limitadora de difusión 1615 dispuesta sobre la capa de biorreconocimiento 1614. La capa limitadora de difusión 1615 puede servir para limitar el flujo del analito de interés con el fin de reducir la sensibilidad del sensor a las fluctuaciones endógenas de oxígeno. Por ejemplo, la capa limitadora de difusión 1615 puede atenuar la concentración del analito de interés para que se convierta en el reactivo limitante de una enzima aeróbica. Sin embargo, en alguna variante (por ejemplo, si el elemento de biorreconocimiento no es aeróbico), la capa limitadora de difusión 1615 puede omitirse.

El electrodo de trabajo puede incluir, además, en algunas variantes, una capa hidrófila 1616 que proporciona una interfaz biocompatible para, por ejemplo, reducir la respuesta de cuerpo extraño. Sin embargo, en algunas variantes, la capa hidrófila 1616 puede omitirse (por ejemplo, si la capa limitadora de difusión expresa fracciones hidrófilas para servir a este propósito), tal como se muestra en las figuras 16D y 16G, por ejemplo.

Contraelectrodo

Tal como se ha descrito anteriormente, el contraelectrodo es el electrodo que suministra o absorbe electrones (a través de una corriente eléctrica) necesarios para mantener la reacción electroquímica en el electrodo de trabajo. El número de componentes del contraelectrodo puede aumentarse en forma de una matriz de contraelectrodos para mejorar el área superficial, de modo que la capacidad de transporte de corriente del contraelectrodo no limite la reacción redox del electrodo de trabajo. Por lo tanto, puede ser deseable tener un exceso de área de contraelectrodo frente al área del electrodo de trabajo para evitar la limitación de la capacidad de transporte de corriente. Si el electrodo de trabajo funciona como ánodo, el contraelectrodo servirá como cátodo y viceversa. Del mismo modo, si se produce una reacción de oxidación en el electrodo de trabajo, se producirá una reacción de reducción en el contraelectrodo y viceversa. A diferencia de los electrodos de trabajo o de referencia, el contraelectrodo puede oscilar dinámicamente hasta los potenciales eléctricos necesarios para mantener la reacción redox de interés en el electrodo de trabajo.

Tal como se muestra en la figura 16B, un contraelectrodo 1620 puede incluir un material de electrodo 1622, similar al material de electrodo 1612. Por ejemplo, al igual que el material de electrodo 1612, el material de electrodo 1622 en el contraelectrodo 1620 puede incluir un metal noble tal como oro, platino, paladio, iridio, carbono, diamante dopado y/u otro material catalítico e inerte adecuado.

En algunas variantes, el contraelectrodo 1620 puede tener pocas o ninguna capa adicional sobre el material de electrodo 1632. Sin embargo, en algunas variantes, el contraelectrodo 1620 puede beneficiarse de un aumento del área superficial para aumentar la cantidad de corriente que puede soportar. Por ejemplo, el material del contraelectrodo 1632 puede ser texturizado o rugoso de otro modo, de tal manera que aumente el área superficial del material del electrodo 1632 para mejorar la capacidad de suministro o absorción de corriente. Adicionalmente o alternativamente, el contraelectrodo 1620 puede incluir una capa de negro de platino 1624, que puede aumentar la superficie del electrodo tal como se ha descrito anteriormente con respecto a algunas variantes del electrodo de trabajo. Sin embargo, en algunas variantes del contraelectrodo, la capa de negro de platino puede omitirse (por ejemplo, tal como se muestra en la figura 16E). En algunas variantes, el contraelectrodo puede incluir, además, una capa hidrófila que proporciona una interfaz biocompatible para, por ejemplo, reducir la respuesta de cuerpo extraño.

Adicional o alternativamente, en algunas variantes, tal como se muestra en la figura 16H, el contraelectrodo 1620 puede incluir una capa limitadora de difusión 1625 (por ejemplo, dispuesta sobre el electrodo). La capa limitadora de difusión 1625 puede, por ejemplo, ser similar a la capa limitadora de difusión 1615 descrita anteriormente con respecto a la figura 16A.

Electrodo de referencia

Tal como se ha descrito anteriormente, el electrodo de referencia funciona para proporcionar un potencial de referencia para el sistema; es decir, el potencial eléctrico al que está polarizado el electrodo de trabajo está referenciado al electrodo de referencia. Puede establecerse una relación de potencial fija o al menos controlada entre los electrodos de trabajo y de referencia y, dentro de límites prácticos, no se genera ni se recibe corriente en el electrodo de referencia.

Tal como se muestra en la figura 16C, un electrodo de referencia 1630 puede incluir un material de electrodo 1632, similar al material de electrodo 1612. En algunas variantes, como el material de electrodo 1612, el material de electrodo 1632 en el electrodo de referencia 1630 puede incluir una sal metálica u óxido metálico, que sirve como un redox estable acoplado con un potencial de electrodo bien conocido. Por ejemplo, la sal metálica puede incluir cloruro de plata-plata (Ag/AgCl) y el óxido metálico puede incluir óxido de iridio (IrOx / Ir₂O₃ / IrO₂). En otras variantes, las superficies metálicas nobles e inertes pueden funcionar como cuasielectrodos de referencia e incluir oro, platino, paladio, iridio, carbono, diamante dopado y/u otro material catalítico e inerte adecuado. Además, en algunas variantes, el electrodo de referencia 1630 puede ser texturizado o rugoso de otro modo, de tal manera que mejore la adhesión con las capas posteriores. Dichas capas posteriores sobre el material de electrodo 1632 pueden incluir una capa de negro de platino 1634. Sin embargo, en algunas variantes, la capa de negro de platino puede omitirse (por ejemplo, tal como se muestra en las figuras 16F y 16I).

El electrodo de referencia 1630 puede, en algunas variantes, incluir, además, una capa de par redox 1636, que contiene principalmente un par redox de estado sólido inmovilizado en la superficie con un potencial termodinámico estable. Por ejemplo, el electrodo de referencia puede funcionar a un potencial termodinámico estándar estable con respecto a un electrodo de hidrógeno estándar (SHE). La alta estabilidad del potencial del electrodo puede lograrse empleando un sistema redox con concentraciones constantes (por ejemplo, tamponadas o saturadas) de cada participante en la reacción redox. Por ejemplo, el electrodo de referencia puede incluir Ag/AgCl saturado (E = +0,197 V frente a SHE) o IrOx (E = +0,177 frente a SHE, pH = 7,00) en la capa de par redox 1636. Otros ejemplos de capas de par redox 1636 pueden incluir un polímero conductor adecuado con una molécula dopante como la descrita en la publicación de la patente de los EE. UU. n.º 2019/0309433. En algunas variantes, el electrodo de referencia puede usarse como una semicelda para construir una celda electroquímica completa.

Adicional o alternativamente, en algunas variantes tal como se muestra en la figura 16I, el electrodo de referencia 1630 puede incluir una capa limitadora de difusión 1635 (por ejemplo, dispuesta sobre el electrodo y/o la capa de par

rédox). La capa limitadora de difusión 1635 puede, por ejemplo, ser similar a la capa limitadora de difusión 1615 descrita anteriormente con respecto a la figura 16A.

Formación a modo de ejemplo de capas de electrodos

5 Pueden aplicarse varias capas de electrodo de trabajo, contraelectrodo y electrodo de referencia a la matriz de microagujas y/o funcionalizarse, etc., mediante procesos adecuados como los que se describen a continuación.

10 En un paso de preprocesamiento para la matriz de microagujas, la matriz de microagujas puede limpiarse con plasma en un entorno de plasma de gas inerte (por ejemplo, gas inerte generado por RF, tal como argón) para hacer que la superficie del material, incluido el material de electrodo (por ejemplo, material de electrodo 1612, 1622 y 1632 tal como se ha descrito anteriormente), sea más hidrófila y químicamente reactiva. Este preprocesamiento sirve no sólo para eliminar físicamente los restos orgánicos y los contaminantes, sino también para limpiar y preparar la superficie del electrodo para mejorar la adhesión de las películas depositadas posteriormente sobre su superficie.

Electrodo de trabajo

15 *Anodización:* Para configurar el electrodo de trabajo después de la etapa de preprocesamiento, el material del electrodo 1612 puede someterse a un tratamiento de anodización utilizando un enfoque de amperometría en el que el componente o componentes del electrodo asignados para la función de electrodo de trabajo se someten a un potencial anódico alto fijo (por ejemplo, entre +1,0 y +1,3 V frente al electrodo de referencia Ag/AgCl) durante un tiempo adecuado (por ejemplo, entre aproximadamente 30 s y aproximadamente 10 min) en una solución ácida de fuerza moderada (por ejemplo, de 0,1 a 3M de H₂SO₄). En este proceso, puede generarse una capa de óxido nativo delgada pero estable en la superficie del electrodo. Debido al bajo pH que se produce en la superficie del electrodo, también se puede eliminar cualquier rastro de contaminantes.

20 En una realización alternativa que utiliza un enfoque de coulombimetría, la anodización puede continuar hasta que haya pasado una cantidad específica de carga (medida en coulombios). El potencial anódico puede aplicarse tal como se ha descrito anteriormente; sin embargo, la duración podría variar hasta que haya pasado la cantidad de carga especificada.

25 *Activación:* Tras el proceso de anodización, los componentes del electrodo de trabajo pueden someterse a una forma de onda de potencial escaneada cíclicamente en un proceso de activación mediante voltamperometría cíclica. En el proceso de activación, que puede tener lugar en una solución ácida de fuerza moderada (por ejemplo, de 0,1 a 3M de H₂SO₄), el potencial aplicado puede variar en el tiempo en una función adecuada (por ejemplo, función de diente de sierra). Por ejemplo, el voltaje puede escanearse linealmente entre un valor catódico (por ejemplo, entre -0,3 y -0,2 V frente al electrodo de referencia Ag/AgCl) y un valor anódico (por ejemplo, entre +1,0 y +1,3 V frente al electrodo de referencia Ag/AgCl) en una función alterna (por ejemplo, de 15 a 50 segmentos de barrido lineal). La velocidad de barrido de esta forma de onda puede tomar un valor entre 1 y 1000 mV/s. Cabe señalar que un pico de corriente que surge durante el barrido anódico (barrido hacia el extremo positivo) corresponde a la oxidación de una especie química, mientras que el pico de corriente que surge durante el barrido catódico subsiguiente (barrido hacia el extremo negativo) corresponde a la reducción de dicha especie química.

35 *Funcionalización de la capa de biorreconocimiento:* Tras el proceso de activación, los componentes del electrodo de trabajo pueden funcionalizarse con la capa de biorreconocimiento 1614, tal como la descrita anteriormente. Suponiendo que el contingente de electrodos de trabajo de la matriz de microagujas se ha sometido a los pasos antes mencionados, el potencial aplicado puede ser variable en el tiempo en una función de diente de sierra. Por ejemplo, un voltaje puede escanearse linealmente entre un valor catódico (por ejemplo, entre 0,0 V frente al electrodo de referencia Ag/AgCl) y un valor anódico (por ejemplo, entre +1,0 V frente al electrodo de referencia Ag/AgCl) en una función alterna (por ejemplo, 10 segmentos de barrido lineal). En una variante de ejemplo, la velocidad de escaneo de esta forma de onda puede adoptar un valor comprendido entre aproximadamente 1 mV/s y aproximadamente 10 mV/s en una solución acuosa compuesta por un precursor monomérico del polímero conductor de atrapamiento y un elemento de biorreconocimiento reticulado (por ejemplo, una enzima, tal como la glucosa oxidasa). En este proceso, una película delgada (por ejemplo, entre aproximadamente 10 nm y aproximadamente 1000 nm) de capa de biorreconocimiento que comprende el polímero con un elemento de biorreconocimiento reticulado disperso puede generarse (por ejemplo, mediante electrodeposición o electropolimerización) sobre la superficie del electrodo de trabajo. En algunas variantes, el polímero conductor puede incluir uno o más de anilina, pirrol, acetileno, fenileno, fenileno vinileno, fenileno diamina, tiofeno, 3,4-etilendioxitiofeno y ácido aminofenilborónico. La capa de biorreconocimiento imparte una capacidad de detección selectiva hacia un analito de interés, tal como se ha descrito anteriormente.

40 En algunas variantes, la superficie del electrodo de trabajo puede hacerse rugosa electroquímicamente para mejorar la adhesión de la capa de biorreconocimiento a la superficie del material del electrodo 1612 (y/o a la capa de negro de Pt). El proceso de rugosificación puede implicar un tratamiento de catodización (por ejemplo, deposición catódica, un subconjunto de la amperometría) en el que el electrodo se somete a un potencial catódico fijo (por ejemplo, entre -0,4 y +0,2 V frente al electrodo de referencia Ag/AgCl) durante una cierta cantidad de tiempo (por ejemplo, de 5 s a 10

min) en una solución ácida que contiene el catión metálico deseado disuelto en ella (por ejemplo, de 0,01 a 100 mM de H_2PtCl_6). Alternativamente, el electrodo se somete a un potencial catódico fijo (por ejemplo, entre aproximadamente -0,4 y aproximadamente +0,2 V frente al electrodo de referencia Ag/AgCl) hasta que haya pasado una cierta cantidad de carga (por ejemplo, de 0,1 mC a 100 mC) en una solución ácida que contenga el catión metálico deseado disuelto en ella (por ejemplo, de 0,01 a 100 mM de H_2PtCl_6). En este proceso, puede generarse una capa delgada, pero altamente porosa, del metal en la superficie del electrodo, aumentando así drásticamente el área superficial del electrodo. Adicional o alternativamente, en algunas variantes como las descritas anteriormente, el metal de platino elemental puede depositarse sobre el electrodo para formar o depositar una capa de negro de platino 1613.

Funcionalización de la capa limitadora de difusión: Tras la funcionalización de la capa de biorreconocimiento, el contingente de electrodos de trabajo puede, en algunas variantes, funcionalizarse con la capa limitadora de difusión. Suponiendo que el contingente de electrodos de trabajo de la matriz de microagujas se ha sometido a los pasos antes mencionados, se pueden emplear uno o más de los siguientes procedimientos para aplicar la capa limitadora de difusión, que puede ser una película delgada de grosor entre aproximadamente 100 nm a aproximadamente 10.000 nm.

En algunas variantes, puede aplicarse una capa limitadora de difusión mediante un procedimiento de recubrimiento por pulverización en el que se aplica una formulación polimérica en aerosol (dispersa en agua o en un disolvente) al dispositivo de matriz de microagujas con un patrón de pulverización y una duración específicos en un entorno controlado. De este modo se crea una película delgada con el grosor y la porosidad deseados para restringir la difusión de un analito de interés a la capa de biorreconocimiento.

En algunas variantes, puede aplicarse una capa limitadora de difusión mediante un procedimiento de polimerización inducida por plasma en el que una fuente de plasma genera una descarga de gas que proporciona energía para activar una reacción de reticulación dentro de un precursor monomérico gaseoso, aerosolizado o líquido (por ejemplo, vinilpiridina). Esto convierte el precursor monomérico en un recubrimiento polimérico que puede depositarse sobre la matriz de microagujas hasta un grosor específico, creando así una película delgada con el grosor y la porosidad deseados necesarios para restringir la difusión de un analito de interés a la capa de biorreconocimiento 1614.

Además, en algunas variantes, puede aplicarse una capa limitadora de difusión mediante deposición electroforética o dielectroforética, tal como las técnicas de ejemplo descritas en la Patente de los EE.UU. n.º 10,092,207.

Contraelectrodo

Anodización: En algunas variantes, el material del contraelectrodo puede someterse a un tratamiento de anodización utilizando un enfoque de amperometría en el que el componente o componentes del electrodo asignados para la función de contraelectrodo se someten a un alto potencial anódico fijo o a una cantidad adecuada de tiempo en una solución ácida de fuerza moderada. Los parámetros a modo de ejemplo y otros detalles del proceso de anodización del contraelectrodo pueden ser similares a los descritos anteriormente para el electrodo de trabajo. Del mismo modo, la anodización del contraelectrodo puede utilizar alternativamente un procedimiento de coulombimetría como el descrito anteriormente.

Activación: En algunas variantes, tras el proceso de anodización, los componentes del contraelectrodo pueden someterse a una forma de onda de potencial escaneada cíclicamente en un proceso de activación mediante voltamperometría cíclica. En algunas variantes, el proceso de activación puede ser similar al descrito anteriormente para el electrodo de trabajo.

Rugosificación: Además, en algunas variantes, la superficie del contraelectrodo puede ser rugosificada electroquímicamente para mejorar la capacidad de absorción o suministro de corriente de este contingente de electrodos. El proceso de rugosificación electroquímica puede ser similar al descrito anteriormente para el electrodo de trabajo. Adicional o alternativamente, en algunas variantes como las descritas anteriormente, puede depositarse metal de platino elemental sobre el electrodo para formar o depositar una capa de negro de platino 1623.

Electrodo de referencia

Anodización: Al igual que los electrodos de trabajo y contraelectrodo descritos anteriormente, el electrodo de referencia puede someterse a un tratamiento de anodización utilizando un enfoque de amperometría en el que el componente o componentes del electrodo asignados para la función de contraelectrodo se someten a un potencial anódico alto fijo o a una cantidad adecuada de tiempo en una solución ácida de fuerza moderada. Los parámetros a modo de ejemplo y otros detalles del proceso de anodización del contraelectrodo pueden ser similares a los descritos anteriormente para el electrodo de trabajo. Del mismo modo, se puede realizar la anodización del contraelectrodo.

Activación: Tras el proceso de anodización, los componentes del electrodo de referencia pueden someterse a una forma de onda de potencial explorada cíclicamente en un proceso de activación mediante voltamperometría cíclica. En algunas variantes, el proceso de activación puede ser similar al descrito anteriormente para el electrodo de trabajo.

Funcionalización: Tras el proceso de activación, los componentes del electrodo de referencia pueden funcionalizarse. Suponiendo que el contingente de electrodos de referencia de la matriz de microagujas se ha sometido a los pasos mencionados, puede aplicarse un potencial anódico fijo (por ejemplo, entre +0,4 y +1,0 V frente al electrodo de referencia Ag/AgCl) durante una cierta duración adecuada (por ejemplo, entre aproximadamente 10 s y aproximadamente 10 min) en una solución acuosa. Alternativamente, el electrodo de referencia se somete a un potencial anódico fijo (por ejemplo, entre aproximadamente +0,4 y aproximadamente +1,0 V frente al electrodo de referencia de Ag/AgCl) hasta que haya pasado una cierta cantidad de carga (por ejemplo, de 0,01 mC a 10 mC) en una solución acuosa. En algunas variantes, la solución acuosa puede incluir un precursor monomérico de un polímero conductor y un contraión o contramaterial dopante cargado (por ejemplo, poli(estireno sulfonato)) con carga opuesta. En este proceso, se puede generar en la superficie del electrodo de referencia una película delgada (por ejemplo, de entre 10 nm y 10.000 nm) de un polímero conductor con un contraión o contramaterial disperso. Esto crea un par redox de estado sólido inmovilizado en la superficie con un potencial termodinámico estable. En algunas variantes, el polímero conductor puede incluir uno o más de anilina, pirrol, acetileno, fenileno, fenileno vinileno, fenileno diamina, tiofeno, 3,4-etilendioxitiofeno y ácido aminofenilborónico.

En algunas realizaciones alternativas, una película de óxido de iridio nativo (por ejemplo, IrO₂ o Ir₂O₃ o IrO₄) puede crecer electroquímicamente en una superficie de electrodo de iridio en un proceso oxidativo. Esto también crea un par redox estable, tal como se ha comentado anteriormente.

Además, en algunas variantes, la superficie del electrodo de referencia puede rugosificarse electroquímicamente para mejorar la adhesión del par redox inmovilizado en la superficie. El proceso de rugosificación electroquímica puede ser similar al descrito anteriormente para el electrodo de trabajo. Adicional o alternativamente, en algunas variantes como las descritas anteriormente, puede depositarse metal de platino elemental sobre el electrodo para formar o depositar una capa de negro de platino 1633.

Otras características y técnicas para formar el electrodo de referencia pueden ser similares a las descritas en, por ejemplo, la publicación de la Patente de los EE. UU. n.º 2019/0309433.

Configuraciones de la matriz de microagujas

En una matriz de microagujas pueden disponerse múltiples microagujas (por ejemplo, cualquiera de las variantes de microagujas descritas en el presente documento, cada una de las cuales puede tener un electrodo de trabajo, un contraelectrodo o un electrodo de referencia, tal como se ha descrito anteriormente). Las consideraciones sobre cómo configurar las microagujas incluyen factores como la fuerza de inserción deseada para penetrar en la piel con la matriz de microagujas, la optimización de los niveles de señal de los electrodos y otros aspectos de rendimiento, los costes de fabricación y la complejidad, etc.

Por ejemplo, la matriz de microagujas puede incluir varias microagujas separadas entre sí a un paso predefinido (distancia entre el centro de una microaguja y el centro de la microaguja vecina más próxima). En algunas variantes, las microagujas pueden estar separadas con un paso suficiente para distribuir la fuerza (por ejemplo, evitar el efecto "cama de clavos") que se aplica a la piel del usuario para hacer que la matriz de microagujas penetre en la piel. A medida que aumenta el paso, la fuerza necesaria para insertar la matriz de microagujas tiende a disminuir y la profundidad de penetración tiende a aumentar. Sin embargo, se ha observado que el paso sólo empieza a afectar a la fuerza de inserción en valores bajos (por ejemplo, menos de 150 µm aproximadamente). Por consiguiente, en algunas variantes, las microagujas de una matriz de microagujas pueden tener un paso de al menos 200 µm, al menos 300 µm, al menos 400 µm, al menos 500 µm, al menos 600 µm, al menos 700 µm o al menos 750 µm. Por ejemplo, el paso puede estar comprendido entre aproximadamente 200 µm y aproximadamente 800 µm, entre aproximadamente 300 µm y aproximadamente 700 µm, o entre aproximadamente 400 µm y aproximadamente 600 µm. En algunas variantes, las microagujas pueden disponerse en una rejilla periódica, y el paso puede ser uniforme en todas las direcciones y en todas las regiones de la matriz de microagujas. Alternativamente, el paso puede ser diferente medido a lo largo de diferentes ejes (por ejemplo, direcciones X, Y) y/o algunas regiones de la matriz de microagujas pueden incluir un paso menor mientras que otras pueden incluir un paso mayor.

Además, para una penetración más consistente, las microagujas pueden estar separadas equidistantemente unas de otras (por ejemplo, el mismo paso en todas las direcciones). A tal fin, en algunas variantes, las microagujas de una matriz de microagujas pueden estar dispuestas en una configuración hexagonal, tal como se muestra en la figura 17. Como alternativa, las microagujas de una matriz de microagujas pueden estar dispuestas en una matriz rectangular (por ejemplo, una matriz cuadrada), o de otra manera simétrica adecuada.

Otra consideración para determinar la configuración de una matriz de microagujas es el nivel de señal global proporcionado por las microagujas. Por lo general, el nivel de señal en cada microaguja no varía en función del número total de elementos de microaguja de la matriz. Sin embargo, los niveles de señal pueden mejorarse interconectando eléctricamente varias microagujas en una matriz. Por ejemplo, se espera que una matriz con un gran número de microagujas conectadas eléctricamente produzca una mayor intensidad de señal (y, por tanto, una mayor precisión) que una con menos microagujas. Sin embargo, un mayor número de microagujas en un dado aumentará el coste del dado (con un paso constante) y también requerirá una mayor fuerza y/o velocidad para insertarlas en la piel. Por el

contrario, un número menor de microagujas en un dado puede reducir el coste del mismo y permitir la inserción en la piel con una fuerza y/o velocidad de aplicación reducidas. Además, en algunas variantes, un menor número de microagujas en un dado puede reducir el área de huella global del dado, lo que puede dar lugar a menos edema y/o eritema localizados no deseados. Por consiguiente, en algunas variantes, puede lograrse un equilibrio entre estos factores con una matriz de microagujas que incluya 37 microagujas, tal como se muestra en la figura 17, o una matriz de microagujas que incluya 7 microagujas, tal como se muestra en las figuras 29A y 29B. Sin embargo, en otras variantes puede haber menos microagujas en una matriz (por ejemplo, entre aproximadamente 5 y aproximadamente 35, entre aproximadamente 5 y aproximadamente 30, entre aproximadamente 5 y aproximadamente 25, entre aproximadamente 5 y aproximadamente 20, entre aproximadamente 5 y aproximadamente 15, entre aproximadamente 5 y aproximadamente 100, entre aproximadamente 10 y aproximadamente 30, entre aproximadamente 15 y aproximadamente 25, etc.) o más microagujas en una matriz (por ejemplo, más de 37, más de 40, más de 45, etc.).

Además, tal como se describe con más detalle a continuación, en algunas variantes sólo un subconjunto de las microagujas de una matriz de microagujas puede estar activo durante el funcionamiento del dispositivo de monitorización de analitos. Por ejemplo, una parte de las microagujas de una matriz de microagujas puede estar inactiva (por ejemplo, no se leen señales de los electrodos de las microagujas inactivas). En algunas variantes, una parte de las microagujas de una matriz de microagujas puede activarse en un momento determinado durante el funcionamiento y permanecer activa durante el resto de la vida útil del dispositivo. Además, en algunas variantes, una parte de las microagujas de una matriz de microagujas puede desactivarse adicional o alternativamente en un momento determinado durante el funcionamiento y permanecer inactiva durante el resto de la vida útil del dispositivo.

Al considerar las características de un dado para una matriz de microagujas, el tamaño del dado depende del número de microagujas de la matriz y del paso de las microagujas. Los costes de fabricación también son un factor a tener en cuenta, ya que un tamaño de dado más pequeño contribuirá a reducir los costes, puesto que aumentará el número de dados que pueden formarse a partir de una única oblea de una superficie determinada. Además, un tamaño de dado más pequeño también será menos susceptible a la fractura frágil debido a la fragilidad relativa del sustrato.

Además, en algunas variantes, las microagujas situadas en la periferia de la matriz de microagujas (por ejemplo, cerca del borde o del límite del dado, cerca del borde o del límite de la carcasa, cerca del borde o del límite de una capa adhesiva de la carcasa, a lo largo del borde exterior de la matriz de microagujas, etc.) pueden tener un mejor rendimiento (por ejemplo, sensibilidad) debido a una mejor penetración en comparación con las microagujas situadas en el centro de la matriz o dado de microagujas. Por consiguiente, en algunas variantes, los electrodos de trabajo pueden disponerse en gran parte o en su totalidad en microagujas situadas en la periferia de la matriz de microagujas, para obtener mediciones de analitos más exactas y/o precisas.

La figura 17 representa un esquema ilustrativo de 37 microagujas dispuestas en una variante de ejemplo de una matriz de microagujas. Las 37 microagujas pueden, por ejemplo, estar dispuestas en una matriz hexagonal con un paso entre centros de las agujas de aproximadamente 750 μm (o entre aproximadamente 700 μm y aproximadamente 800 μm , o entre aproximadamente 725 μm y aproximadamente 775 μm) entre el centro de cada microaguja y el centro de su vecino inmediato en cualquier dirección. La figura 18A representa un esquema ilustrativo de una variante de ejemplo de un dado que incluye la disposición de microagujas mostrada en la figura 17. En la figura 18B se muestran las dimensiones de ejemplo del dado (por ejemplo, aproximadamente 4,4 mm por aproximadamente 5,0 mm) y de la matriz de microagujas.

Las figuras 29A y 29B representan vistas en perspectiva de un esquema ilustrativo de siete microagujas 2910 dispuestas en una variante de ejemplo de una matriz de microagujas 2900. Las siete microagujas 2910 están dispuestas en una matriz hexagonal sobre un sustrato 2902. Tal como se muestra en la figura 29A, los electrodos 2920 están dispuestos en porciones distales de las microagujas 2910 que se extienden desde una primera superficie del sustrato 2902. Tal como se muestra en la figura 29B, las porciones proximales de las microagujas 2910 están conectadas conductivamente a respectivos contactos eléctricos posteriores 2930 en una segunda superficie del sustrato 2902 opuesta a la primera superficie del sustrato 2902. Las figuras 30A y 30B representan vistas en planta y laterales de un esquema ilustrativo de una matriz de microagujas similar a la matriz de microagujas 2900. Tal como se muestra en las figuras 30A y 30B, las siete microagujas están dispuestas en una matriz hexagonal con un paso entre centros de las agujas de aproximadamente 750 μm entre el centro de cada microaguja y el centro de su vecino inmediato en cualquier dirección. En otras variantes, la distancia entre los centros de las agujas puede estar, por ejemplo, entre aproximadamente 700 μm y aproximadamente 800 μm , o entre aproximadamente 725 μm y aproximadamente 775 μm . Las microagujas pueden tener un diámetro exterior aproximado del vástago de aproximadamente 170 μm (o entre aproximadamente 150 μm y aproximadamente 190 μm , o entre aproximadamente 125 μm y aproximadamente 200 μm) y una altura de aproximadamente 500 μm (o entre aproximadamente 475 μm y aproximadamente 525 μm , o entre unas 450 μm y aproximadamente 550 μm).

Además, las matrices de microagujas descritas en el presente documento pueden tener un alto grado de configurabilidad en cuanto a la ubicación del electrodo o electrodos de trabajo, el contraelectrodo o contraelectrodos y el electrodo o electrodos de referencia dentro de la matriz de microagujas. Esta configurabilidad puede ser facilitada por el sistema electrónico.

En algunas variantes, una matriz de microagujas puede incluir electrodos distribuidos en dos o más grupos de forma simétrica o no simétrica en la matriz de microagujas, con cada grupo presentando el mismo o diferente número de componentes de electrodos dependiendo de los requisitos de sensibilidad de la señal y/o redundancia. Por ejemplo, los electrodos del mismo tipo (por ejemplo, electrodos de trabajo) pueden distribuirse de manera bilateral o radialmente simétrica en la matriz de microagujas. Por ejemplo, la figura 19A representa una variante de una matriz de microagujas 1900A que incluye dos grupos simétricos de siete electrodos de trabajo (WE), con los dos grupos de electrodos de trabajo etiquetados como "1" y "2". En esta variante, los dos grupos de electrodos de trabajo se distribuyen de manera bilateralmente simétrica dentro de la matriz de microagujas. Los electrodos de trabajo se disponen generalmente entre una región central de tres electrodos de referencia (RE) y una región perimetral exterior de veinte contraelectrodos (CE). En algunas variantes, cada uno de los dos grupos de electrodos de trabajo puede incluir siete electrodos de trabajo que están conectados eléctricamente entre sí (por ejemplo, para mejorar la señal del sensor). Alternativamente, sólo una parte de uno o ambos grupos de electrodos de trabajo puede incluir múltiples electrodos que están conectados eléctricamente entre sí. Como otra alternativa, los grupos de electrodos de trabajo pueden incluir electrodos de trabajo que son independientes y no están conectados eléctricamente a otros electrodos de trabajo. Además, en algunas variantes, los grupos de electrodos de trabajo pueden estar distribuidos en la matriz de microagujas en una configuración no simétrica o aleatoria.

Como otro ejemplo, la figura 19B representa una variante de una matriz de microagujas 1900B que incluye cuatro grupos simétricos de tres electrodos de trabajo (WE), con los cuatro grupos de electrodos de trabajo etiquetados como "1", "2", "3" y "4". En esta variante, los cuatro grupos de electrodos de trabajo están distribuidos de forma radialmente simétrica en la matriz de microagujas. Cada grupo de electrodos de trabajo es adyacente a uno de los dos componentes del electrodo de referencia (RE) en la matriz de microagujas y está dispuesto de forma simétrica. La matriz de microagujas también incluye contraelectrodos (CE) dispuestos alrededor del perímetro de la matriz de microagujas, excepto dos electrodos en los vértices del hexágono que están inactivos o pueden utilizarse para otras funciones o modos de funcionamiento.

En algunas variantes, sólo una parte de la matriz de microagujas puede incluir electrodos activos. Por ejemplo, la figura 19C representa una variante de una matriz de microagujas 1900C con 37 microagujas y un número reducido de electrodos activos, incluidos cuatro electrodos de trabajo (etiquetados como "1", "2", "3" y "4") en una disposición bilateralmente simétrica, veintidós contraelectrodos y tres electrodos de referencia. Los ocho electrodos restantes de la matriz de microagujas están inactivos. En la matriz de microagujas mostrada en la figura 19C, cada uno de los electrodos de trabajo está rodeado por un grupo de contraelectrodos. Dos grupos de tales agrupaciones de electrodos de trabajo y contraelectrodos están separados por una fila de los tres electrodos de referencia.

Como otro ejemplo, la figura 19D representa una variante de una matriz de microagujas 1900D con 37 microagujas y un número reducido de electrodos activos, incluyendo cuatro electrodos de trabajo (etiquetados como "1", "2", "3" y "4") en una disposición bilateralmente simétrica, veinte contraelectrodos y tres electrodos de referencia, donde los diez electrodos restantes de la matriz de microagujas están inactivos.

Como otro ejemplo, la figura 19E representa una variante de una matriz de microagujas 1900E con 37 microagujas y un número reducido de electrodos activos, incluyendo cuatro electrodos de trabajo (etiquetados como "1", "2", "3" y "4"), dieciocho contraelectrodos y dos electrodos de referencia. Los trece electrodos restantes de la matriz de microagujas están inactivos. Los electrodos inactivos se encuentran a lo largo de un perímetro parcial de toda la matriz de microagujas, reduciendo así el tamaño y la forma efectivos de la disposición de microagujas activas a una matriz hexagonal más pequeña. Dentro de la disposición de microagujas activas, los cuatro electrodos de trabajo están generalmente en una disposición radialmente simétrica, y cada uno de los electrodos de trabajo está rodeado por un grupo de contraelectrodos.

La figura 19F representa otra variante de ejemplo de una matriz de microagujas 1900F con 37 microagujas y un número reducido de electrodos activos, incluyendo cuatro electrodos de trabajo (etiquetados como "1", "2", "3" y "4"), dos contraelectrodos y un electrodo de referencia. Los treinta electrodos restantes de la matriz de microagujas están inactivos. Los electrodos inactivos están dispuestos en dos capas alrededor del perímetro de toda la matriz de microagujas, reduciendo así el tamaño y la forma efectivos de la disposición de microagujas activas a una matriz hexagonal más pequeña centrada alrededor del electrodo de referencia. Dentro de la disposición de microagujas activas, los cuatro electrodos de trabajo están en una disposición bilateralmente simétrica y los contraelectrodos son equidistantes del electrodo de referencia central.

La figura 19G representa otra variante de ejemplo de una matriz de microagujas 1900G con 37 microagujas y un número reducido de electrodos activos. Los electrodos activos de la matriz de microagujas 1900G están dispuestos de manera similar a los de la matriz de microagujas 1900F mostrada en la figura 19F, excepto por que la matriz de microagujas 1900G incluye un contraelectrodo y dos electrodos de referencia, y la matriz hexagonal más pequeña de microagujas activas está centrada alrededor del contraelectrodo. Dentro de la disposición de microagujas activas, los cuatro electrodos de trabajo están en una disposición bilateralmente simétrica y los electrodos de referencia son equidistantes del contraelectrodo central.

La figura 19H representa otra variante a modo de ejemplo de una matriz de microagujas 1900H con 7 microagujas. La disposición de las microagujas contiene dos microagujas asignadas como electrodos de trabajo independientes (1 y 2), un contingente de contraelectrodos compuesto por 4 microagujas y un único electrodo de referencia. Existe una simetría bilateral en la disposición de los electrodos de trabajo y los contraelectrodos, que son equidistantes del electrodo de referencia central. Además, los electrodos de trabajo están dispuestos lo más lejos posible del centro de la matriz de microagujas (por ejemplo, en la periferia del dado o matriz) para aprovechar una ubicación en la que se espera que los electrodos de trabajo tengan una mayor sensibilidad y rendimiento general.

La figura 19I representa otra variante de ejemplo de una matriz de microagujas 1900I con 7 microagujas. La disposición de las microagujas contiene cuatro microagujas asignadas como dos agrupaciones independientes (1 y 2) de dos electrodos de trabajo cada una, un contingente de contraelectrodos compuesto por 2 microagujas y un único electrodo de referencia. Existe una simetría bilateral en la disposición de los electrodos de trabajo y los contraelectrodos, que son equidistantes del electrodo de referencia central. Además, los electrodos de trabajo están dispuestos lo más lejos posible del centro de la matriz de microagujas (por ejemplo, en la periferia del dado o matriz) para aprovechar una ubicación en la que se espera que los electrodos de trabajo tengan una mayor sensibilidad y rendimiento general.

La figura 19J representa otra variante de ejemplo de una matriz de microagujas 1900J con 7 microagujas. La disposición de las microagujas contiene cuatro microagujas asignadas como electrodos de trabajo independientes (1, 2, 3 y 4), un contingente de contraelectrodos compuesto por 2 microagujas y un único electrodo de referencia. Existe una simetría bilateral en la disposición de los electrodos de trabajo y los contraelectrodos, que son equidistantes del electrodo de referencia central. Además, los electrodos de trabajo están dispuestos lo más lejos posible del centro de la matriz de microagujas (por ejemplo, en la periferia del dado o matriz) para aprovechar una ubicación en la que se espera que los electrodos de trabajo tengan una mayor sensibilidad y rendimiento general.

Aunque las figuras 19A a 19J ilustran variantes de ejemplo de configuraciones de matrices de microagujas, debe entenderse que estas figuras no son limitativas y que otras configuraciones de microagujas (incluyendo diferentes números y/o distribuciones de electrodos de trabajo, contraelectrodos y electrodos de referencia, y diferentes números y/o distribuciones de electrodos activos y electrodos inactivos, etc.) pueden ser adecuadas en otras variantes de matrices de microagujas.

Calentamiento

Muchos sensores electroquímicos implantados requieren un tiempo de "calentamiento", o tiempo para que el sensor alcance un valor de señal estable tras la implantación. Este proceso tiene su origen tanto en la fisiología como en la dinámica del sensor. Sin embargo, varios aspectos de los dispositivos de monitorización de analitos descritos en el presente documento están configurados para mitigar los factores que contribuyen al tiempo de calentamiento, permitiendo así que los dispositivos de monitorización de analitos descritos en el presente documento tengan tiempos de calentamiento significativamente más cortos en comparación con los sistemas MCG tradicionales. Por ejemplo, los dispositivos de monitorización de analitos descritos en el presente documento pueden tener un tiempo de calentamiento de aproximadamente 30 minutos o menos (por ejemplo, entre aproximadamente 10 minutos y aproximadamente 30 minutos, entre aproximadamente 15 minutos y aproximadamente 30 minutos, entre aproximadamente 20 minutos y aproximadamente 30 minutos, entre aproximadamente 25 minutos y aproximadamente 30 minutos), aproximadamente 45 minutos o menos, aproximadamente 60 minutos o menos, aproximadamente 90 minutos o menos, o aproximadamente 120 minutos o menos. En algunas variantes, tras un periodo de calentamiento, el dispositivo de monitorización de analitos puede calibrar durante un periodo de calibración.

Respuesta a la herida: Por ejemplo, la implantación de un sensor crea una respuesta a la herida debido a la interrupción de la localización, el desplazamiento y la destrucción del tejido. Cuanto mayor sea el sensor, o cuanto más profundo sea el implante, más prolífica será la respuesta a la herida. Por consiguiente, existe una razón de peso para miniaturizar el sensor a fin de provocar una respuesta a la herida atenuada, lo que daría lugar a un calentamiento más rápido.

Adsorción de proteínas: Además, tras la implantación de un sensor, se instiga inmediatamente la respuesta de cuerpo extraño. La respuesta de cuerpo extraño incluye una compleja cascada bioquímica cuyo objetivo es encapsular el material extraño con materia celular. Las superficies hidrófobas tienden a estar sujetas a la adsorción de proteínas endógenas muy rápidamente después del implante; esto se conoce como bioincrustación. Por el contrario, las superficies hidrófilas resisten la bioincrustación debido a su alto contenido en agua. La albúmina sérica humana (HSA) es la proteína predominante en el fluido intersticial dérmico, constituyendo alrededor del 60 % de la proteína total, y mantiene una carga negativa a pH fisiológico. Cuando el sensor está polarizado con un potencial positivo (como en alguna variante del dispositivo de monitorización de analitos), la HSA endógena está sujeta a deriva eléctrica y atracción de carga hacia el electrodo positivo (de trabajo) del sensor. Esto puede dar lugar a una mayor propensión a la bioincrustación de la superficie del sensor. Esta es la razón de ser de la implementación de una capa hidrófila limitadora de difusión o de una capa externa biocompatible para ocultar eficazmente el sensor y evitar que sea reconocido como un cuerpo extraño, tal como se ha descrito anteriormente con más detalle.

Tal como se describe en el presente documento, el dispositivo de monitorización de analitos reduce la influencia de los factores fisiológicos anteriores en el tiempo de calentamiento debido, por ejemplo, a la naturaleza poco profunda del implante, el volumen mínimo de tejido desplazado (por ejemplo, de hasta aproximadamente dos órdenes de magnitud menos que los sistemas MCG actuales, tales como entre aproximadamente 100 y aproximadamente 1000 veces menos tejido desplazado, o entre aproximadamente 200 y aproximadamente 600 veces menos tejido desplazado en comparación con los sistemas MCG actuales), la cantidad mínima de traumatismo en dicho tejido durante la implantación, y la falta de permeación de la vasculatura más profunda en la dermis reticular, que, cuando se ve perturbada, puede instigar una respuesta a la herida más prolífica que engendrará un esfuerzo acelerado para encapsular el implante, como es el caso de los sistemas de MCG implantados con alambre de la competencia.

Alcanzar el equilibrio: Un ejemplo del efecto de la dinámica del sensor en el tiempo de calentamiento está relacionado con alcanzar el equilibrio. Un sensor electroquímico necesita un tiempo finito para alcanzar el equilibrio cuando se utiliza en un nuevo entorno. Esto se asocia habitualmente con el establecimiento del equilibrio termodinámico debido a una capa superficial de iones adsorbidos en los electrodos. Como el electrodo de referencia en la mayoría de los sensores electroquímicos implantables no emplea una solución de relleno interna con un par rédox que esté sellado del resto de la célula electroquímica, este electrodo de referencia debe alcanzar el equilibrio con su entorno para establecer un potencial de referencia estable.

Hidratación de las capas de detección: Las capas de detección del electrodo deben sumergirse en un medio acuoso para funcionar correctamente. El proceso de hidratación resultante puede activar la capa o capas poliméricas del electrodo y el elemento o elementos de biorreconocimiento y les permite reorganizarse y volver a su estructura terciaria activa nativa, que es la principal responsable de su actividad o de sus propiedades únicas. Este proceso se conoce a menudo como "humectación" del sensor y permite que el medio en el que se produce la operación de detección se intercale en las capas del sensor en una medida suficiente.

Decaimiento de la respuesta no farádica: La polarización (aplicación de un voltaje) de un sensor electroquímico provocará la formación de una doble capa de iones en la superficie del electrodo. Este proceso requiere un tiempo finito debido a la carga de las especies adsorbidas en la superficie del electrodo. Esto da lugar a una capacitancia de doble capa. La constante de tiempo no farádica es igual al producto de dicha capacitancia de doble capa y la resistencia de la solución. A menudo, la respuesta no farádica (corriente eléctrica) decae hasta niveles insignificantes más rápidamente que otros fenómenos físicos y no suele ser el paso que limita la velocidad en el proceso de calentamiento. Una vez que la respuesta no farádica decae a niveles insignificantes, se produce la respuesta farádica, que refleja la reacción electroquímica/rédox de interés.

Tal como se describe en el presente documento, el dispositivo de monitorización de analitos puede reducir la influencia de la dinámica del sensor en el tiempo de calentamiento debido, por ejemplo, a la implementación de capas de membrana delgadas (del orden de 10 nm a 5000 nm), que permiten que las capas se hidraten más rápidamente que los sistemas implantables MCG de la competencia. Además, debido a las reducidas dimensiones de los electrodos descritos en el presente documento (por ejemplo, el área superficial geométrica del electrodo o electrodos de trabajo), la respuesta no farádica se produce durante períodos más cortos (debido a la reducción de la capacitancia de la doble capa y, por tanto, de la carga de la doble capa). En algunas variantes, una polarización de alto potencial (por ejemplo, >0,75 V) durante un periodo de tiempo limitado tras la aplicación del dispositivo a la piel puede acelerar aún más el arranque o calentamiento del sensor para alcanzar niveles de señal estables y en equilibrio.

Latencia de la señal

Habitualmente, los sensores electroquímicos implantados también experimentan un retardo, o latencia de la señal, en la obtención de un valor de señal estable tras los cambios en los niveles de analito. Esta latencia de la señal depende de varios factores. En un nivel alto, la latencia es una función de 3 efectos distintos: (1) retardo difusional (cantidad de tiempo que se requiere para que una molécula de analito se difunda desde el capilar (fuente) a la superficie del sensor, (2) limitación difusional impuesta por la arquitectura de la membrana/capa de detección en los sensores, y (3) procesamiento algorítmico de los datos (promediado, filtrado, eliminación de ruido de la señal y otras medidas de procesamiento de señales), que a menudo resulta en un retardo de grupo. Sin embargo, varios aspectos de los dispositivos de monitorización de analitos descritos en el presente documento minimizan estos factores que contribuyen a la latencia de la señal, lo que resulta en un tiempo de respuesta más rápido para las mediciones de analitos.

Tal como se ha descrito anteriormente, una ventaja significativa de los dispositivos de monitorización de analitos descritos en el presente documento es la ubicación del sensor. Dado que la superficie del electrodo se implanta en un lugar tan próximo (por ejemplo, a unos cientos de micrómetros o menos) al lecho capilar denso y bien perfundido de la dermis reticular, el retardo difusional es insignificante. Esta es una ventaja significativa con respecto a los sensores de analitos convencionales, que residen en el tejido adiposo muy poco vascularizado que se encuentra debajo de la dermis y, por lo tanto, la distancia de difusión, y la latencia difusional resultante, de la vasculatura en la dermis es sustancial (por ejemplo, habitualmente de 5 a 20 minutos).

Además, como las películas depositadas en la superficie de detección del electrodo utilizan procedimientos de electrodeposición, el grosor exacto de dichas películas puede controlarse con gran precisión. Por ejemplo, los procedimientos de electrodeposición para formar la superficie de detección permiten la creación consistente y controlada de capas de película delgada que pueden reducir el retardo difusional. Además, la ubicación espacial de las capas de película delgada en el electrodo de detección permite la realización de películas más delgadas y menos resistivas a la difusión, que reducen aún más la latencia debida a la difusión del analito desde la otra superficie de la película hasta la capa de biorreconocimiento.

Además, el alto nivel de redundancia (canales paralelos de medición de analitos) que ofrece la matriz de microagujas permite una medición de mayor fidelidad y una menor dependencia del algoritmo para interpolar las lecturas del sensor, lo que imparte un mayor retardo o latencia reducidos.

Sistema electrónico

Tal como se muestra en el esquema de la figura 2A de un dispositivo de monitorización de analitos 110, el sistema electrónico 120 puede estar integrado dentro de la carcasa 112, de manera que el sistema electrónico 120 puede combinarse con los elementos de detección (por ejemplo, la matriz de microagujas) como parte de una única unidad, a diferencia de los sistemas MCG tradicionales, que suelen incorporar componentes en múltiples unidades físicamente distintas. A continuación se describen más detalles de una variante de ejemplo de un sistema electrónico 120.

PCB

En algunas variantes, el dispositivo de monitorización de analitos puede incluir una o más PCB. Por ejemplo, el dispositivo de monitorización de analitos puede incluir al menos una PCB en el conjunto de detección 320 que incluye la matriz de microagujas, y al menos una PCB 350 de dispositivo tal como se muestra en la figura 3E.

Por ejemplo, tal como se muestra en las figuras 3F a 3I, un conjunto de detección 320 puede incluir una PCB 322 de separación del sensor acoplada a una PCB 324 de conexión. La matriz de microagujas 330 puede fijarse a la PCB 322 de separación del sensor (por ejemplo, FR-4, PTFE, Rogers 4350B), por ejemplo mediante un proceso de soldadura combinado con un relleno inferior de epoxi para proporcionar resistencia mecánica. En algunas variantes, puede depositarse un faldón de epoxi a lo largo de los bordes de la matriz de microagujas de silicio 330 para aliviar los bordes afilados de los procesos de corte en dados de silicio descritos anteriormente. El epoxi también puede proporcionar una transición desde el borde del sustrato de silicio de la matriz de microagujas hasta el borde de la PCB 322. Alternativamente, este epoxi puede sustituirse o complementarse con una junta de goma o similar.

Tal como se muestra en la figura 3J, la PCB 322 de separación del sensor puede funcionar como un separador que, al menos en parte, determina la distancia deseada a la que la matriz de microagujas 330 sobresale de la carcasa 310. En consecuencia, la altura de la PCB 322 de separación del sensor puede seleccionarse para ayudar a garantizar que la matriz de microagujas 330 se inserte correctamente en la piel del usuario. Durante la inserción de la aguja, la superficie inferior de la carcasa 310 actuará como tope para la inserción de la aguja. Si la PCB 322 de separación del sensor tiene una altura reducida y su superficie inferior está a ras o casi a ras con la superficie inferior de la carcasa, entonces la carcasa 310 puede impedir que la matriz de microagujas 330 se inserte completamente en la piel. Sin embargo, el aumento de la altura de separación puede dar lugar a una mayor presión de la matriz de microagujas sobre la piel durante la inserción de las microagujas, lo que puede provocar irritación dermatológica y/o eritema (enrojecimiento de la piel).

La PCB 322 de separación del sensor puede ser asegurada a la carcasa 310 y/o asegurada dentro de la pila dentro de la carcasa, tal como con elementos de sujeción adecuados o similares. Por ejemplo, tal como se muestra en las figuras 3H a 3J, la PCB 322 de separación del sensor (con la matriz de microagujas 330) puede acoplarse a un primer lado de la PCB 324 de conexión, mientras que un segundo lado opuesto de la PCB 324 de conexión puede a su vez acoplarse a un conector 326 de la PCB de intercalación. Tal como se muestra en la figura 3J, el conector 326 de la PCB de intercalación puede estar acoplado comunicativamente a la PCB 350 de dispositivo, tal como para el procesamiento de señales tal como se describe a continuación. En consecuencia, las señales de la matriz de microagujas 330 pueden comunicarse a través de la PCB 322 de separación del sensor y a la PCB de dispositivo a través de la PCB 322 de separación del sensor, la PCB 324 de conexión y el conector 326 de la PCB de intercalación. Sin embargo, en algunas variantes, el dispositivo de monitorización de analitos puede incluir menos PCB. Por ejemplo, en algunas variantes, el conjunto de sensores 320 puede omitir la PCB 322 de separación de sensor, de tal manera que la matriz de microagujas 330 puede comunicarse directamente eléctricamente con la PCB 324 de conexión (o directamente con la PCB 350 de dispositivo).

Adicional o alternativamente, en algunas variantes, al menos una de las PCB del conjunto de sensores 320 puede incluir o estar acoplada a uno o más sensores adicionales en combinación con la matriz de microagujas 330. Por ejemplo, el conjunto de sensores 320 puede incluir un sensor de temperatura (por ejemplo, termistor, detector de temperatura de resistencia, termopar, referencia de banda prohibida, sensor de temperatura sin contacto, etc.). En algunas variantes, la medición de la temperatura puede realizarse adicional o alternativamente mediante uno o más electrodos insensibles al analito en la matriz de microagujas.

En algunas variantes, la PCB 322 de separación del sensor puede tener un grosor de entre aproximadamente 0,05 pulgadas y aproximadamente 0,15 pulgadas, o entre aproximadamente 0,093 pulgadas y aproximadamente 0,127 pulgadas. La PCB 322 de separación del sensor, en algunas variantes, puede incluir una o una pluralidad de vías conductoras a través del sustrato configuradas para encaminar señales eléctricas desde una superficie anterior de la PCB a una superficie posterior de la PCB. En algunas variantes, la PCB 322 de separación del sensor puede comprender un semiconductor (por ejemplo, silicio) con vías conductoras a través del sustrato configuradas para encaminar señales eléctricas desde una superficie anterior del semiconductor a una superficie posterior del semiconductor. En otras variantes, la matriz de microagujas 330 puede montarse directamente en la PCB 324, sin la PCB 322 de separación del sensor.

Frontal analógico

En algunas variantes, el sistema electrónico del dispositivo de monitorización de analitos puede incluir un frontal analógico. El frontal analógico puede incluir circuitos de sensores (por ejemplo, circuitos de sensores 124 tal como se muestra en la figura 2A) que convierten las mediciones de corriente analógicas en valores digitales que pueden ser procesados por el microcontrolador. El frontal analógico puede, por ejemplo, incluir un frontal analógico programable que es adecuado para su uso con sensores electroquímicos. Por ejemplo, el frontal analógico puede incluir un componente MAX30131, MAX30132 o MAX30134 (que tienen 1, 2 y 4 canales, respectivamente), disponibles en la firma Maxim Integrated (San Jose, CA), que son frontales analógicos programables de potencia ultrabaja para su uso con sensores electroquímicos. El frontal analógico también puede incluir un componente AD5940 o AD5941, disponibles en la firma Analog Devices (Norwood, MA), que son frontales electroquímicos, de impedancia y de alta precisión. Del mismo modo, el frontal analógico también puede incluir un LMP91000, disponible en la firma Texas Instruments (Dallas, TX), que es un potencióstato de frontal analógico configurable para aplicaciones de detección química de baja potencia. El frontal analógico puede proporcionar polarización y una ruta de medición completa, incluidos los convertidores analógico-digitales (ADC). La potencia ultrabaja puede permitir la polarización continua del sensor para mantener la precisión y la respuesta rápida cuando se requiere una medición de larga duración (por ejemplo, 7 días) utilizando un dispositivo corporal que funciona con pilas.

En algunas variantes, el dispositivo de frontal analógico puede ser compatible con sensores electroquímicos de dos y tres terminales, por ejemplo para permitir capacidades de medición de corriente continua, la medición de corriente alterna y mediciones de espectroscopia de impedancia electroquímica (EIS). Además, el frontal analógico puede incluir un sensor de temperatura interno y una referencia de tensión programable, admitir la monitorización de la temperatura externa y una fuente de referencia externa e integrar la monitorización de la tensión de las tensiones de polarización y de alimentación para seguridad y conformidad.

En algunas variantes, el frontal analógico puede incluir un potencióstato multicanal para multiplexar las entradas de los sensores y manejar múltiples canales de señal. Por ejemplo, el frontal analógico puede incluir un potencióstato multicanal como el descrito en la patente de los EE. UU. n.º 9,933,387.

En algunas variantes, el frontal analógico y la electrónica periférica pueden integrarse en un circuito integrado de aplicación específica (ASIC), lo que puede ayudar a reducir el coste, por ejemplo. Esta solución integrada puede incluir el microcontrolador descrito a continuación, en algunas variantes.

Microcontrolador

En algunas variantes, el sistema electrónico del dispositivo de monitorización de analitos puede incluir al menos un microcontrolador (por ejemplo, el controlador 122 tal como se muestra en la figura 2A). El microcontrolador puede incluir, por ejemplo, un procesador con memoria flash integrada. En algunas variantes, el microcontrolador del dispositivo de monitorización de analitos puede estar configurado para realizar análisis para correlacionar las señales del sensor con una medición de analitos (por ejemplo, medición de glucosa). Por ejemplo, el microcontrolador puede ejecutar una rutina programada en el firmware para interpretar la señal digital (por ejemplo, desde el frontal analógico), realizar cualquier algoritmo relevante y/u otro análisis, y encaminar los datos procesados hacia y/o desde el módulo de comunicación. Mantener el análisis a bordo del dispositivo de monitorización de analitos puede, por ejemplo, permitir que el dispositivo de monitorización de analitos transmita la medición o mediciones de analitos a múltiples dispositivos (por ejemplo, dispositivos informáticos móviles tales como un teléfono inteligente o un reloj inteligente, sistemas de administración terapéutica tales como plumas o bombas de insulina, etc.) en paralelo, garantizando al mismo tiempo que cada dispositivo conectado tenga la misma información.

En algunas variantes, el microcontrolador puede estar configurado para activar y/o desactivar el dispositivo de monitorización de analitos en una o más condiciones detectadas. Por ejemplo, el dispositivo puede estar configurado para encender el dispositivo de monitorización de analitos al insertar la matriz de microagujas en la piel. Esto puede, por ejemplo, permitir una función de ahorro de energía en la que la batería se desconecta hasta que la matriz de microagujas se coloca en la piel, momento en el que el dispositivo puede comenzar a transmitir los datos de sensor. Dicha característica puede, por ejemplo, ayudar a mejorar la vida útil del dispositivo de monitorización de analitos y/o

simplificar el proceso de emparejamiento del dispositivo de monitorización de analitos con el dispositivo externo para el usuario.

La figura 25 ilustra un esquema de una variante de ejemplo de los circuitos que permite la activación descrita anteriormente del dispositivo de monitorización de analitos tras la inserción. Generalmente, al penetrar en el estrato córneo de la piel y posicionar el electrodo en la punta distal de los componentes de la microaguja en el fluido intersticial dérmico altamente electrolítico, la resistencia de la "Sensor Detect" se reduce en gran medida, activando así el MOSFET de canal p Q401. Una vez que Q401 se enciende, el voltaje de la batería VBAT fluye a VDD_IN y eso proporciona energía al dispositivo. Cuando el microcontrolador se enciende, la primera rutina que ejecuta es poner "PwrEnable" a nivel alto, manteniendo así el dispositivo alimentado poniendo la puerta de Q401 a nivel bajo a través de Q402. Esto se realiza con el fin de mitigar un escenario en el que las microagujas no mantienen contacto con la piel. Si el dispositivo ha estado sujeto a un falso arranque, una alta resistencia en "Sensor_Detect" debe estar presente y el microprocesador puede adoptar "PwrEnable" bajo, quitando así la energía al dispositivo (e inactivando el dispositivo). Otras variantes de ejemplo de estructuras y procedimientos para activar y/o inactivar un dispositivo de monitorización de analitos se describen con más detalle en la solicitud de Patente de los EE. UU. n.º 16/051,398.

Adicional o alternativamente, el microcontrolador puede estar configurado para confirmar activamente la inserción de la matriz de microagujas en la piel basándose en las mediciones del sensor realizadas con la matriz de microagujas. Por ejemplo, una vez que se supone que dos o más microagujas de la matriz de microagujas se han insertado en la piel, puede aplicarse a dichas microagujas un potencial o corriente eléctricos fijos o variables en el tiempo. Se mide el resultado de la medición (por ejemplo, el potencial eléctrico o el valor de la corriente) de una señal generada entre los electrodos de las microagujas insertadas y, a continuación, se compara con un valor de referencia conocido para corroborar la inserción correcta de la matriz de microagujas en la piel. El valor de referencia puede, por ejemplo, incluir un voltaje, una corriente, una resistencia, una conductancia, una capacitancia, una inductancia y/o una impedancia. Otras variantes de ejemplo de estructuras y procedimientos para activar y/o inactivar un dispositivo de monitorización de analitos se describen con más detalle en la solicitud de Patente de los EE. UU. n.º 16/051,398.

En algunas variantes, el microcontrolador puede utilizar una estructura de datos de 8, 16, 32 o 64 bits. Las arquitecturas de microcontrolador adecuadas incluyen arquitecturas ARM® y RISC®, y la memoria flash puede estar integrada o ser externa al microcontrolador para el almacenamiento de datos adecuado. En algunas variantes, el microcontrolador puede ser un microcontrolador de núcleo único, mientras que en algunas variantes el microcontrolador puede ser un microcontrolador multinúcleo (por ejemplo, de doble núcleo) que puede permitir arquitecturas flexibles para optimizar la potencia y/o el rendimiento dentro del sistema. Por ejemplo, los núcleos en el microcontrolador pueden incluir arquitecturas similares o diferentes. Por ejemplo, en una variante de ejemplo, el microcontrolador puede ser un microcontrolador de doble núcleo que incluye un primer núcleo con una arquitectura de alto rendimiento y alta potencia, y un segundo núcleo con una arquitectura de bajo rendimiento y baja potencia. El primer núcleo puede funcionar como un "caballo de batalla" en el sentido de que puede utilizarse para procesar funciones de mayor rendimiento (por ejemplo, mediciones de sensores, cálculos algorítmicos, etc.), mientras que el segundo núcleo puede utilizarse para realizar funciones de menor rendimiento (por ejemplo, rutinas de fondo, transmisión de datos, etc.). En consecuencia, los diferentes núcleos del microcontrolador pueden ejecutarse a diferentes ciclos de trabajo (por ejemplo, el segundo núcleo para funciones de menor rendimiento puede ejecutarse a ciclos de trabajo más altos) optimizados para sus respectivas funciones, mejorando así la eficiencia energética global. Adicional o alternativamente, en algunas variantes, el microcontrolador puede incluir circuitos analógicos integrados, tales como para la interconexión con un sensor o sensores adicionales y/o la matriz de microagujas. En algunas variantes, el microcontrolador puede estar configurado para funcionar con una fuente de alimentación de 0,8 V a 5 V, tal como por ejemplo una fuente de alimentación de 1,2 V a 3 V.

Módulo de comunicación

En algunas variantes, el sistema electrónico del dispositivo de monitorización de analitos puede incluir al menos un módulo de comunicación (por ejemplo, el módulo de comunicación 126 tal como se muestra en la figura 2A), tal como un módulo de comunicación inalámbrica para comunicarse con uno o más dispositivos. Por ejemplo, el módulo de comunicación puede incluir un transceptor inalámbrico integrado en el dispositivo microcontrolador. Sin embargo, el sistema electrónico puede incluir adicional o alternativamente un módulo de comunicación que esté separado del dispositivo microcontrolador. En algunas variantes, el módulo de comunicación puede comunicarse a través de una red inalámbrica (por ejemplo, a través de Bluetooth, NFC, WiFi, RFID, o cualquier tipo de transmisión de datos que no esté conectada por cables). Por ejemplo, los dispositivos pueden comunicarse directamente entre sí en conexión por pares (relación 1: 1, es decir, unidifusión), o en una conexión radial o de difusión (relación "uno a muchos" o 1:m, es decir, multidifusión). Como otro ejemplo, los dispositivos pueden comunicarse entre sí a través de conexiones de red de malla (por ejemplo, "muchos a muchos", o relaciones m:m, o *ad hoc*), tal como a través de redes de malla Bluetooth. La comunicación inalámbrica puede utilizar cualquiera de una pluralidad de estándares, protocolos y tecnologías de comunicación, incluyendo, de forma no limitativa, Sistema Global para Comunicaciones Móviles (GSM), Entorno GSM de Datos Mejorados (EDGE), acceso de paquetes de enlace descendente de alta velocidad (HSDPA), acceso de paquetes de enlace ascendente de alta velocidad (HSUPA), Evolución, Sólo Datos (EV-DO), HSPA, HSPA+, HSPA de doble celda (DC-HSPA), evolución a largo plazo (LTE), comunicación de campo cercano (NFC), acceso múltiple por división de código de banda ancha (W-CDMA), acceso múltiple por división de código (CDMA), acceso múltiple por

división de tiempo (TDMA), Bluetooth, fidelidad inalámbrica (WiFi) (por ejemplo, IEEE 802.11a, IEEE 802.11b, IEEE 802.11g, IEEE 802.11n y similares) o cualquier otro protocolo de comunicación adecuado. Algunos despliegues de redes inalámbricas pueden combinar redes de varias redes celulares o utilizar una combinación de comunicaciones celulares, Wi-Fi y por satélite. En una variante de ejemplo, el módulo de comunicación puede incluir un transceptor inalámbrico integrado en el microcontrolador y que incluya una radio compatible con Bluetooth de baja energía que cumpla con la especificación 5.0 del Grupo de interés especial de Bluetooth.

El módulo de comunicación puede, además, incluir o estar acoplado a una o más antenas (por ejemplo, la antena 128 tal como se muestra en la figura 2A). Por ejemplo, el sistema electrónico puede incluir una antena de chip montada en la PCB, o una antena implementada directamente en la PCB, que puede proporcionar un mejor alcance al tiempo que reduce el coste y la complejidad. En algunas variantes, un usuario que lleva el dispositivo de monitorización de analitos 110 puede funcionar como una antena (por ejemplo, la antena 128). Por ejemplo, la entrada/salida de antena 128 del módulo de comunicación 126 puede conectarse eléctricamente a una única microaguja o a una pluralidad de microagujas, que se insertan en la piel del usuario (por ejemplo, de forma similar a la matriz de microagujas 140 mostrada en la figura 2B). Esto puede aumentar el área de sección transversal efectiva de la antena, proporcionar una adaptación de impedancia adecuada entre la entrada/salida de la antena del módulo de comunicación y el espacio libre, y/o ayudar a mejorar las métricas operativas tales como la ganancia de la antena, la diversidad de la antena, la omnidireccionalidad y la sensibilidad del receptor del módulo de comunicación/eficiencia del transmisor.

Los dispositivos pueden entrar y salir del alcance del módulo de comunicación para conectarse y reconectarse, de modo que el usuario pueda conectarse y transferir información entre dispositivos sin problemas. En algunas variantes, el microcontrolador de cada dispositivo de monitorización de analitos puede tener un número de serie único, lo que permite el seguimiento de dispositivos de monitorización de analitos específicos durante la producción y/o el uso sobre el terreno.

Sensores adicionales

Tal como se ha descrito anteriormente, en algunas variantes, el dispositivo de monitorización de analitos puede incluir uno o más sensores, además, de la matriz de microagujas. Por ejemplo, el dispositivo de monitorización de analitos puede incluir uno o más sensores de temperatura configurados para medir la temperatura de la piel, permitiendo así la compensación de temperatura para el sensor o sensores de analitos. Por ejemplo, en algunas variantes, un sensor de temperatura (por ejemplo, termistor, RTD, unión semiconductor, sensor bimetalico, sensor de termopila) puede estar acoplado a la PCB de dispositivo dentro de la carcasa, de manera que el sensor de temperatura esté dispuesto cerca de una porción orientada hacia la piel o una porción inferior de la carcasa 112. La carcasa puede hacerse más delgada para reducir la resistencia térmica y mejorar la transferencia de calor y, por lo tanto, la precisión de la medición. Adicional o alternativamente, un material térmicamente conductor puede acoplar térmicamente un sensor de temperatura de montaje superficial a la piel del usuario. En las variantes en las que el sensor de temperatura se acopla a la PCB de dispositivo cerca del sustrato de la pastilla de la matriz de microagujas, el material térmicamente conductor puede, por ejemplo, moldearse como un faldón para aliviar los bordes afilados de la pastilla y envolver a lo largo de los bordes de la pastilla y a lo largo de la superficie de la PCB principal.

En algunas variantes, el sensor de temperatura puede emplearse para desarrollar una característica de interpolación de glucosa basada en la corriente medida y una sensibilidad a priori (por ejemplo, nA/mM o pA/mg/dL). En el caso invariante de la temperatura, la característica de corriente eléctrica puede ser modelada por la siguiente relación: $y = m_G[G]$ donde y es la corriente medida, m_G es la sensibilidad de glucosa, y $[G]$ es la concentración de glucosa interpolada. En algunos casos, tal como la incorporación de un canal b insensible al analito, la señal de fondo puede incorporarse a la ecuación anterior: $y = m_G[G] + b$. Incorporando las mediciones de un sensor de temperatura, la característica de la corriente eléctrica puede representarse mediante la siguiente relación: $y = m_G[G] + m_T[T] + b$ donde m_T es la sensibilidad a la temperatura (por ejemplo, pA/°C), T es la temperatura medida, y b es la señal de fondo (por ejemplo, pA). En otros escenarios operativos, la característica de corriente eléctrica se modela mediante la siguiente relación: $y = m_1[G][T] + b$ donde m_1 es un factor de ponderación determinado a priori. En otros escenarios operativos, la característica de corriente eléctrica puede modelarse como una convolución de temperatura y glucosa: $y = \{m_T[T] + m_2\}[G] + b$ donde m_2 es un factor de ponderación determinado a priori. En otros escenarios operativos más, la característica de corriente eléctrica viene dada por la siguiente relación: $y = \{m_G[G] + m_2\}[T][G] + b$. En otros escenarios operativos más, la característica de corriente eléctrica viene dada por la siguiente relación no lineal: $y = \{m_{G2}[G]^2 + m_G[G]\}[T] + b$ donde m_{G2} es un factor de ponderación no lineal. En otros escenarios operativos más, la característica de corriente eléctrica viene dada por la siguiente relación gaussiana: $y = m_G[G]\exp\{-([T] - [T_{OPT}])^2/(2\sigma^2)\} + b$ donde T_{OPT} es la temperatura óptima para la máxima renovación catalítica de la enzima y σ es el intervalo de temperatura de funcionamiento de la enzima.

En algunas variantes, el dispositivo de monitorización de analitos puede incluir al menos una microaguja con un electrodo configurado para funcionar como un canal insensible al analito (por ejemplo, un canal insensible a la glucosa) que tiene una sensibilidad a la temperatura conocida, donde dicha sensibilidad a la temperatura conocida puede utilizarse para compensar la temperatura. Por ejemplo, una ventaja de utilizar un canal insensible a la glucosa incluye la proximidad al sensor de glucosa (por ejemplo, dando lugar a menos errores por gradientes térmicos) y el coste (por ejemplo, reduciendo los componentes externos y los procesos especializados para acoplar térmicamente el sensor a

la piel). En algunas variantes, el dispositivo de monitorización de analitos puede incluir tanto un canal insensible al analito como un termistor, con un algoritmo que utiliza la información de ambos. Adicional o alternativamente, el dispositivo de monitorización de analitos puede incluir uno o varios sensores adicionales que midan la temperatura ambiente, que también pueden ser útiles en el algoritmo de compensación de temperatura.

En algunas variantes, el canal insensible al analito puede utilizarse para realizar mediciones diferenciales y/o sustraer los niveles de ruido de fondo del canal o canales sensibles al analito para mejorar la fidelidad de la señal y/o la relación señal-ruido. El canal insensible al analito puede ser sensible a señales de modo común que también surgen en el canal o canales sensibles al analito (por ejemplo, interferencias endógenas y farmacológicas, atenuaciones de presión, etc.).

Adicional o alternativamente, en algunas variantes, el dispositivo de monitorización de analitos puede incluir al menos un sensor cinético. El sensor cinético puede, por ejemplo, comprender un acelerómetro, un giroscopio y/o una unidad de medición inercial para capturar valores de posición, desplazamiento, trayectoria, velocidad, aceleración y/o orientación del dispositivo. Por ejemplo, dichas mediciones pueden utilizarse para inferir la actividad física del usuario (por ejemplo, pasos, ejercicio intenso) durante una duración finita. Adicional o alternativamente, en algunas variantes, el sensor o sensores cinéticos pueden ser empleados para permitir la detección de las interacciones del usuario con el dispositivo de monitorización de analitos, tales como tocar o dar golpecitos. Por ejemplo, la detección de toques o golpecitos puede emplearse para silenciar o posponer notificaciones, alertas y alarmas, controlar un dispositivo informático móvil conectado de forma inalámbrica o activar/desactivar una interfaz de usuario en el dispositivo de monitorización de analitos (por ejemplo, una pantalla integrada o un indicador luminoso). Los toques o golpecitos se pueden realizar en una secuencia definida y/o durante una duración predeterminada (por ejemplo, al menos 3 segundos, al menos 5 segundos) para provocar ciertas acciones (por ejemplo, desactivación/activación de la pantalla o del indicador luminoso). Adicional o alternativamente, en algunas variantes, el dispositivo de monitorización de analitos puede entrar en un modo de ahorro de energía tras la detección de movimiento o actividad limitada (por ejemplo, ausencia de aceleración significativa) durante al menos un período de tiempo predeterminado (por ejemplo, 15 minutos, 30 minutos, 45 minutos, 1 hora, u otro periodo de tiempo adecuado), según lo medido por el sensor o sensores cinéticos.

Además, o alternativamente, en algunas variantes, el dispositivo de monitorización de analitos puede incluir al menos un reloj en tiempo real (RTC). El reloj en tiempo real puede emplearse para rastrear el tiempo absoluto (por ejemplo, el Tiempo Universal Coordinado, UTC, o la hora local) cuando el dispositivo de monitorización de analitos está almacenado o durante su uso. En algunas variantes, la sincronización con la hora absoluta puede realizarse tras la fabricación del dispositivo de monitorización de analitos. El reloj en tiempo real puede emplearse para estampar la hora en las mediciones de analitos (por ejemplo, mediciones de glucosa) durante el funcionamiento del dispositivo de monitorización de analitos con el fin de crear un conjunto de datos de series temporales que se comunica a un dispositivo periférico conectado (por ejemplo, dispositivo informático móvil), almacenamiento en la nube u otro dispositivo de almacenamiento de datos adecuado, tal como para su posterior revisión por parte del usuario (por ejemplo, usuario del dispositivo de monitorización de analitos), su red de asistencia o su proveedor de atención sanitaria, etc.

Fuente(s) de alimentación

Tal como se muestra en la figura 2A, el dispositivo de monitorización de analitos puede incluir una o más fuentes de energía 130 (por ejemplo, batería) en la carcasa 112, configuradas para proporcionar energía a otros componentes. Por ejemplo, el dispositivo de monitorización de analitos puede incluir una batería de AgO, que tiene una alta densidad de energía y es más respetuosa con el medio ambiente que las baterías de litio. En algunas variantes, puede utilizarse una batería primaria (por ejemplo, no recargable). Además, en algunas variantes, puede utilizarse una batería secundaria (por ejemplo, recargable). Sin embargo, puede utilizarse cualquier fuente de energía adecuada, incluida una batería de litio.

En algunas variantes, la fuente de alimentación puede acoplarse a la PCB de dispositivo mediante un soporte o montaje de perfil bajo que reduce la altura total de los componentes electrónicos, minimizando así la altura o el perfil del dispositivo de monitorización de analitos. Por ejemplo, mientras que los soportes de batería tradicionales aplican fuerza a la parte superior de la batería utilizando un metal conductor con una fuerza de resorte, en algunas variantes un soporte de batería montado lateralmente puede entrar en contacto con los lados de la batería para completar el circuito eléctrico. Por ejemplo, tal como se muestra en la figura 20, un soporte de la batería 2020 montado lateralmente puede incluir un elemento acoplable arqueado que sujeta o entra en contacto con los laterales de la batería sin aumentar el volumen vertical. El soporte de la batería 2020 puede incluir, además, uno o más orificios de montaje para acoplarse a la PCB de dispositivo a través de uno o más elementos de sujeción adecuados (y/o puede acoplarse a la PCB de dispositivo de cualquier manera adecuada). En algunas variantes, la carcasa puede tener un tamaño y/o forma con tolerancias adecuadas para aplicar una fuerza vertical o descendente sobre la batería hacia la PCB de dispositivo, con el fin de mantener la batería en contacto con la PCB.

Aplicador

En algunas variantes, el dispositivo de monitorización de analitos puede aplicarse manualmente. Por ejemplo, un usuario puede retirar una película protectora de la capa adhesiva y presionar manualmente el dispositivo sobre su piel en el lugar de aplicación deseado. Adicional o alternativamente, como se ilustra en la figura 1, en algunas variantes, el dispositivo de monitorización de analitos puede aplicarse a la piel utilizando un aplicador 160 adecuado. El aplicador 160 puede, por ejemplo, estar configurado para empujar el dispositivo de monitorización de analitos 110 hacia la piel del usuario de manera que la matriz de microagujas 140 del dispositivo de monitorización de analitos 110 pueda insertarse en la piel (por ejemplo, hasta la profundidad deseada).

Kits

En algunas variantes, algunos o todos los componentes del sistema de monitorización de analitos pueden suministrarse en un kit (por ejemplo, a un usuario, a un clínico, etc.). Por ejemplo, un kit puede incluir al menos un dispositivo de monitorización de analitos 110 y/o al menos un aplicador 160. En algunas variantes, un kit puede incluir múltiples dispositivos de monitorización de analitos 110, que pueden formar un suministro de dispositivos de monitorización de analitos suficiente para un periodo de tiempo predeterminado (por ejemplo, una semana, dos semanas, tres semanas, un mes, dos meses, tres meses, seis meses, un año, etc.). El kit puede incluir cualquier proporción adecuada de aplicadores y dispositivos de monitorización de analitos (por ejemplo, 1:1, inferior a 1:1, superior a 1:1). Por ejemplo, el kit puede incluir el mismo número de aplicadores que de dispositivos de monitorización de analitos, tal como en el caso de que cada aplicador sea de un solo uso y esté configurado para desecharse después de su uso en la aplicación de un dispositivo de monitorización de analitos respectivo al usuario. Como otro ejemplo, el kit puede incluir un número de aplicadores inferior al número de dispositivos de monitorización de analitos en el kit (por ejemplo, un aplicador por cada dos o tres dispositivos de monitorización de analitos), tal como si un aplicador está destinado a ser reutilizado para aplicar múltiples dispositivos de monitorización de analitos o si se cargan múltiples dispositivos de monitorización de analitos en un único aplicador para aplicaciones repetidas. Como otro ejemplo, el kit puede incluir un número de aplicadores superior al número de dispositivos de monitorización de analitos en el kit (por ejemplo, dos aplicadores por dispositivo de monitorización de analitos), tal como para proporcionar aplicadores adicionales o redundantes en caso de pérdida o rotura del aplicador, etc.

En algunas variantes, el kit puede incluir, además, instrucciones de uso para el dispositivo de monitorización de analitos y/o el aplicador (por ejemplo, instrucciones para aplicar el dispositivo de monitorización de analitos manualmente o con el aplicador, instrucciones para emparejar el dispositivo de monitorización de analitos con uno o más dispositivos periféricos (por ejemplo, dispositivos informáticos tal como un teléfono móvil), etc.).

Esterilización del dispositivo de monitorización de analitos

Tal como se ha descrito anteriormente, los dispositivos de monitorización de analitos 110 tal como los descritos en el presente documento se diferencian de otros dispositivos de MCG al menos en que los elementos de detección (por ejemplo, la matriz de microagujas) y la electrónica están integrados en una sola unidad. Una de las ventajas de esta integración es que el usuario no tiene que realizar ningún montaje del dispositivo de monitorización de analitos 110. Sin embargo, existen problemas de esterilización que dificultan dicha integración.

Los dispositivos MCG tradicionales y los sensores electroquímicos similares suelen esterilizarse mediante procesos incompatibles con la electrónica. Por ejemplo, la esterilización convencional de sensores electroquímicos utiliza radiación gamma o radiación de haz de electrones para esterilizar los elementos de detección. Sin embargo, las partículas bosónicas o fermiónicas asociadas a estos procesos de esterilización interfieren con el funcionamiento de la electrónica. Por lo tanto, habitualmente el componente o componentes electrónicos deben esterilizarse por separado, lo que obliga al usuario final a realizar algún tipo de montaje del dispositivo, o bien el componente o componentes electrónicos simplemente no se esterilizan, lo que puede provocar problemas de contaminación.

Por el contrario, las tecnologías de detección descritas anteriormente están configuradas para ser compatibles con una forma de esterilización adecuada tanto para los elementos de detección como para los electrónicos. En algunas variantes, tal como se ha descrito anteriormente, los electrodos de trabajo de la matriz de microagujas pueden incluir una capa de biorreconocimiento que incluye un elemento de biorreconocimiento reticulado. Por ejemplo, el elemento de biorreconocimiento puede estar reticulado con una especie química carbonilo condensadora de amina, que ayuda a unir los grupos amina y, por tanto, a estabilizar el elemento de biorreconocimiento dentro de la capa de biorreconocimiento. Por ejemplo, el elemento de biorreconocimiento puede incluir una enzima (por ejemplo, glucosa oxidasa) que está reticulada con glutaraldehído, formaldehído, glioxal, malonaldehído, succinaldehído y/u otras especies adecuadas y luego incrustada en un polímero conductor tal como se ha descrito anteriormente.

Un resultado de la estructura reticulada descrita anteriormente es que la enzima está suficientemente estabilizada para que pueda someterse a procedimientos gaseosos de esterilización, tal como la esterilización por óxido de etileno (OE), con solo un impacto sorprendentemente mínimo en los elementos de detección en términos de rendimiento de detección. Por lo tanto, dado que la electrónica puede someterse a la esterilización OE, en algunas variantes, los dispositivos de monitorización de analitos 110 están configurados de forma única y ventajosa para sobrevivir a un procedimiento de esterilización "todo en uno" con sus elementos electrónicos y de detección totalmente integrados y esterilizados simultáneamente en una sola unidad, sin dañar ninguno de los dos conjuntos de componentes.

En consecuencia, en algunas variantes, un procedimiento de esterilización de un dispositivo de monitorización de analitos puede incluir la exposición del dispositivo de monitorización de analitos a un gas esterilizador, donde el dispositivo de monitorización de analitos incluye una carcasa (por ejemplo, una carcasa ponible), una matriz de microagujas que se extiende desde la carcasa e incluye un sensor de analitos, y un sistema electrónico dispuesto en la carcasa y acoplado eléctricamente a la matriz de microagujas. El dispositivo de monitorización de analitos se expone al gas esterilizador durante un tiempo de permanencia suficiente para esterilizar el dispositivo de monitorización de analitos. En algunas variantes, el dispositivo de monitorización de analitos puede esterilizarse hasta un nivel de garantía de esterilidad (SAL) de 10^{-6} (es decir, con una probabilidad de que no haya más de 1 microorganismo viable entre 1.000.000 de dispositivos esterilizados).

La figura 21 ilustra una variante de ejemplo de un procedimiento 2100 para esterilizar un dispositivo de monitorización de analitos. El procedimiento 2100 puede incluir, por ejemplo, insertar un dispositivo de monitorización de analitos en una cámara 2110 adecuada para la esterilización, precondicionar el dispositivo de monitorización de analitos 2120, exponer el dispositivo de monitorización de analitos a un gas esterilizador 2130, y airear el dispositivo de monitorización de analitos 2140.

La figura 22 muestra un esquema de una variante de ejemplo de un sistema de esterilización que incluye una cámara (o una serie de cámaras) adecuada para esterilizar un dispositivo de monitorización de analitos. Por ejemplo, el sistema de esterilización puede incluir al menos una cámara para ejecutar un proceso de precondicionamiento, al menos una cámara para un proceso de esterilización, y/o al menos una cámara para un proceso de aireación. En algunas variantes, la misma cámara puede ser utilizada para dos o más de estos procesos del procedimiento 2100.

Así, por ejemplo, un dispositivo de monitorización de analitos puede colocarse dentro de una cámara de precondicionamiento para el proceso de precondicionamiento 2120. Tal como se ha descrito anteriormente, el dispositivo de monitorización de analitos puede colocarse en la cámara como un dispositivo integrado, incluyendo tanto elementos de detección electroquímica como componentes electrónicos.

El precondicionamiento puede servir para calentar y humedecer el dispositivo de monitorización de analitos a una temperatura y contenido de humedad estables antes de entrar en la cámara de esterilización, lo que puede ayudar a garantizar la consistencia y fiabilidad del proceso de esterilización, independientemente de las condiciones ambientales. Tal como se muestra en la figura 23, el precondicionamiento del dispositivo de monitorización de analitos puede incluir la reducción de la presión en la cámara a un punto de ajuste de vacío (por ejemplo, 1,0 psia). El vacío puede establecerse gradualmente, tal como a una velocidad de aproximadamente 2 psia/minuto u otra velocidad adecuada. Además, el precondicionamiento puede incluir el ajuste de otras condiciones ambientales a varios puntos de ajuste durante un tiempo de permanencia predeterminado. Por ejemplo, tal como se muestra en la figura 23, después de reducir la presión al punto de ajuste de vacío, se puede inyectar vapor en la cámara para establecer la temperatura, la humedad relativa y/o la humedad en puntos de ajuste predeterminados. Por ejemplo, en una implementación, la temperatura dentro de la cámara puede establecerse entre aproximadamente 35 grados Celsius y aproximadamente 40 grados Celsius, o aproximadamente 38 grados Celsius, lo que puede ser adecuado para evitar la desnaturalización del elemento de biorreconocimiento (por ejemplo, la enzima) debido a un calor más elevado durante el precondicionamiento. Como otro ejemplo, la humedad relativa puede establecerse entre aproximadamente 45 % y aproximadamente 55 % (o aproximadamente 51 %). Los puntos de ajuste de temperatura, humedad relativa y vacío pueden mantenerse durante un tiempo de permanencia predeterminado, tal como por ejemplo entre aproximadamente 90 minutos y aproximadamente 180 minutos, entre aproximadamente 100 minutos y aproximadamente 100 minutos y aproximadamente 160 minutos, entre aproximadamente 110 minutos y aproximadamente 140 minutos, o aproximadamente 120 minutos, u otro período de tiempo adecuado. Una vez transcurrido el tiempo de permanencia, la cámara puede evacuarse y/o el dispositivo de monitorización de analitos acondicionado puede retirarse y colocarse en una cámara de esterilización.

Tal como se muestra en la figura 21, después de precondicionar el dispositivo de monitorización de analitos, el procedimiento puede incluir la exposición del dispositivo de monitorización de analitos a un gas esterilizador 2130, tal como óxido de etileno (OE). En algunas variantes, el OE puede introducirse en la cámara de esterilización a una concentración de gas de entre aproximadamente 425 mg/L y aproximadamente 475 mg/L, o aproximadamente 450 mg/L. Tal como se muestra en la figura 23, durante el proceso de esterilización la presión en la cámara puede ser ajustada a un punto de ajuste del esterilizador de entre aproximadamente 5 psia y aproximadamente 6 psia, o aproximadamente 5.3 psia. En algunas variantes, al menos aproximadamente el 97 % del aire debe ser evacuado de la cámara antes de suministrar el gas OE a la cámara. Adicional o alternativamente, puede establecerse una serie de vacíos parciales en la cámara seguidos de una serie de inyecciones de nitrógeno (N_2) para purgar una cantidad suficiente de aire de la cámara. De forma similar a la temperatura durante el precondicionamiento, la temperatura de la cámara durante la esterilización puede establecerse entre aproximadamente 35 grados Celsius y aproximadamente 40 grados Celsius, o aproximadamente 38 grados Celsius. La temperatura puede aumentarse hasta el punto de ajuste de temperatura a medida que se introduce el OE. Después de introducir el gas OE en la cámara, el dispositivo de control de analitos puede permanecer expuesto al gas OE durante un tiempo de permanencia del esterilizador o un tiempo de exposición adecuados. Los tiempos de permanencia del esterilizador adecuados pueden, por ejemplo, oscilar entre aproximadamente 90 minutos y aproximadamente 180 minutos, entre aproximadamente 100 minutos y

aproximadamente 100 minutos y aproximadamente 160 minutos, entre aproximadamente 110 minutos y aproximadamente 140 minutos, o aproximadamente 120 minutos, u otro periodo de tiempo adecuado suficiente para esterilizar el dispositivo de monitorización de analitos. Debe entenderse que, en algunas variantes, un aumento de la temperatura durante la exposición al OE reducirá el tiempo de permanencia necesario del OE (por ejemplo, como regla general, cada aumento de 10 grados Celsius en la temperatura puede reducir el tiempo de permanencia del OE aproximadamente a la mitad). Tras el tiempo de permanencia del esterilizador, la cámara puede someterse a un ciclo de vacío/aire para purgar el OE de la cámara.

Tal como se muestra en la figura 21, el procedimiento 2100 puede incluir la aireación del dispositivo de monitorización de analitos 2140. La aireación del dispositivo de monitorización de analitos puede permitir la eliminación adicional de cualquier gas residual del dispositivo (por ejemplo, antes del envasado y almacenamiento), ya que el OE es inflamable y cualquier OE residual en el dispositivo después de la esterilización puede ser extremadamente tóxico. En algunas variantes, la aireación puede ocurrir a temperatura ambiente. Tal como se muestra en la figura 23, la aireación puede durar un periodo de tiempo predeterminado suficiente para permitir una desgasificación completa. Por ejemplo, el proceso de aireación puede durar entre al menos aproximadamente 4 horas y 24 horas, tal como aproximadamente 12 horas. En otras variantes, el proceso de aireación puede durar al menos aproximadamente 12 horas, al menos aproximadamente 15 horas, o al menos 24 horas, etc.

Ejemplo

Se evaluó la viabilidad de un ciclo de esterilización por OE para esterilizar un dispositivo de monitorización de analitos tal como los descritos en el presente documento. Brevemente, el preacondicionamiento se realizó durante dos horas a una temperatura de 38 grados Celsius. A continuación, se expusieron al gas OE durante dos horas a 38 grados Celsius. Tras la exposición al OE, las muestras se airearon para ventilar el gas OE a temperatura ambiente durante un mínimo de 12 horas. Los detalles del protocolo de exposición al OE se muestran en la Tabla 1:

Tabla 1. Protocolo de exposición al OE de ejemplo

<u>Puntos de ajuste de esterilización</u>	
Concentración de gas OE	450 mg/L (100 % OE)
Temperatura	38°C
Humedad relativa	51 %
Vacío inicial	1,0 psia
Tiempo de permanencia del gas OE	120 minutos
Tiempo de permanencia del vapor	120 minutos
<u>Puntos de ajuste de aireación</u>	
Temperatura	ambiente
Tiempo	12 horas (mínimo)
<u>Post-vacío</u>	
	3,5 psia
<u>DETOX A</u>	
Purga inicial de vapor	3,7 psia
Tiempo de permanencia de la purga inicial de vapor	0 min
Pulso de vapor	3,7 psia
Tiempo de permanencia del pulso de vapor	5 min
Vacío	3,5 psia
Purga de vapor	3,7 psia
Tiempo de permanencia de la purga de vapor	0
<u>DETOX B</u>	
Pulso de vapor	3,7 psia
Tiempo de permanencia del pulso de vapor	5 minutos
Vacío	3,5 psia
Purga de vapor	3,7 psia
Tiempo de permanencia de la purga de vapor	0 min

DETOX B	
Lavados con aire	11,0-2,0 psia (5 en total)

5 Para probar la estabilidad de la química de detección tras la exposición al OE, se sometieron seis sensores de microagujas funcionalizados a un ciclo de esterilización por OE. En este ejemplo, se evaluó en este estudio de viabilidad la química de detección utilizando la reticulación amida de la glucosa oxidasa. La figura 24 muestra la sensibilidad retenida para los seis sensores después de la exposición a OE (OE), así como para tres sensores que funcionaron como control negativo (no procesar (DNP)). En general, los seis sensores que fueron expuestos al OE siguieron siendo sensibles a la glucosa después del procesamiento. El porcentaje medio de sensibilidad conservada fue del 75 %.

10 Tres de los sensores que se expusieron al OE también se sometieron posteriormente a pruebas de estabilidad operativa en PBS con 6 mM de glucosa durante siete días. Los sensores se mantuvieron en solución y la sensibilidad se midió calibrando los sensores una vez al día. Los resultados resumidos de las pruebas de estabilidad operativa se muestran en la figura 24B. Se observa que los sensores permanecieron estables durante el transcurso de la prueba. No se obtuvieron datos para los días cinco y seis debido a un error del instrumento. Esta tendencia es similar a la observada en los sensores esterilizados con irradiación gamma.

15 Además, se utilizaron tres sensores expuestos a OE para comprobar la estabilidad de almacenamiento. La figura 24C muestra la sensibilidad media el día 0 (antes de la exposición al OE), el día 14 y el día 28. Los sensores se almacenaron en seco entre los días 14 y 28 a 37 grados Celsius. La sensibilidad media retenida desde el día 14 hasta el día 28 de almacenamiento en seco fue del 92 %. Esto demuestra el potencial de poder esterilizar utilizando OE y almacenar los sensores después de la exposición al OE.

20 Por lo tanto, la química de sensor reticulado resultó ser suficientemente estable a la exposición al OE, lo que indica que el uso del proceso de OE es factible para esterilizar un dispositivo de monitorización de analitos con elementos de detección que incluyen la química del sensor reticulado. Además, la química después de la exposición al OE fue estable durante siete días de funcionamiento activo y también durante el almacenamiento en seco.

25 En algunas variantes, el sensor puede desacoplarse de la electrónica y someterse a otros procedimientos adecuados de esterilización, incluidos los basados en la irradiación mediante rayos/partículas gamma o con un haz de electrones de suficiente potencial de aceleración. La dosis de esterilización (por ejemplo, la duración y la energía de las partículas) puede controlarse para lograr un nivel satisfactorio de esterilidad, incluido un nivel de garantía de esterilidad (SAL) inferior a 1E-6. En algunas variantes, los componentes electrónicos no requieren esterilización, ya que no entran en contacto con superficies de la piel dañadas o comprometidas. En tales variantes, los componentes electrónicos pueden acoplarse al sensor antes de la aplicación de todo el sistema a la piel del usuario.

Uso del sistema de monitorización de analitos

30 A continuación se describe una visión general de diversos aspectos de un procedimiento de uso y funcionamiento del sistema de monitorización de analitos, incluidos el dispositivo de monitorización de analitos y los dispositivos periféricos, etc.

Aplicación del dispositivo de monitorización de analitos

35 Tal como se ha descrito anteriormente, el dispositivo de monitorización de analitos se aplica a la piel de un usuario de forma que la matriz de microagujas del dispositivo penetra en la piel y los electrodos de la matriz de microagujas se colocan en la dermis superior para acceder al líquido intersticial dérmico. Por ejemplo, en algunas variantes, la matriz de microagujas puede estar configurada geoméricamente para penetrar en la capa externa de la piel, el estrato córneo, atravesar la epidermis y descansar en la dermis papilar o reticular superior. La región de detección, confinada al electrodo en el extremo distal de cada microaguja constituyente de la matriz (como se ha descrito anteriormente) puede configurarse para descansar y permanecer asentada en la dermis papilar o reticular superior tras la aplicación, a fin de garantizar una exposición adecuada al líquido intersticial dérmico circulante (ISF) sin riesgo de hemorragia o influencia indebida en las terminaciones nerviosas.

40 En algunas variantes, el dispositivo de monitorización de analitos puede incluir una carcasa o parche ponible con una capa adhesiva configurada para adherirse a la piel y fijar la matriz de microagujas en su posición. Mientras que el dispositivo de monitorización de analitos puede aplicarse manualmente (por ejemplo, retirando una película protectora de la capa adhesiva y presionando manualmente el parche sobre la piel en un lugar de uso deseado), en algunas variantes el dispositivo de monitorización de analitos puede aplicarse a la piel utilizando un aplicador adecuado.

45 El dispositivo de monitorización de analitos puede aplicarse en cualquier lugar adecuado, aunque en algunas variantes puede ser conveniente evitar las zonas anatómicas de piel gruesa o callosa (por ejemplo, las regiones palmar y plantar), o las zonas sometidas a una flexión significativa (por ejemplo, el olécranon o la rótula). Los lugares de uso

5 adecuados pueden incluir, por ejemplo, el brazo (por ejemplo, el brazo, el antebrazo), el hombro (por ejemplo, sobre el deltoides), el dorso de las manos, el cuello, la cara, el cuero cabelludo, el torso (por ejemplo, en la espalda, tal como en la región torácica, la región lumbar, la región sacra, etc., o en el pecho o el abdomen), las nalgas, las piernas (por ejemplo, la parte superior de las piernas, la parte inferior de las piernas, etc.), y/o la parte superior de los pies, etc.

10 Tal como se ha descrito anteriormente, en algunas variantes el dispositivo de monitorización de analitos puede estar configurado para activarse automáticamente en el momento de la inserción, y/o confirmar la inserción correcta en la piel. Los detalles de estas características se han descrito con más detalle anteriormente. En algunas variantes, los procedimientos para realizar dicha activación y/o confirmación pueden ser similares a los descritos en la solicitud de la Patente de los EE.UU. n.º 16/051,398.

Emparejamiento con un dispositivo periférico

15 En algunas variantes, el dispositivo de monitorización de analitos puede emparejarse con al menos un dispositivo periférico, de modo que el dispositivo periférico reciba datos emitidos o transmitidos de otro modo desde el dispositivo de monitorización de analitos, incluidos los datos de medición. Los dispositivos periféricos adecuados incluyen, por ejemplo, un dispositivo informático móvil (por ejemplo, un teléfono inteligente, un reloj inteligente) que puede estar ejecutando una aplicación móvil.

20 Además, alternativamente, un dispositivo de monitorización de analitos puede emparejarse (o combinarse de otro modo) con un dispositivo de administración terapéutica (por ejemplo, una pluma o bomba de insulina). Por ejemplo, un dispositivo de monitorización de analitos puede combinarse con un dispositivo de administración terapéutica de forma similar a la descrita en las solicitudes de patente de los EE. UU. n.º 62/823,628 y 62/862,658. Los estudios han demostrado que los usuarios con dispositivos de administración de insulina que disponen de algoritmos inteligentes que controlan la dosificación se encuentran en intervalo euglucémico (es decir, niveles saludables de glucosa en sangre) >95 % del tiempo cuando se dispone de MCG. La capacidad del dispositivo de monitorización de analitos para comunicarse directamente con los dispositivos de administración de insulina (es decir, sin necesidad de un teléfono inteligente intermediario) permite a los usuarios aumentar significativamente el tiempo en intervalo al eliminar el tiempo en el que el MCG no está disponible (durante el calentamiento o el cambio de los dispositivos de monitorización de analitos). Esta función también puede permitir a los usuarios llevar varios dispositivos de monitorización de analitos que detectan diferentes analitos simultáneamente e introducir datos en la misma aplicación móvil.

35 Tal como se ha descrito anteriormente, el emparejamiento puede realizarse a través de módulos de comunicación inalámbrica adecuados (por ejemplo, implementando Bluetooth). En algunas variantes, el emparejamiento puede producirse después de que el dispositivo de monitorización de analitos se aplique e inserte en la piel de un usuario (por ejemplo, después de que se active el dispositivo de monitorización de analitos). Adicional o alternativamente, el emparejamiento puede producirse antes de que el dispositivo de monitorización de analitos se aplique e inserte en la piel de un usuario.

40 Así, el dispositivo móvil u otro dispositivo emparejado puede recibir los datos emitidos o transmitidos desde el dispositivo de monitorización de analitos. El dispositivo periférico puede mostrar, almacenar y/o transmitir los datos de medición al usuario y/o al proveedor de asistencia sanitaria y/o a la red de apoyo. Además, en algunas variantes, dicho dispositivo móvil oponible emparejado realiza un tratamiento algorítmico de los datos para mejorar la fidelidad, precisión y/o calibración de la señal, etc. En algunas variantes, los datos de medición y/u otra información del usuario pueden comunicarse y/o almacenarse adicional o alternativamente a través de una red (por ejemplo, una red en la nube).

50 A modo de ilustración, en algunas variantes, un dispositivo informático móvil u otro dispositivo informático (por ejemplo, teléfonos inteligentes, relojes inteligentes, tabletas, etc.) puede estar configurado para ejecutar una aplicación móvil que proporciona una interfaz para mostrar valores de glucosa estimados, información de tendencias y datos históricos, etc. Aunque la siguiente descripción se refiere específicamente a la glucosa como analito diana, debe entenderse que las características y los procesos descritos a continuación con respecto a la glucosa pueden aplicarse de forma similar a aplicaciones relacionadas con otros tipos de analitos.

55 En algunas variantes, la aplicación móvil puede utilizar el marco Bluetooth del dispositivo informático móvil para buscar el dispositivo de monitorización de analitos. Tal como se muestra en la figura 26, el dispositivo de monitorización de analitos puede encenderse o inicializarse en cuanto se aplica a la piel, y el dispositivo de monitorización de analitos puede iniciar el proceso de publicidad. A continuación, la aplicación móvil puede conectarse al dispositivo de monitorización de analitos y comenzar a preparar el sensor para la medición. En caso de que la aplicación móvil detecte múltiples dispositivos de monitorización de analitos, la aplicación móvil puede detectar el dispositivo de monitorización de analitos que esté más próximo a ella y/o puede solicitar al usuario (por ejemplo, a través de la interfaz de usuario del dispositivo móvil) que confirme la desambiguación. En algunas variantes, la aplicación móvil también puede ser capaz de conectarse a múltiples dispositivos de monitorización de analitos simultáneamente. Esto puede ser útil, por ejemplo, para sustituir sensores que están llegando al final de su vida útil.

65

En algunas variantes, puede utilizarse el protocolo Bluetooth® Low Energy™ (BLE) para la conectividad. Por ejemplo, el sensor implementa un perfil periférico BLE personalizado para el sistema de monitorización de analitos. Los datos pueden intercambiarse tras establecer una conexión BLE estándar segura entre el dispositivo de monitorización de analitos y el teléfono inteligente, el reloj inteligente o tableta que ejecuta la aplicación móvil. La conexión BLE puede mantenerse de forma permanente durante toda la vida útil del sensor. Si la conexión se interrumpe por cualquier motivo (por ejemplo, señal débil), el dispositivo de monitorización de analitos puede empezar a anunciarse de nuevo y la aplicación móvil puede restablecer la conexión lo antes posible (es decir, cuando se encuentre dentro del alcance/proximidad física).

En algunas variantes, puede haber una o más capas adicionales de seguridad implementadas en la parte superior de la conexión BLE para garantizar el acceso autorizado que consiste en una combinación de una o más técnicas tales como la protección de código de acceso, secretos compartidos, el cifrado y la autenticación de múltiples factores.

La aplicación móvil puede guiar al usuario para iniciar un nuevo dispositivo de monitorización de analitos. Una vez completado este proceso, la aplicación móvil no será necesaria para que el dispositivo de monitorización de analitos funcione y registre las mediciones. En algunas variantes, un dispositivo inteligente de administración de insulina que esté conectado al dispositivo de monitorización de analitos puede ser autorizado desde la aplicación móvil para recibir lecturas de glucosa del sensor directamente. Adicional o alternativamente, un dispositivo de visualización secundario como un reloj inteligente puede ser autorizado desde la aplicación móvil para recibir lecturas de glucosa desde el sensor directamente.

Además, en algunas variantes, la aplicación móvil puede ayudar adicional o alternativamente a calibrar el dispositivo de monitorización de analitos. Por ejemplo, el dispositivo de monitorización de analitos puede indicar una solicitud de calibración a la aplicación móvil, y la aplicación móvil puede solicitar la entrada de calibración del usuario para calibrar el sensor.

Mediciones del sensor

Una vez que se ha insertado el dispositivo de monitorización de analitos y se ha completado el calentamiento y cualquier calibración, el dispositivo de monitorización de analitos puede estar listo para proporcionar mediciones de sensor de un analito diana. El analito diana (y cualquier cofactor o cofactores necesarios) se difunde desde el medio biológico, a través de las capas biocompatibles y limitadoras de difusión del electrodo de trabajo, hasta la capa de biorreconocimiento que incluye el elemento de biorreconocimiento. En presencia de un cofactor (si está presente), el elemento de biorreconocimiento puede convertir el analito diana en un producto electroactivo.

Puede aplicarse un potencial de polarización entre los electrodos de trabajo y de referencia del dispositivo de monitorización de analitos, y puede fluir una corriente eléctrica desde el contraelectrodo para mantener la relación de potencial fija entre los electrodos de trabajo y de referencia. Esto provoca la oxidación o reducción del producto electroactivo, haciendo que fluya una corriente entre los electrodos de trabajo y los contraelectrodos. El valor de la corriente es proporcional a la velocidad de la reacción redox en el electrodo de trabajo y, específicamente, a la concentración del analito de interés según la relación de Cottrell, tal como se ha descrito anteriormente con más detalle.

La corriente eléctrica puede convertirse en una señal de tensión mediante un amplificador de transimpedancia y cuantificarse en un flujo de bits digital mediante un convertidor analógico-digital (CAD). Alternativamente, la corriente eléctrica puede cuantificarse directamente en un flujo de bits digital mediante un CAD en modo corriente. La representación digital de la corriente eléctrica puede procesarse en el microcontrolador o microcontroladores integrados en el dispositivo de monitorización de analitos y transmitirse al módulo de comunicación inalámbrica para su difusión o transmisión (por ejemplo, a uno o más dispositivos periféricos). En algunas variantes, el microcontrolador puede realizar un tratamiento algorítmico adicional de los datos para mejorar la fidelidad, precisión y/o calibración de la señal, etc.

En algunas variantes, la representación digital de la corriente eléctrica, o señal del sensor, puede correlacionarse con una medición de analito (por ejemplo, medición de glucosa) por el dispositivo de monitorización de analitos. Por ejemplo, el microcontrolador puede ejecutar una rutina programada en firmware para interpretar la señal digital y realizar cualquier algoritmo relevante y/u otro análisis. Mantener el análisis a bordo del dispositivo de monitorización de analitos puede, por ejemplo, permitir que el dispositivo de monitorización de analitos transmita la medición o mediciones de analitos a múltiples dispositivos en paralelo, garantizando al mismo tiempo que cada dispositivo conectado tenga la misma información. Así, en general, los valores del analito diana del usuario (por ejemplo, glucosa) pueden estimarse y almacenarse en el dispositivo de monitorización de analitos y comunicarse a uno o más dispositivos periféricos.

El intercambio de datos puede ser iniciado por la aplicación móvil o por el dispositivo de monitorización de analitos. Por ejemplo, el dispositivo de monitorización de analitos puede notificar a la aplicación móvil nuevos datos de analitos a medida que estén disponibles. La frecuencia de las actualizaciones puede variar, por ejemplo, entre aproximadamente 5 segundos y aproximadamente 5 minutos, y puede depender del tipo de datos. Adicional o

alternativamente, la aplicación móvil puede solicitar datos al dispositivo de monitorización de analitos (por ejemplo, si la aplicación móvil identifica lagunas en los datos que ha recopilado, tal como debido a desconexiones).

Si la aplicación móvil no está conectada al dispositivo de monitorización de analitos, es posible que la aplicación móvil no reciba datos de la electrónica del sensor. Sin embargo, la electrónica del dispositivo de monitorización de analitos puede almacenar cada punto de datos de analitos reales y/o estimados. Cuando la aplicación móvil se vuelve a conectar al dispositivo de monitorización de analitos, puede solicitar los datos que se ha perdido durante el periodo de desconexión y la electrónica del dispositivo de monitorización de analitos puede transmitir ese conjunto de datos también (por ejemplo, relleno).

En general, la aplicación móvil puede estar configurada para mostrar datos de medición de analitos en tiempo real o casi en tiempo real, por ejemplo, en la pantalla del dispositivo informático móvil que ejecuta la aplicación móvil. En algunas variantes, la aplicación móvil puede comunicarse a través de una interfaz de usuario en relación con el análisis de la medición de analitos, tal como alertas, alarmas, información sobre tendencias, etc., para notificar al usuario las mediciones de analitos que requieren atención o acciones de seguimiento (por ejemplo, valores altos de analitos, valores bajos de analitos, altas tasas de cambio, valores de analitos fuera de un intervalo preestablecido, etc.). En algunas variantes, la aplicación móvil puede facilitar adicional o alternativamente la comunicación de los datos de medición a la nube para su almacenamiento y/o archivo para su posterior recuperación.

Interpretación de la interfaz de usuario del dispositivo de monitorización de analitos

En algunas variantes, la información relativa a los datos de medición de analitos y/o al dispositivo de monitorización de analitos puede comunicarse a través de una interfaz de usuario del dispositivo de monitorización de analitos. En algunas variantes, la interfaz de usuario del dispositivo de monitorización de analitos puede utilizarse para comunicar información a un usuario, además, de, o como alternativa a, comunicar dicha información a través de un dispositivo periférico tal como, por ejemplo, a través de una aplicación móvil en un dispositivo informático. En consecuencia, un usuario y/o las personas de su entorno pueden ver de forma fácil e intuitiva el propio dispositivo de monitorización de analitos para evaluar los datos de medición de analitos (por ejemplo, el estado de medición de analitos, tal como los niveles de medición de analitos actuales y/o de tendencia) y/o el estado del dispositivo, sin necesidad de ver un dispositivo independiente (por ejemplo, un dispositivo periférico u otro dispositivo remoto y en comunicación con el dispositivo de monitorización de analitos). La disponibilidad de dicha información directamente en el propio dispositivo de monitorización de analitos también puede permitir al usuario y/o a las personas de su entorno ser alertados con mayor rapidez de cualquier problema (por ejemplo, mediciones de analitos que estén por encima o por debajo del intervalo objetivo, y/o mediciones de analitos que estén aumentando o disminuyendo a un ritmo alarmante), permitiendo así al usuario tomar las medidas correctivas adecuadas con mayor rapidez.

Por ejemplo, las figuras 32A a 32C representan una variante de ejemplo de un dispositivo de medición de analitos 3200 que incluye una interfaz de usuario 3220 con múltiples luces indicadoras, incluyendo luces indicadoras 3224a-3224c, que pueden iluminarse selectivamente para comunicar un estado del usuario (por ejemplo, información relacionada con la medición de analitos en el usuario). La interfaz de usuario 3220 puede ser similar, por ejemplo, a la interfaz de usuario 3120 descrita anteriormente con respecto a la figura 31A y/o figura 31B. Aunque la interfaz de usuario 3220 incluye tres luces indicadoras 3224a-3224c, debe entenderse que en algunas variantes, la interfaz de usuario 3220 puede incluir cualquier número adecuado de luces, incluyendo menos de tres (por ejemplo, una, dos) o más de tres (por ejemplo, cuatro, cinco, seis o más).

Las luces indicadoras 3224a-3224c pueden disponerse de manera secuencial, de modo que sus posiciones relativas ayuden al usuario a comprender intuitivamente la información comunicada colectivamente por la interfaz de usuario. Por ejemplo, las tres luces indicadoras 3224a-3224c pueden iluminarse para indicar generalmente tres niveles progresivos (o intervalos) de mediciones de analito: la luz indicadora más baja 3224a puede iluminarse para indicar generalmente una medición de analito que es la más baja de los tres niveles, la luz indicadora media 3224b puede iluminarse para indicar generalmente una medición de analito que está en el medio de los tres niveles, y la luz indicadora más alta 3224c puede iluminarse para indicar generalmente una medición de analito que es la más alta de los tres niveles. En una variante de ejemplo, la luz indicadora más baja 3224a puede ser iluminada para indicar una medición de analito que está en un intervalo objetivo (figura 32A), la luz indicadora media 3224b puede ser iluminada para indicar una medición de analito que está por encima de un intervalo objetivo (figura 32B), y la luz indicadora más alta 3224c puede ser iluminada para indicar una medición de analito que está significativamente por encima de un intervalo objetivo (figura 32C). En otra variante de ejemplo, la luz indicadora más baja 3224a puede iluminarse para indicar una medición de analito que está por debajo de un intervalo objetivo, la luz indicadora media 3224b puede iluminarse para indicar una medición de analito que está dentro del intervalo objetivo, y la luz indicadora más alta 3224c puede iluminarse para indicar una medición de analito que está por encima de un intervalo objetivo.

Los valores de umbral para un intervalo objetivo pueden ser cualquier valor adecuado. Por ejemplo, en algunas variantes en las que se está realizando la monitorización de la glucosa, las mediciones de analitos pueden considerarse dentro de un intervalo objetivo si están entre aproximadamente 70 mg/dL y aproximadamente 180 mg/dL (o entre aproximadamente 80 mg/dL o aproximadamente 60 mg/dL y aproximadamente 170 mg/dL o aproximadamente 190 mg/dL, etc.), y pueden considerarse por debajo de un intervalo objetivo si están por debajo de aproximadamente

70 mg/dL (o por debajo de aproximadamente 80 mg/dL, o por debajo de aproximadamente 60 mg/dL, etc.). Los diferentes umbrales para "por encima" de un intervalo objetivo y "significativamente" por encima de un intervalo objetivo pueden tener cualquier valor adecuado. Por ejemplo, en algunas variantes, las mediciones de analitos pueden considerarse "por encima" de un intervalo objetivo si están por encima de un primer umbral predeterminado (por ejemplo, por encima de un valor umbral de aproximadamente 180 mg/dL para la determinación de hiperglucemia en la monitorización de glucosa, o por encima de un valor umbral que esté entre aproximadamente 170 mg/dL y aproximadamente 200 mg/dL para la determinación de hiperglucemia en la monitorización de glucosa) y la medición de analitos puede considerarse "significativamente por encima" de un intervalo objetivo si está una cantidad predeterminada (por ejemplo, un porcentaje) por encima del primer umbral predeterminado, tal como al menos un 33 % por encima del primer umbral predeterminado (por ejemplo, >240 mg/dL para la determinación de hiperglucemia extrema en la monitorización de glucosa), o al menos aproximadamente un 25 % por encima del primer umbral predeterminado, al menos aproximadamente un 30 % por encima del primer umbral predeterminado, al menos un 35 % por encima del primer umbral predeterminado, o al menos un 40 % por encima del primer umbral predeterminado, u otro segundo umbral predeterminado adecuado.

Además, los umbrales para considerar las mediciones de analitos dentro del intervalo objetivo, o por debajo del intervalo objetivo, o "por encima" del intervalo objetivo o "significativamente por encima" del intervalo objetivo (u otra caracterización de las mediciones de analitos) pueden ser estáticos o dinámicos, y/o pueden variar en función de la información del usuario, tal como mediciones históricas y/o tendencias u otros datos históricos (por ejemplo, en relación con una medición de analitos media o esperada para el usuario en momentos determinados o una velocidad de cambio media o esperada). Además, debe entenderse que mientras que la interfaz de usuario 3220 incluye tres luces indicadoras secuenciales, en otras variantes una interfaz de usuario en la carcasa de un dispositivo de monitorización de analitos puede incluir menos (por ejemplo, dos) o más (por ejemplo, cuatro, cinco, seis o más) que pueden iluminarse individualmente de forma similar para indicar una medición de analitos (por ejemplo, cada una correspondiente a un nivel relativo general de medición de analitos).

En algunas variantes, diferentes colores de iluminación y/o temporizaciones para una o más de las luces indicadoras 3224a-3224c pueden permitir, adicional o alternativamente, a un usuario distinguir fácilmente entre cada nivel de medición de analito. Por ejemplo, cuando una medición de analito está dentro de un intervalo objetivo, la luz o luces indicadoras apropiadas pueden estar iluminadas en un primer color (por ejemplo, azul), mientras que cuando la medición de analito está fuera del intervalo objetivo, la luz o luces indicadoras apropiadas pueden estar iluminadas en otro color (por ejemplo, blanco para por debajo del intervalo objetivo, naranja para por encima del intervalo objetivo). Como otro ejemplo, cuando la medición del analito está dentro de un intervalo objetivo, la luz o luces indicadoras apropiadas pueden estar iluminadas en un primer patrón temporal (por ejemplo, pulso largo y suave de tiempo de iluminación "encendido"), mientras que cuando la medición del analito está fuera del intervalo objetivo, la luz o luces indicadoras apropiadas pueden estar iluminadas en otro patrón temporal (por ejemplo, pulso corto y destellante de tiempo de iluminación "encendido"). Los pulsos más cortos de tiempo de "encendido" de la iluminación pueden, por ejemplo, ser útiles para atraer mejor la atención del usuario y/o comunicar más intuitivamente una alerta cuando la medición del analito está por debajo de un intervalo objetivo, por encima de un intervalo objetivo o significativamente por encima de un intervalo objetivo. Una iluminación de mayor frecuencia puede, en algunas variantes, correlacionarse con un mayor nivel de alerta (por ejemplo, significativamente por debajo del intervalo objetivo o significativamente por encima del intervalo objetivo).

Las figuras 33A a 33D y la Tabla 2 ilustran diferentes modos de iluminación utilizados en un procedimiento de ejemplo de funcionamiento de la interfaz de usuario 3220 de un dispositivo de monitorización de analitos. Los valores exactos de los parámetros de estos modos de iluminación no son limitativos y se incluyen para una variante de ejemplo únicamente con fines ilustrativos. Por ejemplo, en el modo de iluminación "por debajo del intervalo objetivo", el color de iluminación puede ser cualquier color adecuado, y/o el tiempo de "encendido" de la iluminación puede estar entre aproximadamente 0,1 segundos y 1 segundo, entre aproximadamente 0,2 segundos y 0,5 segundos, o aproximadamente 0,3 segundos, y/o el tiempo de "apagado" de la iluminación puede estar entre aproximadamente 0,5 segundos y aproximadamente 5 segundos, o entre aproximadamente 1 segundo y aproximadamente 4 segundos, o entre aproximadamente 2 segundos y aproximadamente 4 segundos, o aproximadamente 3 segundos; y/o la relación entre los tiempos de iluminación de "encendido" y "apagado" puede ser de aproximadamente 0,1, aproximadamente 0,2, aproximadamente 0,3, aproximadamente 0,4, aproximadamente 0,5, y/u otros parámetros de iluminación adecuados. Como otro ejemplo, en el modo de iluminación "dentro del intervalo objetivo" y/o el modo de iluminación "por encima del intervalo objetivo", el color de la iluminación puede ser cualquier color adecuado, y/o el tiempo de "encendido" de la iluminación puede estar comprendido entre aproximadamente 0,1 segundos y aproximadamente 3 segundos, entre aproximadamente 0,5 segundos y aproximadamente 2 segundos, o aproximadamente 1 segundo, y/o el modo de "apagado" de la iluminación puede estar comprendido entre aproximadamente 0,5 segundos y aproximadamente 5 segundos, o entre aproximadamente 1 segundo y aproximadamente 4 segundos, o entre aproximadamente 2 segundos y aproximadamente 4 segundos, o aproximadamente 3 segundos, y/o la relación entre los tiempos de "encendido" de la iluminación y de "apagado" de la iluminación puede ser aproximadamente 0,1, aproximadamente 0,2, aproximadamente 0,3, aproximadamente 0,4, aproximadamente 0,5, y/u otros parámetros de iluminación adecuados. Como otro ejemplo, en el "intervalo significativamente por encima del objetivo", el color de iluminación puede ser cualquier color adecuado, y/o el tiempo de "encendido" de la iluminación puede estar entre aproximadamente 0,2 segundos y 2 segundos, entre aproximadamente 0,5 segundos y aproximadamente 1,5

segundos, o aproximadamente 0,8 segundos, y/o el tiempo de "apagado" de la iluminación puede estar entre aproximadamente 0,5 segundos y aproximadamente 5 segundos, o entre aproximadamente 1 segundo y aproximadamente 4 segundos, o entre aproximadamente 2 segundos y aproximadamente 4 segundos, o aproximadamente 3 segundos y/u otros parámetros de iluminación adecuados. Además, en otras variantes pueden ser posibles menos o más modos de iluminación para indicar el nivel de medición del analito.

Tabla 2. Modos de iluminación de ejemplo para indicar la medición del analito

Nivel de medición del analito	Figura	Luz indicadora iluminada	Color de iluminación	Tiempo de "encendido" de la iluminación t(encendido)	Tiempo de "apagado" de la iluminación t(apagado)
Por debajo del intervalo objetivo	Figura 33A	Más bajo	Blanco	0,3 s	3 s
En el intervalo objetivo	Figura 33B	Más bajo	Azul	1 s	3 s
Por encima del intervalo objetivo	Figura 33C	Medio	Naranja	1 s	3 s
Significativamente por encima del intervalo objetivo	Figura 33D	Más alto	Naranja	0,8 s	3 s

Adicional o alternativamente, en algunas variantes, las luces indicadoras 3224a-3224c pueden ser iluminadas en una secuencia progresiva para indicar información de tendencia de las mediciones de analitos en el tiempo. Por ejemplo, tal como se muestra en la figura 34A, una secuencia progresiva de iluminación de las luces indicadoras 3224a-3224c en una primera dirección desde la luz o luces indicadoras inferiores a la luz o luces indicadoras superiores (por ejemplo, la luz indicadora 3224a seguida de la luz indicadora 3244b, seguida de la luz indicadora 3224c) puede indicar intuitivamente una tendencia de aumento de las mediciones de analitos. En algunas variantes, la secuencia progresiva de iluminación podría tener cualquier color de iluminación adecuado. En algunas variantes, dicha iluminación secuencial ascendente de las luces indicadoras puede ser de un color adecuado para indicar que la medición actual del analito está dentro de un intervalo objetivo y en aumento, o que la medición actual del analito está por encima de un intervalo objetivo y en aumento. Por ejemplo, la figura 34A ilustra una iluminación progresiva ascendente en un primer color (por ejemplo, azul) para indicar que la medición actual del analito está dentro del intervalo objetivo y en aumento, mientras que la figura 34B ilustra una iluminación progresiva ascendente en un segundo color (por ejemplo, naranja) para indicar que la medición actual del analito está por encima (o significativamente por encima) del intervalo objetivo y en aumento. Como otro ejemplo más, una iluminación progresiva ascendente en un tercer color (por ejemplo, blanco) puede indicar que la medición del analito actual está por debajo (o significativamente por debajo) del intervalo objetivo y en aumento.

Como otro ejemplo, tal como se muestra en la figura 34C, una secuencia progresiva de iluminación de las luces indicadoras 3224a-3224c en una segunda dirección (por ejemplo, dirección opuesta a la primera dirección) desde la luz o luces indicadoras más altas hacia la luz o luces indicadoras más bajas (por ejemplo, la luz indicadora 3224c seguida por la luz indicadora 3244b, seguida por la luz indicadora 3224a) puede indicar intuitivamente una tendencia en descenso de las mediciones de analito. De forma similar a lo descrito anteriormente con respecto a las figuras 34A y 34B, dicha secuencia progresiva descendente de iluminación de las luces indicadoras puede ser de un color adecuado para indicar el estado de la medición del analito actual que está descendiendo (por ejemplo, iluminación progresiva descendente en un primer color (por ejemplo, azul) para indicar que la medición del analito actual está dentro del intervalo objetivo y en disminución, iluminación progresiva descendente en un segundo color (por ejemplo, naranja) para indicar que la medición del analito actual está por encima (o significativamente por encima) del intervalo objetivo y en disminución, o iluminación progresiva descendente en un tercer color (por ejemplo, blanco) puede indicar que la medición del analito actual está por debajo (o significativamente por debajo) del intervalo objetivo y en disminución.

Debe entenderse que pueden utilizarse otras variantes de secuencias progresivas de iluminación para indicar de forma similar las tendencias de medición del analito. Por ejemplo, una matriz unidimensional de luces indicadoras (por ejemplo, dispuestas en una fila, una columna, un arco, etc.) puede iluminarse en una secuencia progresiva desde un primer extremo de la matriz hasta un segundo extremo de la matriz para indicar una tendencia ascendente de la medición del analito, e iluminarse en una secuencia progresiva desde un segundo extremo de la matriz hasta un primer extremo de la matriz para indicar una tendencia descendente de la medición del analito. Por ejemplo, las secuencias progresivas de iluminación pueden caracterizarse como de izquierda a derecha, de derecha a izquierda, de arriba a abajo, de abajo a arriba, en el sentido horario, en el sentido antihorario, etc. Además, debe entenderse que aunque la interfaz de usuario 3220 incluye tres luces indicadoras secuenciales, en otras variantes una interfaz de usuario en la carcasa de un dispositivo de monitorización de analitos puede incluir menos (por ejemplo, dos) o más (por ejemplo,

cuatro, cinco, seis o más) que pueden iluminarse de forma similar en una secuencia progresiva para indicar tendencias de medición de analitos ascendentes y/o descendentes.

5 En algunas variantes, dentro de cada secuencia ascendente o descendente de iluminación en todas las luces
 10 indicadoras, la iluminación de las luces indicadoras adyacentes puede estar intercalada por un período de "apagado"
 de la iluminación. Además, en algunas variantes, el ritmo al que la iluminación cambia entre las luces indicadoras
 puede indicar la velocidad de cambio de las mediciones del analito. Por ejemplo, cuanto más rápido pase la iluminación
 15 de las luces indicadoras inferiores a las superiores, más rápido será el ritmo de cambio (y, potencialmente, mayor será
 la urgencia o la necesidad de que el usuario preste atención a la tendencia). Adicional o alternativamente, cada
 secuencia ascendente o descendente de iluminación en todas las luces indicadoras puede estar separada por un
 tiempo de "apagado" de la iluminación final de la secuencia para ayudar a distinguir entre una secuencia ascendente
 y una secuencia descendente. El tiempo de "apagado" de la iluminación final de la secuencia puede ser más largo que
 el periodo de "apagado" de la iluminación dentro de cada secuencia. En algunas variantes, el inicio o el final de cada
 20 secuencia ascendente o descendente de iluminación puede demarcarse adicional o alternativamente de cualquier
 manera adecuada (por ejemplo, iluminando todas las luces simultáneamente al inicio o al final de una secuencia
 ascendente o descendente).

La Tabla 3 ilustra diferentes modos de iluminación utilizados en un procedimiento de ejemplo de funcionamiento de la
 20 interfaz de usuario 3220 de un dispositivo de monitorización de analitos para indicar tendencias de medición de
 analitos. Los valores exactos de los parámetros de estos modos de iluminación no son limitativos y se incluyen para
 una variante de ejemplo únicamente con fines ilustrativos. Por ejemplo, en una secuencia progresiva de iluminación
 (por ejemplo, para cualquiera de los modos de iluminación adecuados), el color de iluminación puede ser cualquier
 25 color adecuado, y/o el tiempo de "encendido" de la iluminación puede estar comprendido entre aproximadamente 0,1
 segundos y 1 segundo, entre aproximadamente 0,2 segundos y 0,5 segundos, o aproximadamente 0,3 segundos, y/o
 el tiempo de "apagado" de la iluminación entre la iluminación de luces indicadoras adyacentes puede estar
 comprendido entre aproximadamente 0,05 segundos y aproximadamente 1 segundo, entre aproximadamente 0,1
 segundos y aproximadamente 0,5 segundos, o aproximadamente 0,18 segundos, y/o la relación entre el tiempo de
 30 "encendido" de la iluminación y el tiempo de "apagado" de la iluminación puede ser aproximadamente 1,
 aproximadamente 1,5, o aproximadamente 2, y/o el final de la secuencia puede designarse mediante la iluminación
 "apagada" durante aproximadamente 2 segundos y aproximadamente 5 segundos, o aproximadamente 3 segundos.
 Además, en otras variantes pueden ser posibles menos o más modos de iluminación para indicar el nivel de medición
 del analito.

Tabla 3. Modos de iluminación de ejemplo para indicar tendencias de medición de analitos.

Tendencia de medición del analito	Figura	Secuencia de iluminación de las luces indicadoras	Color de iluminación	Tiempo de "encendido" de la iluminación	Tiempo de "apagado" de la iluminación	Fin de la secuencia
En el intervalo objetivo, ascendente	Figura 34A	Inferior → Superior	Azul	0,3 s	0,18 s	3 s de iluminación "apagada"
Por encima del intervalo objetivo, ascendente	Figura 34B	Inferior → Superior	Naranja	0,3 s	0,18 s	3 s de iluminación "apagada"
Por encima (y/o significativamente por encima) del intervalo objetivo, descendente	Figura 34C	Superior → Inferior	Naranja	0,3 s	0,18 s	3 s de iluminación "apagada"

35 Adicional o alternativamente, una luz indicadora 3222 puede ser selectivamente iluminada para comunicar el estado
 del dispositivo. De forma similar a lo descrito anteriormente, el color y/o la temporización de iluminación pueden variar
 de forma predeterminada para indicar diferentes estados del dispositivo. El estado puede, por ejemplo, incluir una
 40 notificación de periodo de calentamiento, una notificación de fin de vida útil, una notificación de estado de fallo del
 sensor, una notificación de modo de fallo del sensor (por ejemplo, inserción incorrecta), una notificación de batería
 baja, y/o una notificación de error del dispositivo. Además, cualquier número adecuado de luces indicadoras pueden
 ser iluminadas individualmente y/o colectivamente (por ejemplo, en secuencia o simultáneamente) para indicar
 diferentes estados del dispositivo. Por ejemplo, tal como se muestra en la figura 35A, una interfaz de usuario que
 45 incluye una luz indicadora 3222 puede iluminarse en un primer modo de iluminación (por ejemplo, un primer color de
 iluminación tal como el blanco y/o un primer patrón de iluminación temporal) para indicar un modo de "espera" del
 dispositivo. El modo de espera puede, por ejemplo, corresponder a un periodo de calentamiento del dispositivo (tal
 como se describe en otra parte del presente documento), detección de un error temporal (por ejemplo, detección de
 atenuación del sensor inducida por presión). Como otro ejemplo, tal como se muestra en la figura 35B, una interfaz de

usuario que incluye una luz indicadora 3222 puede iluminarse en un segundo modo de iluminación (por ejemplo, segundo color de iluminación tal como rojo y/o segundo patrón de iluminación temporal) para indicar un modo de "fin de vida" del dispositivo (por ejemplo, determinación de un fin de un periodo de desgaste predeterminado tal como el descrito más adelante, detección de un error permanente, etc.).

5 La Tabla 4 ilustra diferentes modos de iluminación utilizados en un procedimiento de ejemplo de funcionamiento de la interfaz de usuario de un dispositivo de monitorización de analitos para indicar el estado del dispositivo. Los valores exactos de los parámetros de estos modos de iluminación no son limitativos y se incluyen para una variante de ejemplo únicamente con fines ilustrativos. Por ejemplo, en el modo de iluminación de "espera", el color de la iluminación puede ser cualquier color adecuado, y/o el tiempo de "encendido" de la iluminación puede estar comprendido entre aproximadamente 0,1 segundos y aproximadamente 3 segundos, entre aproximadamente 0,5 segundos y aproximadamente 2 segundos, o aproximadamente 1 segundo, y/o el modo de "apagado" de la iluminación puede estar comprendido entre aproximadamente 0,5 segundos y aproximadamente 5 segundos, o entre aproximadamente 1 segundo y aproximadamente 4 segundos, o entre aproximadamente 2 segundos y aproximadamente 4 segundos, o aproximadamente 3 segundos, y/o la relación entre los tiempos de "encendido" de la iluminación y de "apagado" de la iluminación puede ser aproximadamente 0,1, aproximadamente 0,2, aproximadamente 0,3, aproximadamente 0,4, aproximadamente 0,5, y/u otros parámetros de iluminación adecuados. Como otro ejemplo, en el modo de iluminación de "fin de vida", el color de la iluminación puede ser cualquier color adecuado, y/o el tiempo de "encendido" de la iluminación puede estar comprendido entre aproximadamente 0,01 segundos y aproximadamente 1 segundo, entre aproximadamente 0,01 segundos y aproximadamente 0,5 segundos, entre aproximadamente 0,01 segundos y aproximadamente 0,3 segundos, entre aproximadamente 0,01 segundos y aproximadamente 0,1 segundos, o aproximadamente 0,04 segundos, y/o el tiempo de "apagado" de la iluminación puede estar comprendido entre aproximadamente 1 segundo y aproximadamente 10 segundos, entre aproximadamente 3 segundos y aproximadamente 8 segundos, o aproximadamente 6 segundos, y/o la relación entre los tiempos de "encendido" de la iluminación y de "apagado" de la iluminación puede ser de aproximadamente 0,3, aproximadamente 0,2, aproximadamente 0,1, aproximadamente 0,05, aproximadamente 0,01, o inferior a aproximadamente 0,01, y/u otros parámetros de iluminación adecuados. Aunque sólo se muestran dos modos de iluminación, en algunas variantes un dispositivo de monitorización de analitos puede tener menos o más modos de iluminación, tales como para cada uno de los estados anteriores (por ejemplo, un primer modo de iluminación para un periodo de calentamiento del dispositivo, un segundo modo de iluminación para la detección de un error temporal, un tercer modo de iluminación para la determinación del final de la vida útil del dispositivo, un cuarto modo de iluminación para la detección de un error permanente, etc.).

Tabla 4. Modos de iluminación de ejemplo para indicar el estado del dispositivo

Estado del dispositivo	Figura	Color de iluminación	Tiempo de "encendido" de la iluminación t(encendido)	Tiempo de "apagado" de la iluminación t(apagado)
Espera	Figura 35A	Blanco	1 s	3 s
Fin de la vida útil	Figura 35B	Rojo	0,04 s	6 s

35 En algunas variantes, puede emplearse un fotodiodo, fototransistor, fotodetector u otro sensor de luz ambiental adecuado para medir el nivel de iluminación en el entorno inmediato del dispositivo. La medición de la luz ambiental puede, por ejemplo, utilizarse para activar un ajuste (por ejemplo, atenuación) del brillo de la interfaz de usuario (por ejemplo, pantalla, luz(es) indicadora(s), etc.) para conservar la carga de la batería en un modo de ahorro de energía, para mejorar el contraste bajo diversos escenarios de iluminación, y/o para reducir la visibilidad del dispositivo para otras personas. Por ejemplo, el dispositivo de control de analitos puede entrar en el modo de ahorro de energía en respuesta a las mediciones del sensor de luz ambiental que indican la ausencia general de luz ambiental (por ejemplo, suficiente oscuridad durante al menos un periodo de tiempo predeterminado), tal como cuando el dispositivo se coloca debajo de la ropa de un usuario o cuando el usuario está dormido en un ambiente oscuro. En estos escenarios, el modo de ahorro de energía puede ser práctico porque las luces indicadoras pueden tener una utilidad limitada cuando están ocultas y fuera de la vista del usuario (por ejemplo, debajo de la ropa) o de otra manera pueden ser percibidas como una molestia (por ejemplo, durante el sueño), etc. En respuesta a las mediciones del sensor de luz ambiental que indican la exposición a la luz ambiental (por ejemplo, brillo suficiente durante al menos un periodo de tiempo predeterminado), el dispositivo de monitorización de analitos puede salir del modo de ahorro de energía y aumentar el brillo de la interfaz de usuario en consecuencia.

Funciones adicionales del sistema

55 En algunas variantes, la aplicación móvil puede ayudar al usuario a gestionar la vida útil y la sustitución de los dispositivos de monitorización de analitos. Por ejemplo, la aplicación móvil puede finalizar la visualización de datos cuando haya transcurrido el periodo de uso del dispositivo de monitorización de analitos. En algunas variantes, el dispositivo de monitorización de analitos puede tener una mayor longevidad en comparación con los dispositivos MCG convencionales. Por ejemplo, los dispositivos de monitorización de analitos descritos en el presente documento

pueden tener un periodo de desgaste (por ejemplo, vida útil prevista) de al menos 3 días, al menos 5 días, al menos 6 días, al menos 7 días, al menos 10 días, o al menos 12 días, entre 5 días y entre 10 días, entre 10 días y 14 días, etc. sin pérdida material de rendimiento.

5 Adicionalmente o como alternativa, la aplicación móvil puede proporcionar alertas configurables al usuario de que el periodo de uso está a punto de expirar, lo que permite a los usuarios aplicar un nuevo dispositivo de monitorización de analitos cuando el dispositivo de monitorización de analitos actual todavía está activo pero a punto de expirar. Además, el nuevo dispositivo de monitorización de analitos puede calentarse (habitualmente entre aproximadamente 10 30 minutos y unas 2 horas) mientras la unidad antigua sigue proporcionando mediciones de analitos. El dispositivo de monitorización de analitos antiguo puede retirarse una vez caducado. El nuevo dispositivo de monitorización de analitos puede convertirse entonces en el sensor principal que proporcione mediciones de analitos a la aplicación móvil. Esto puede proporcionar una cobertura ininterrumpida de las mediciones de analitos. Además, las lecturas del antiguo dispositivo de control de analitos pueden utilizarse para calibrar o mejorar algorítmicamente la precisión del nuevo dispositivo de control de analitos.

15 En algunas variantes, un dispositivo de monitorización de analitos puede tener un número de serie único contenido en el microcontrolador (por ejemplo, situado en el sistema electrónico). Este número de serie puede permitir el seguimiento de los sensores desde su fabricación y durante todo el uso del producto. Por ejemplo, los registros históricos del dispositivo de detección, incluyendo la fabricación y el uso por parte del cliente, pueden transmitirse y almacenarse en la base de datos en la nube. Esto permite el seguimiento y la realización de inferencias sobre diversos parámetros, tales como las métricas de rendimiento del sensor y la mejora para usuarios individuales, así como los 20 lotes de sensores, el seguimiento de los lotes de sensores defectuosos de los datos de campo hasta los problemas de fabricación o del proveedor con gran rapidez, las funciones personalizadas de monitorización de la salud para usuarios individuales, etc.

25 En algunas variantes, el sistema puede ser capaz de realizar un seguimiento del inventario de dispositivos de monitorización de analitos desde el almacenamiento hasta las transacciones de compra y el uso del producto, lo que puede permitir al sistema ayudar a los usuarios en el cumplimiento de los pedidos oportunos (por ejemplo, para garantizar que los usuarios no se queden sin dispositivos de monitorización de analitos). De forma adicional o 30 alternativa, el cumplimiento puede ejecutarse automáticamente a medida que se realiza un seguimiento de la utilización del dispositivo de monitorización, y la entrega oportuna puede realizarse en la residencia del usuario para ayudar a garantizar que el suministro del sensor nunca se agote (por ejemplo, entrega "justo a tiempo"). Esto puede interactuar con farmacias virtuales o electrónicas, centros logísticos y/o portales de venta basados en la web, tales como Amazon™.

35 A través de portales web, la infraestructura en la nube también puede permitir a los usuarios ver sus datos/tendencias de glucosa en tiempo real e históricos y compartir dichos datos con los cuidadores, su(s) proveedor(es) sanitario(s), red de apoyo y/u otras personas adecuadas.

40 En la descripción anterior, a efectos explicativos, se ha utilizado nomenclatura específica para proporcionar una comprensión completa de la invención. Sin embargo, será evidente para un experto en la materia que los detalles específicos no son necesarios para poner en práctica la invención. Por lo tanto, las descripciones anteriores de realizaciones específicas de la invención se presentan con fines ilustrativos y descriptivos. No pretenden ser exhaustivas ni limitar la invención a las formas precisas dadas a conocer; obviamente, son posibles muchas 45 modificaciones y variantes a la vista de las enseñanzas anteriores. Las formas de realización se eligieron y describieron para explicar los principios de la invención y sus aplicaciones prácticas, permitiendo así a otros expertos en la materia utilizar la invención y las diversas formas de realización con diversas modificaciones que se adapten al uso particular contemplado. Se pretende que las siguientes reivindicaciones definan el alcance de la invención.

REIVINDICACIONES

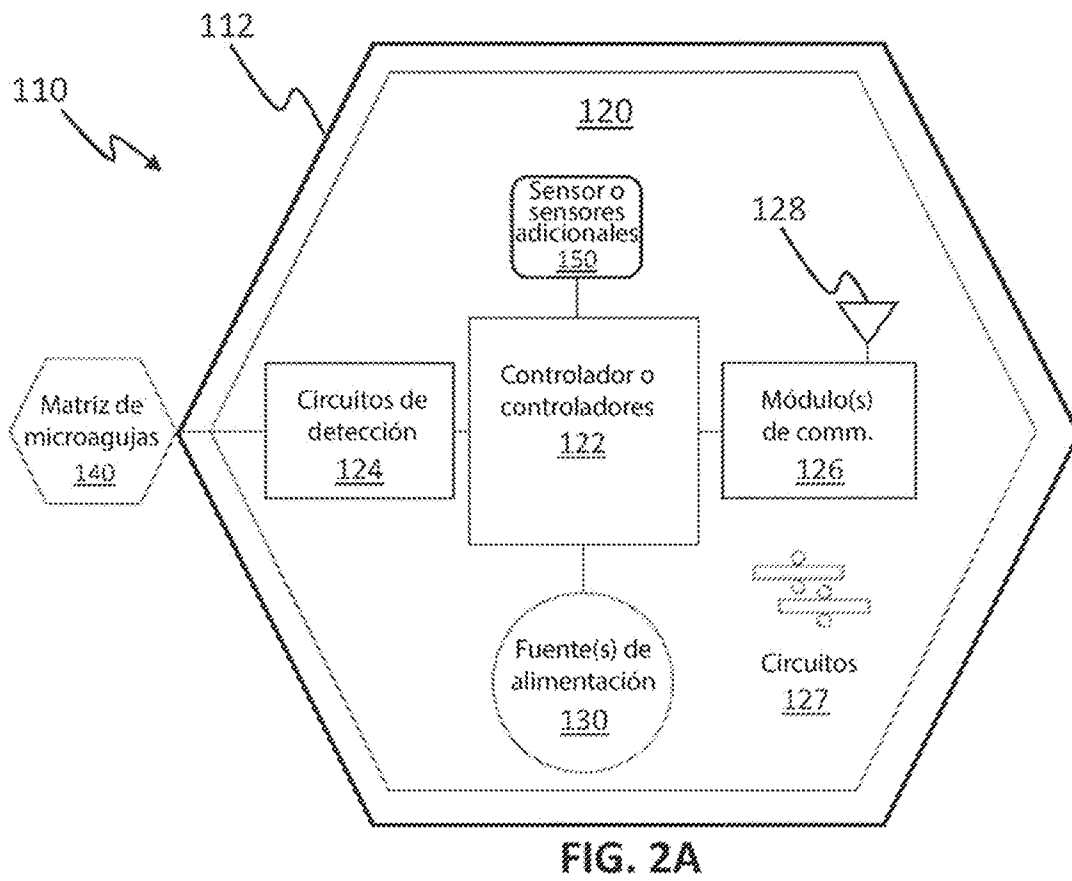
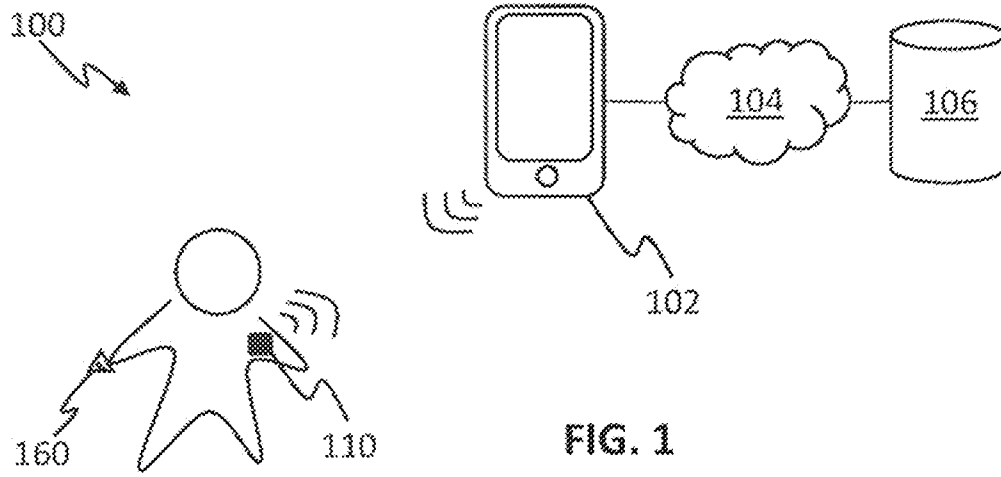
1. Matriz de microaguja para el uso en la detección de un analito, que comprende:
 5 una pluralidad de microagujas sólidas, en la que al menos una microaguja (1400) comprende:
 una porción de cuerpo columnar (1412);
 una porción cónica (1414) distal a la porción de cuerpo columnar (1412), teniendo la porción cónica (1414) un ápice
 distal aislado (1416); y
 un electrodo anular (1420) en una superficie de la porción cónica (1414), en la que el electrodo anular (1420) está
 10 situado proximalmente al ápice distal aislado (1416).
2. Matriz de microagujas de la reivindicación 1, en la que el electrodo es un electrodo de trabajo configurado para
 detectar al menos un analito y la al menos una microaguja comprende una capa de biorreconocimiento dispuesta
 sobre el electrodo de trabajo, en la que la capa de biorreconocimiento comprende un elemento de biorreconocimiento,
 comprendiendo el elemento de biorreconocimiento, opcionalmente, glucosa oxidasa.
- 15 3. Matriz de microagujas de la reivindicación 1, en la que el electrodo es un electrodo de trabajo configurado para
 detectar al menos un analito y la al menos una microaguja comprende una capa de biorreconocimiento dispuesta
 sobre el electrodo de trabajo, en la que la capa de biorreconocimiento comprende un elemento de biorreconocimiento
 y la matriz de microagujas comprende al menos una microaguja que comprende un contraelectrodo configurado para
 20 generar o absorber corriente para mantener una reacción electroquímica en el electrodo de trabajo, comprendiendo la
 matriz de microagujas, opcionalmente, al menos una microaguja que comprende un electrodo de referencia
 configurado para proporcionar un potencial de referencia para el electrodo de trabajo.
4. Matriz de microagujas de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que un extremo distal del electrodo
 25 está desplazado del ápice distal una distancia de desplazamiento de al menos aproximadamente 10 μm , en la que la
 distancia de desplazamiento se mide a lo largo de un eje longitudinal de la al menos una microaguja.
5. Matriz de microagujas de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que una porción del electrodo de
 trabajo está rebajada en la porción cónica.
- 30 6. Matriz de microagujas de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el electrodo se encuentra sólo en
 un segmento de la porción cónica.
7. Matriz de microagujas de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende, además, un contacto
 35 eléctrico, en la que la porción de cuerpo columnar proporciona una vía conductora entre el contacto eléctrico y el
 electrodo.
8. Matriz de microagujas de la reivindicación 7, en la que: a) la porción de cuerpo columnar está formada de un material
 conductor; b) la porción de cuerpo columnar comprende una vía incrustada; o c) la porción de cuerpo columnar está
 40 aislada.
9. Matriz de microagujas de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que cada una de las microagujas de
 la pluralidad de microagujas comprende:
 una porción de cuerpo columnar;
 45 una porción cónica distal a la porción de cuerpo columnar, teniendo la porción cónica un ápice distal aislado; y
 un electrodo anular en una superficie de la porción cónica, en la que el electrodo está situado proximal al ápice distal
 aislado.
10. Matriz de microagujas de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la matriz de microagujas
 50 comprende una pluralidad de electrodos de trabajo, en la que cada electrodo de trabajo es direccionable
 individualmente y está aislado eléctricamente de todos los demás electrodos de trabajo de la matriz de microagujas.
11. Matriz de microagujas de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la matriz de microagujas está
 configurado para detectar múltiples analitos.
- 55 12. Matriz de microagujas de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que las microagujas de la pluralidad
 de microagujas están dispuestas en una matriz hexagonal.
13. Sistema de monitorización de analitos que comprende:
 60 un dispositivo de monitorización de analitos que comprende:
 la matriz de microagujas de cualquiera de las reivindicaciones anteriores; y
 una carcasa ponible,
 en el que la matriz de microagujas se extiende hacia fuera de la carcasa.
- 65 14. Sistema de la reivindicación 13, en el que al menos una microaguja se extiende desde la carcasa de manera que
 el extremo distal del electrodo se encuentra a menos de aproximadamente 1 mm de la carcasa.

15. Sistema de la reivindicación 13, en el que el dispositivo de monitorización de analitos es un parche adherido a la piel.

5 16. Matriz de microagujas de la reivindicación 1, en la que la pluralidad de microagujas sólidas se extienden desde un sustrato semiconductor.

17. Matriz de microagujas de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 y 6 a 16, en la que el electrodo de trabajo comprende una zanja de contacto anular.

10



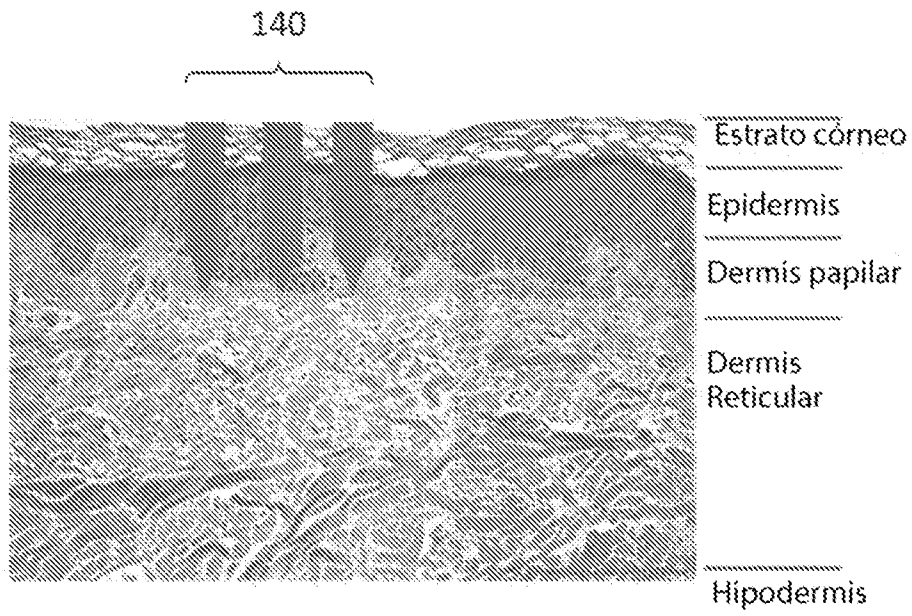


FIG. 2B

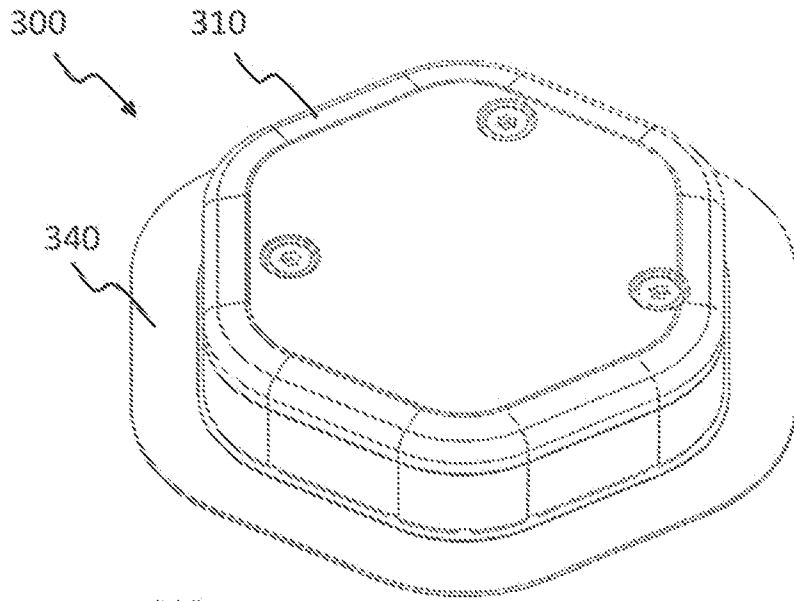


FIG. 3A

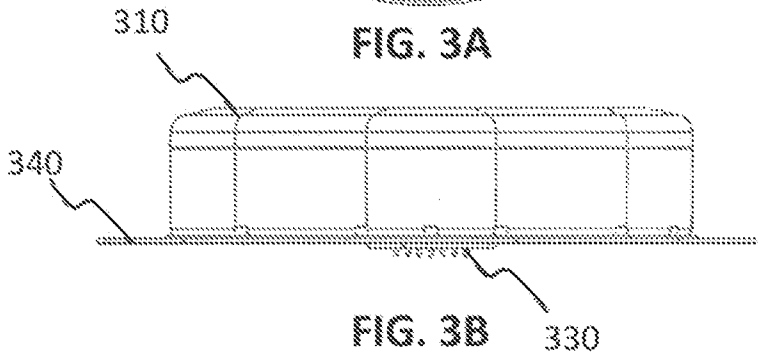


FIG. 3B

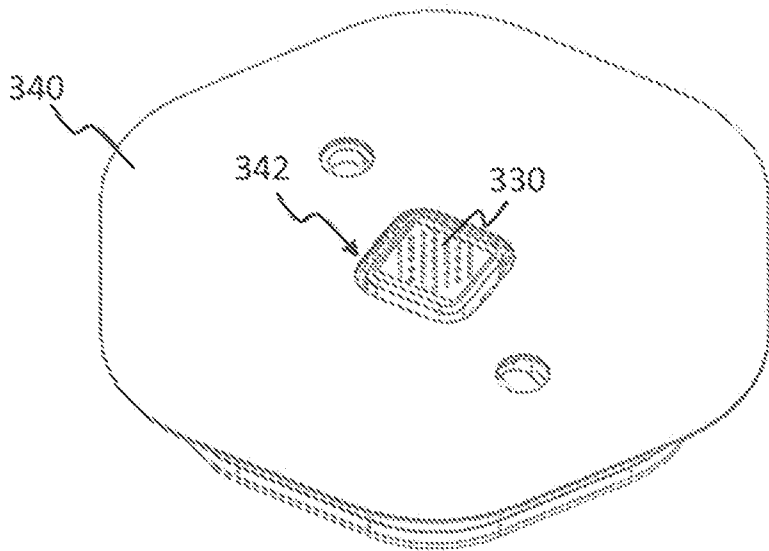


FIG. 3C

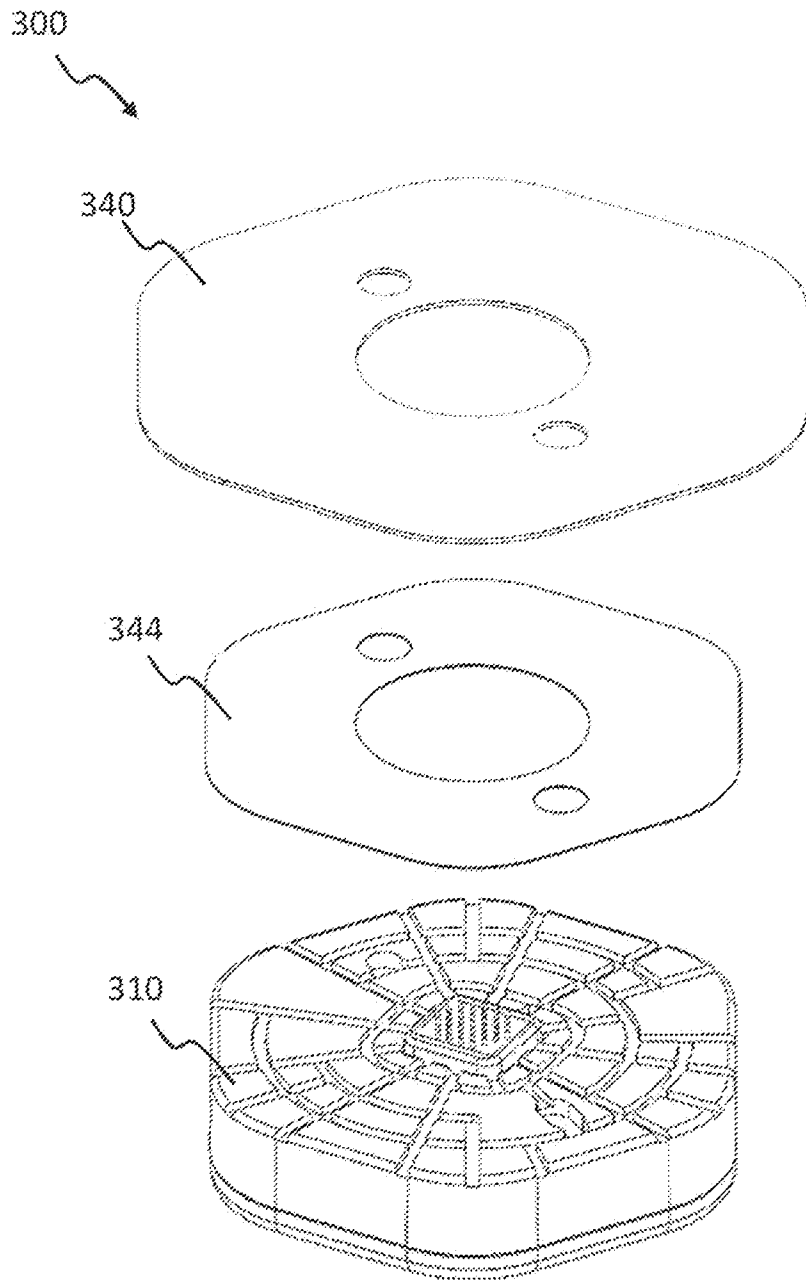


FIG. 3D

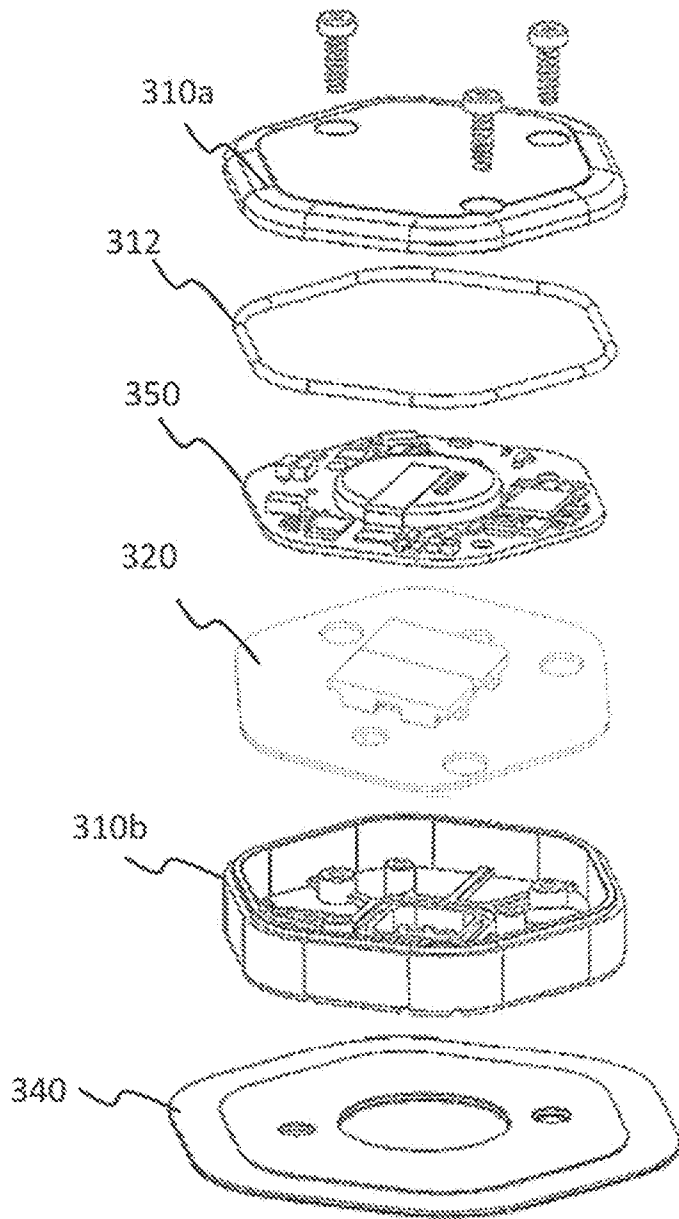


FIG. 3E

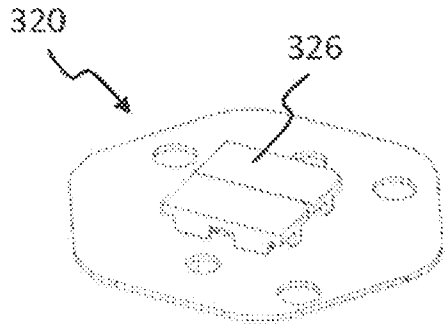


FIG. 3F

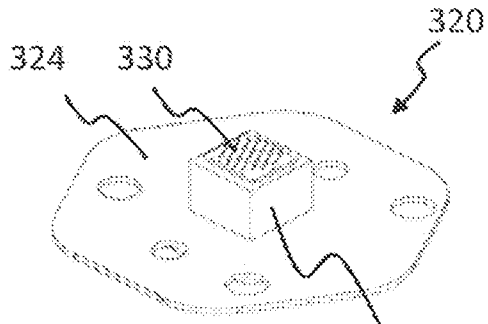


FIG. 3G

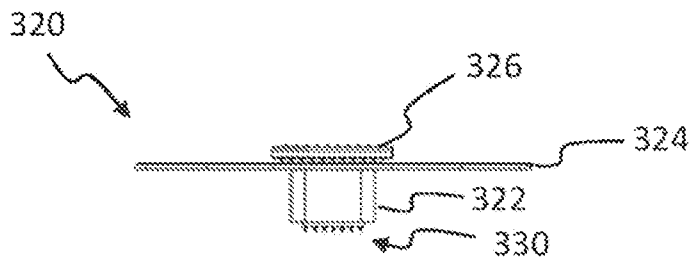


FIG. 3H

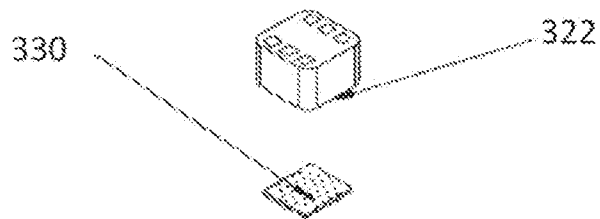
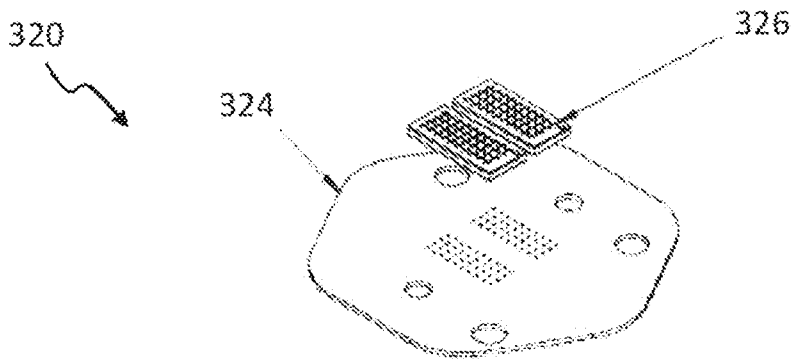


FIG. 3I

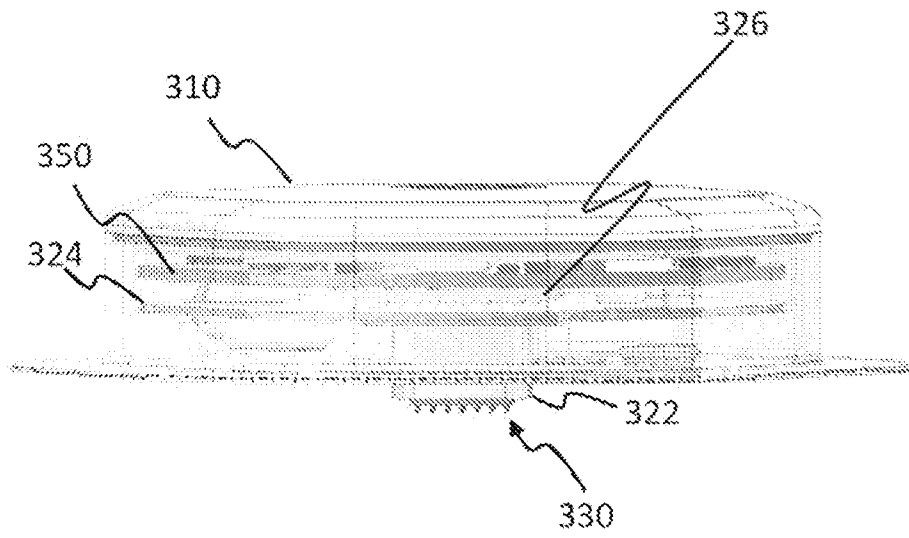


FIG. 3J

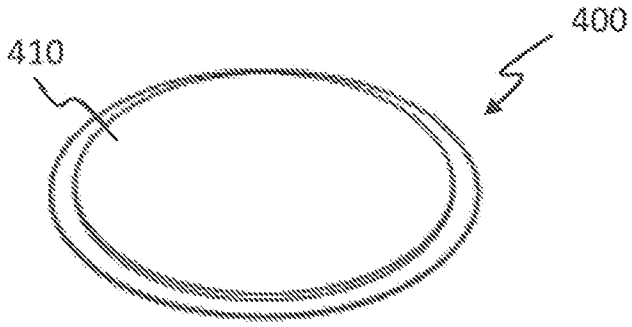


FIG. 4A

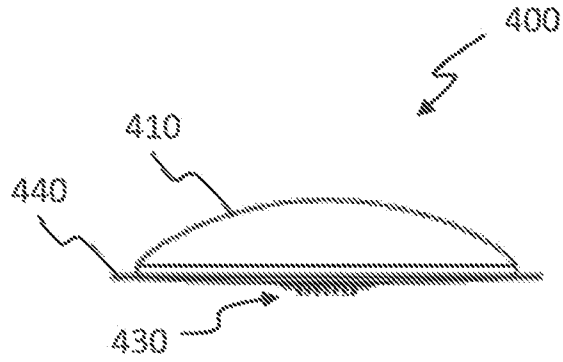


FIG. 4B

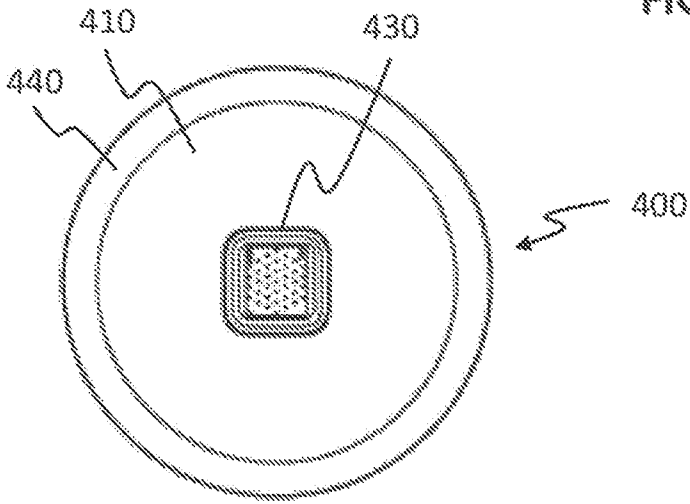


FIG. 4C

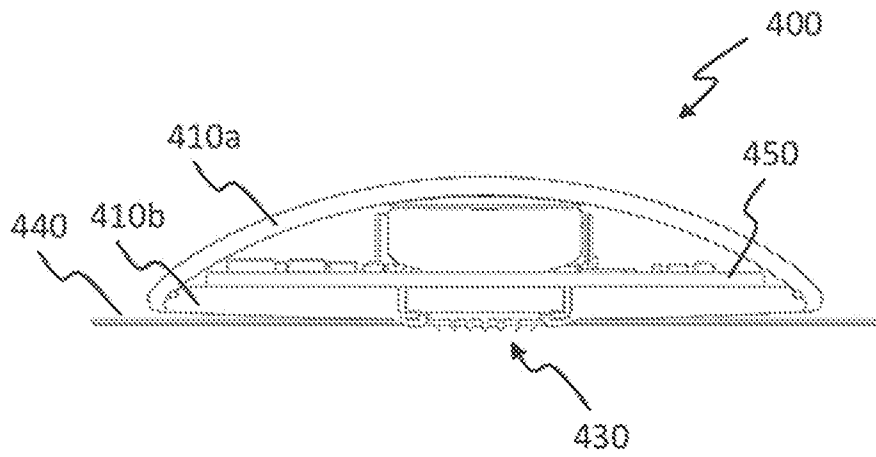


FIG. 4D

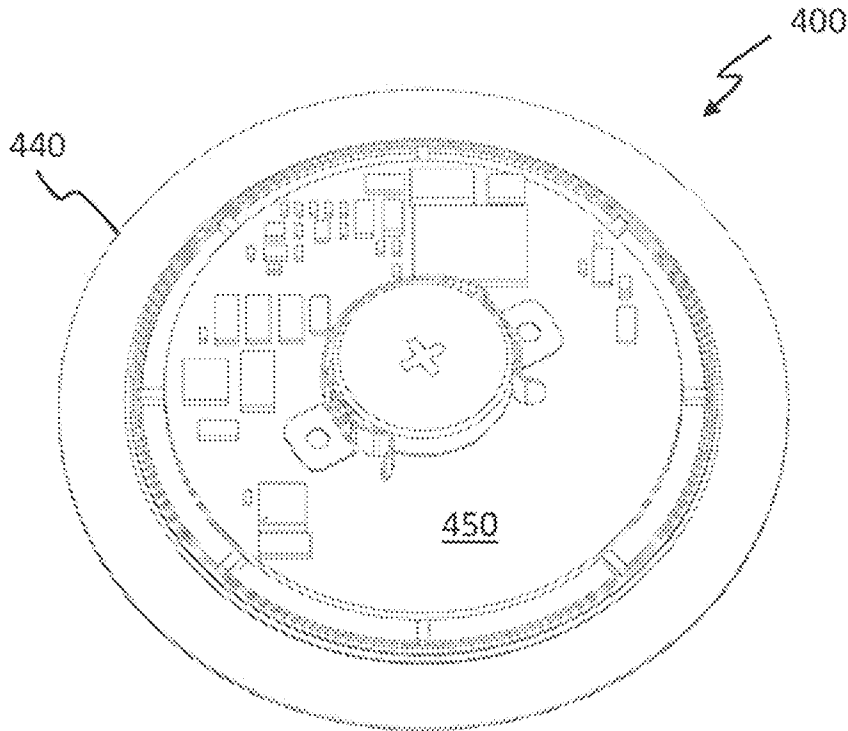


FIG. 4E

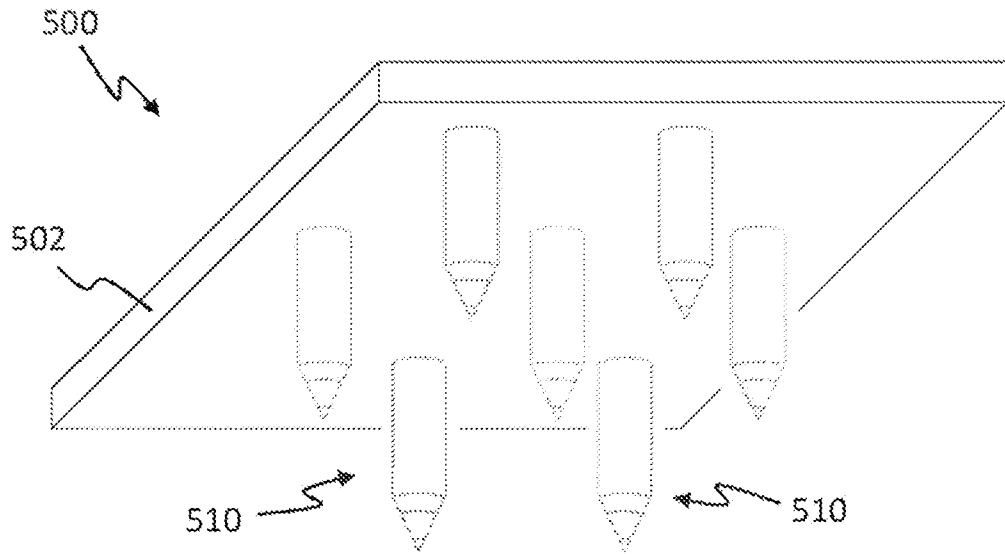


FIG. 5A

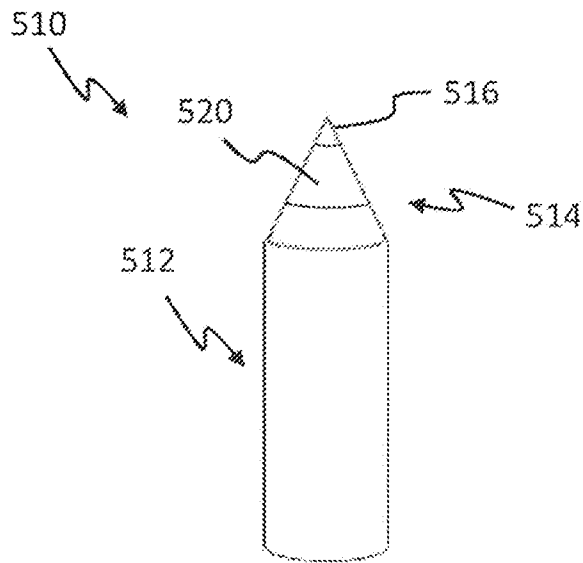


FIG. 5B

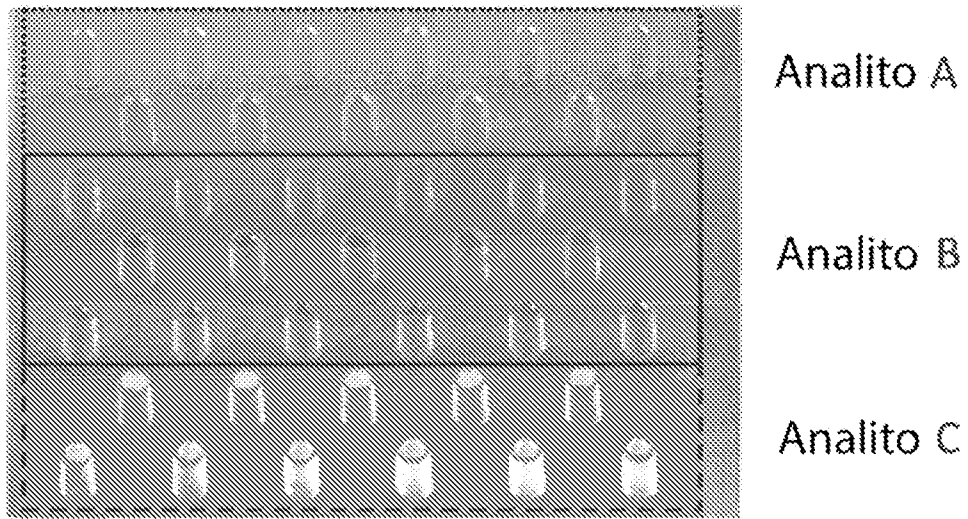


FIG. 6

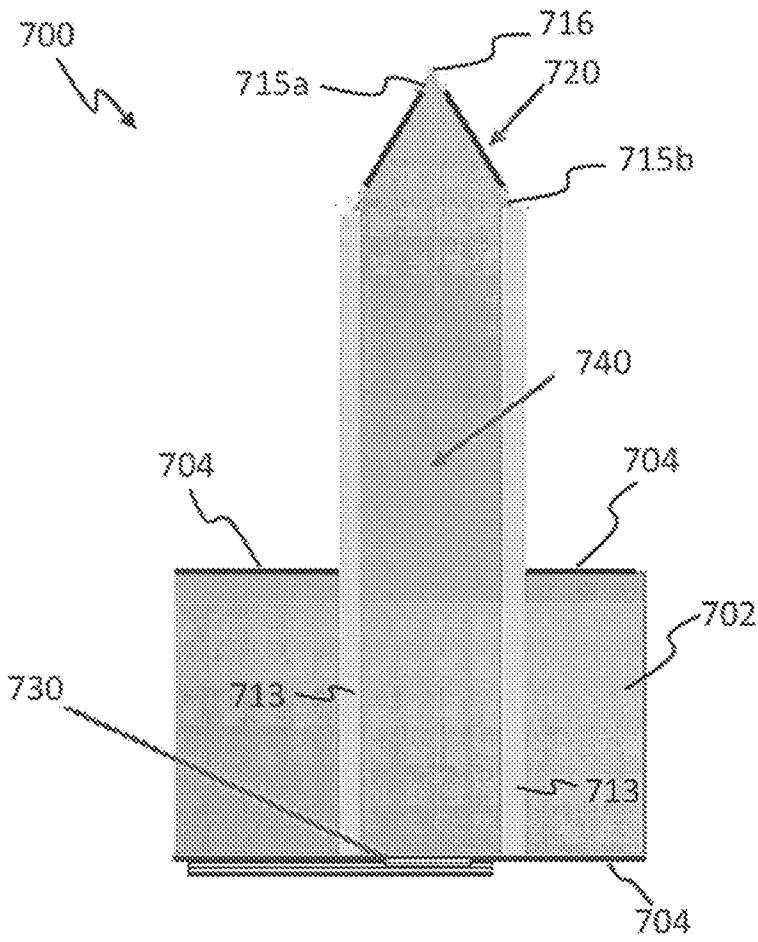


FIG. 7A

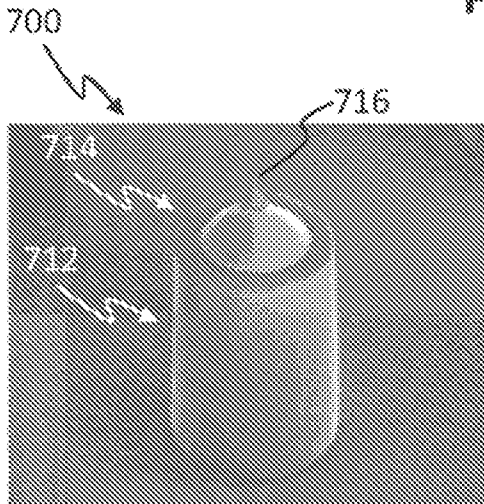


FIG. 7B

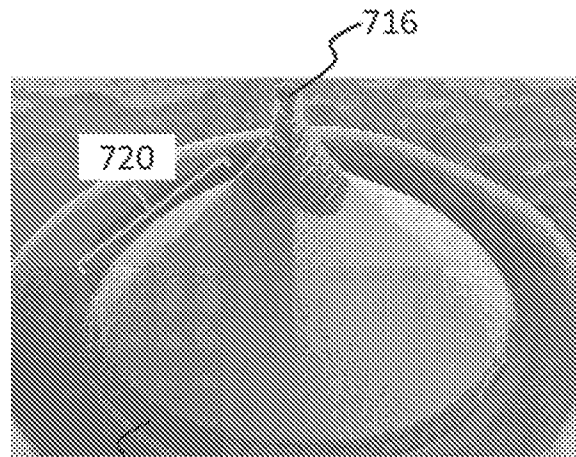


FIG. 7C

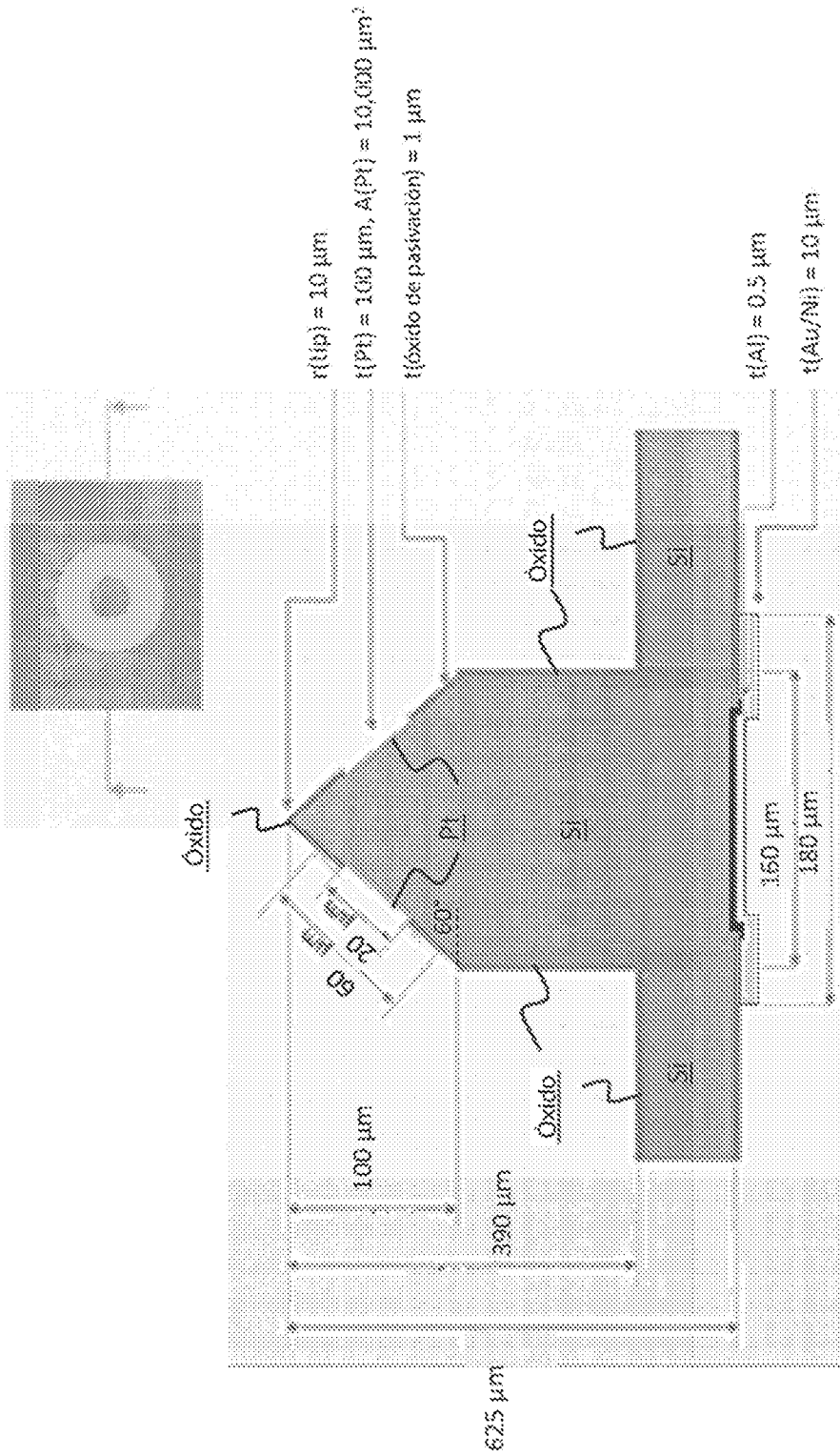


FIG. 8

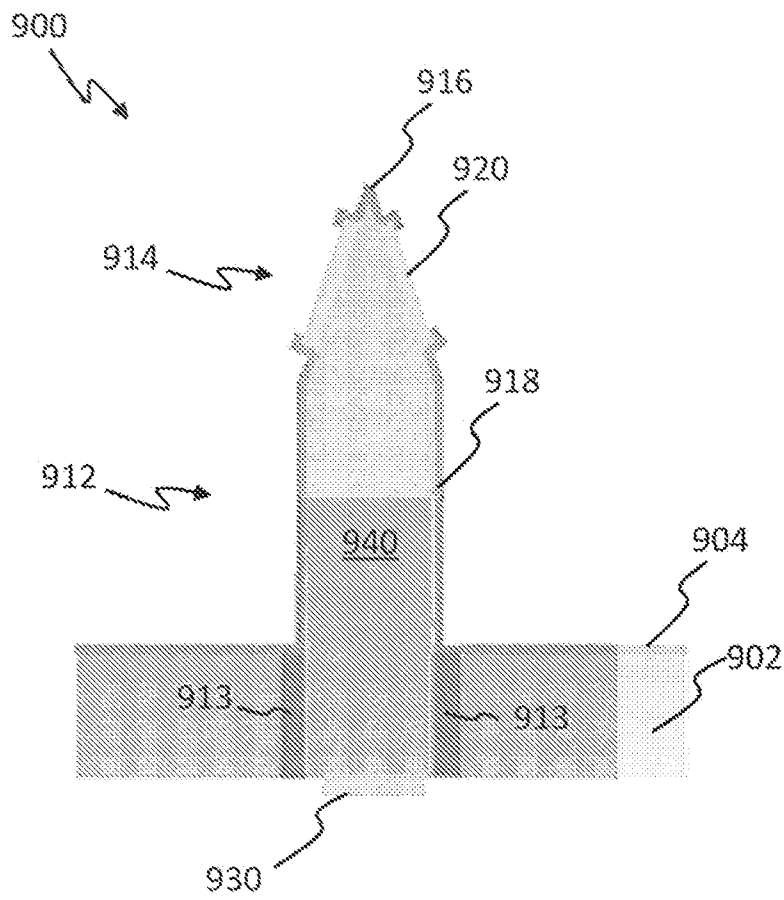


FIG. 9

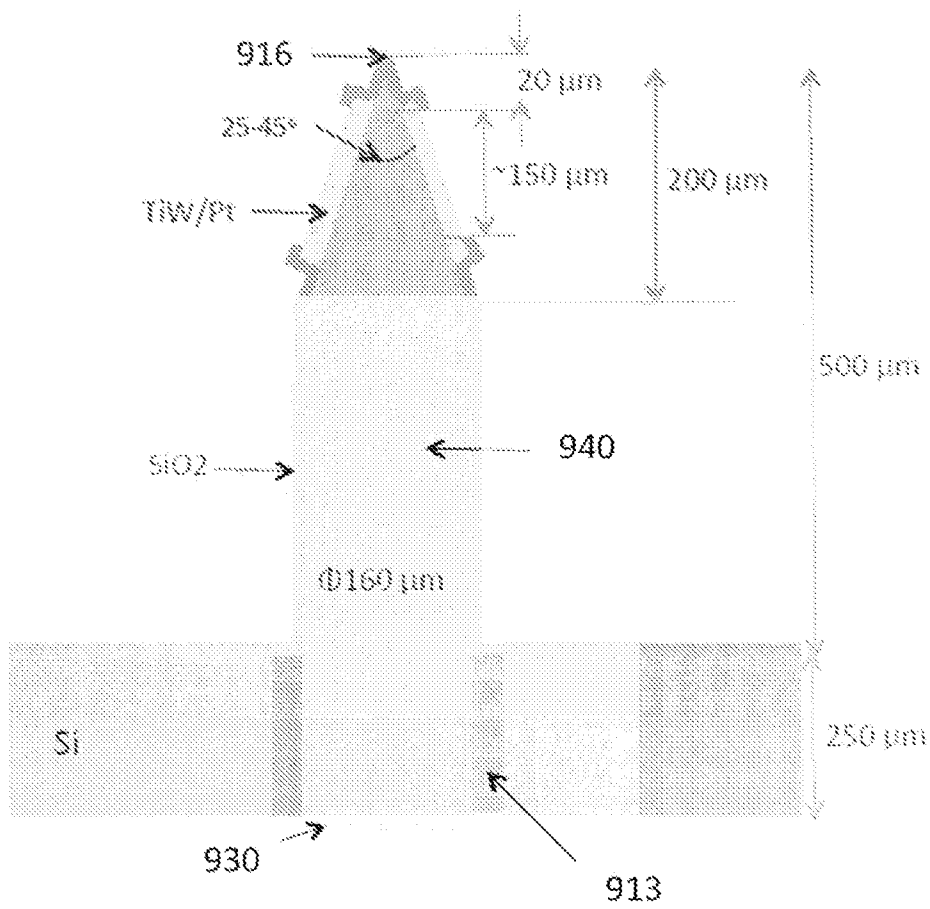


FIG. 10

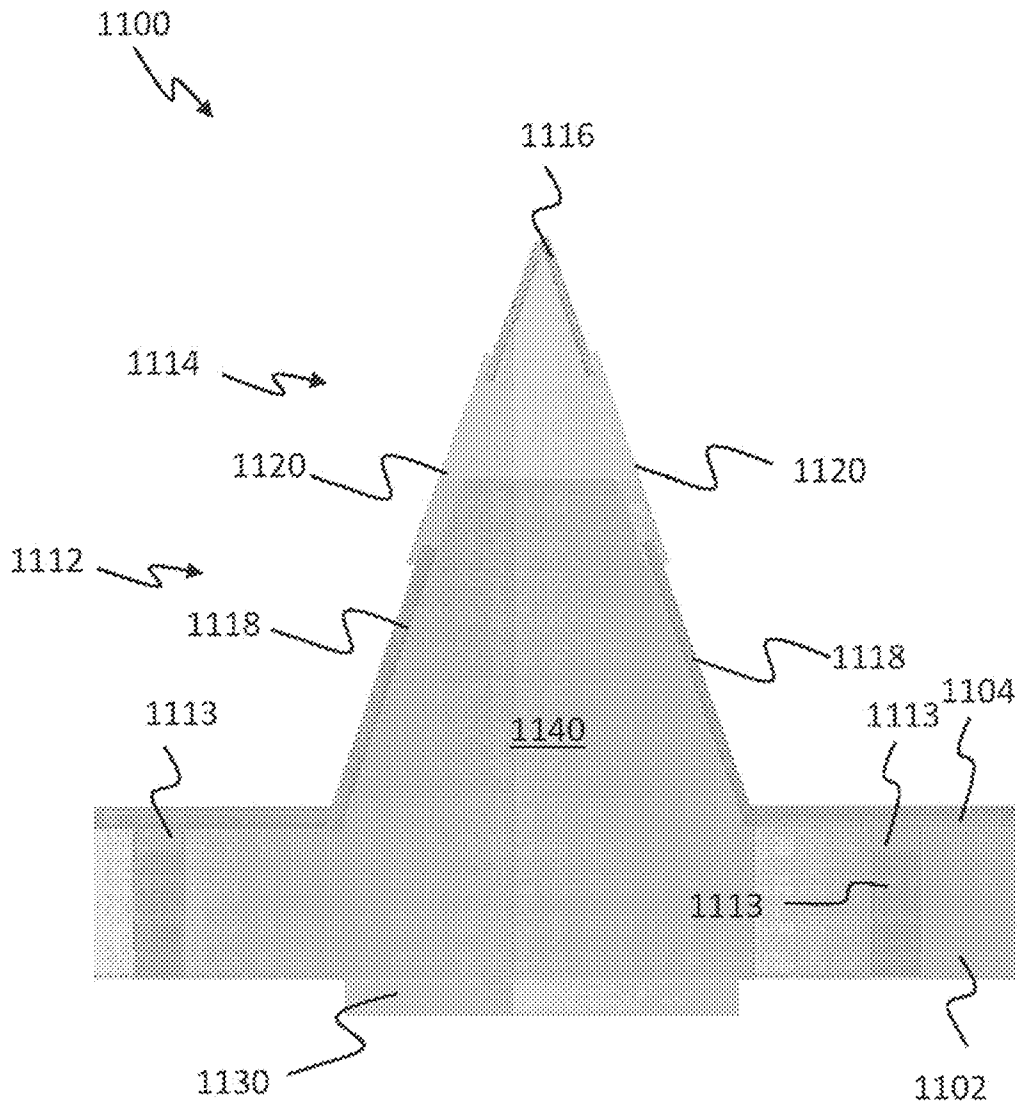


FIG. 11A

1100

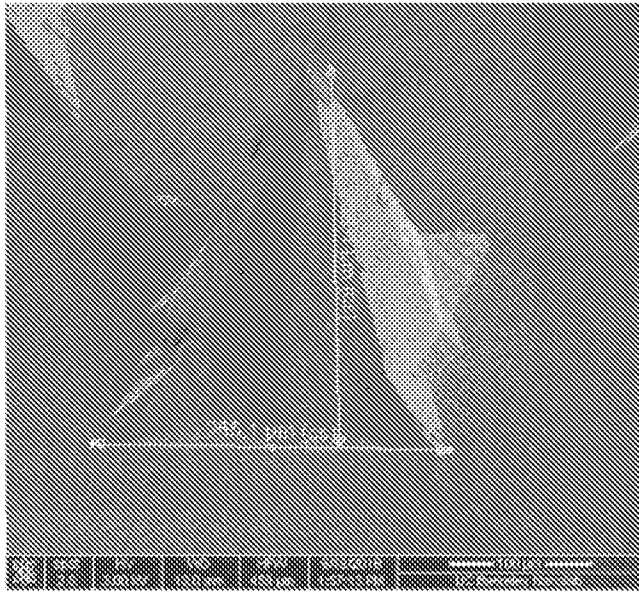


FIG. 11B

1100

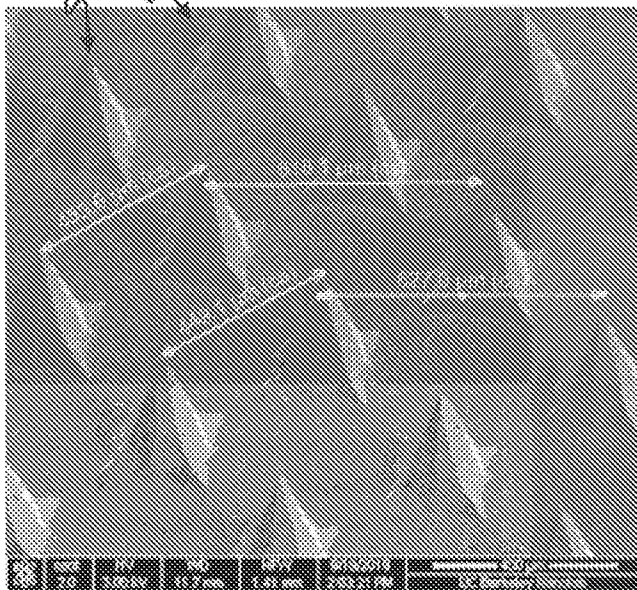


FIG. 11C

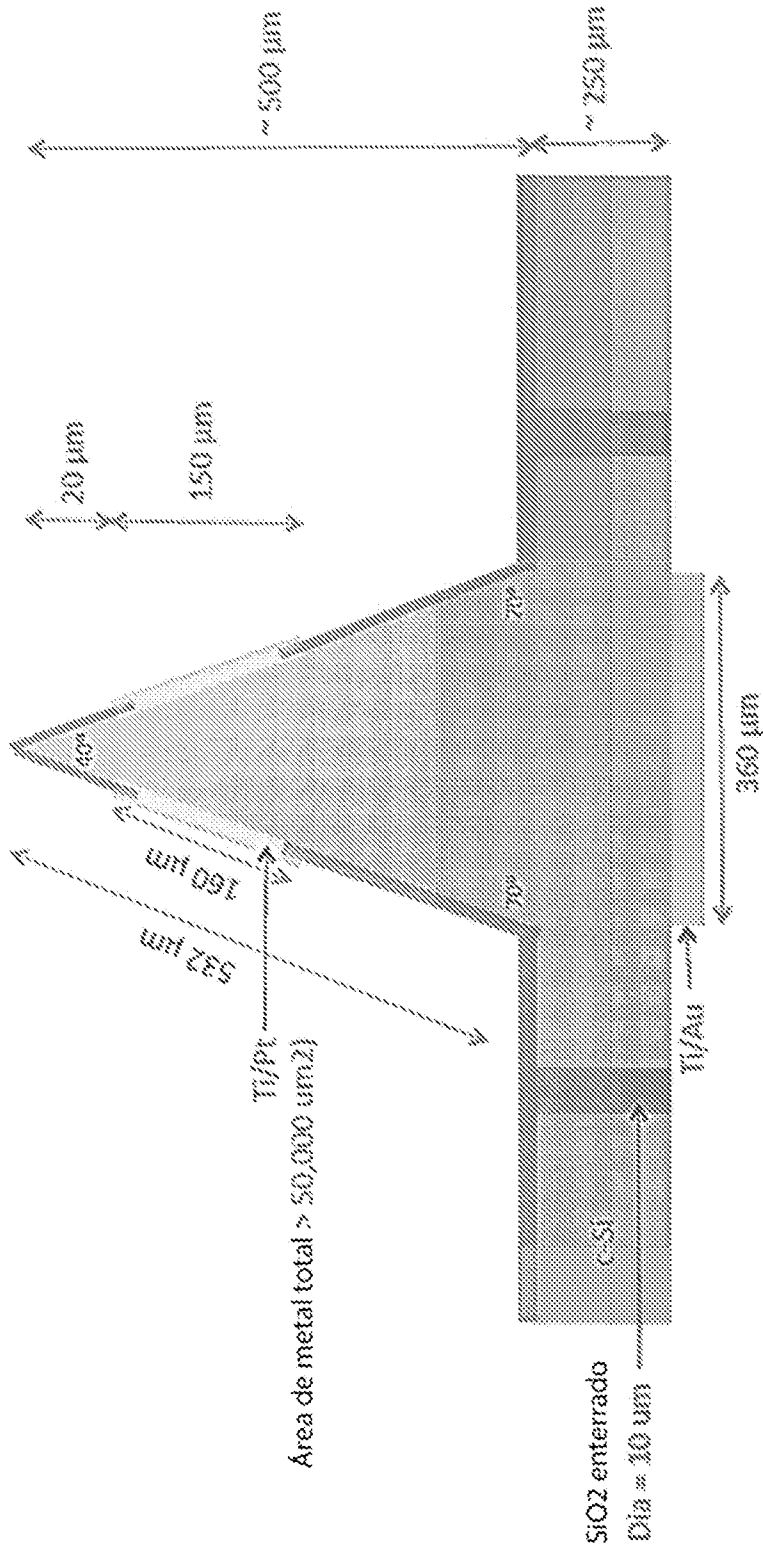


FIG. 12

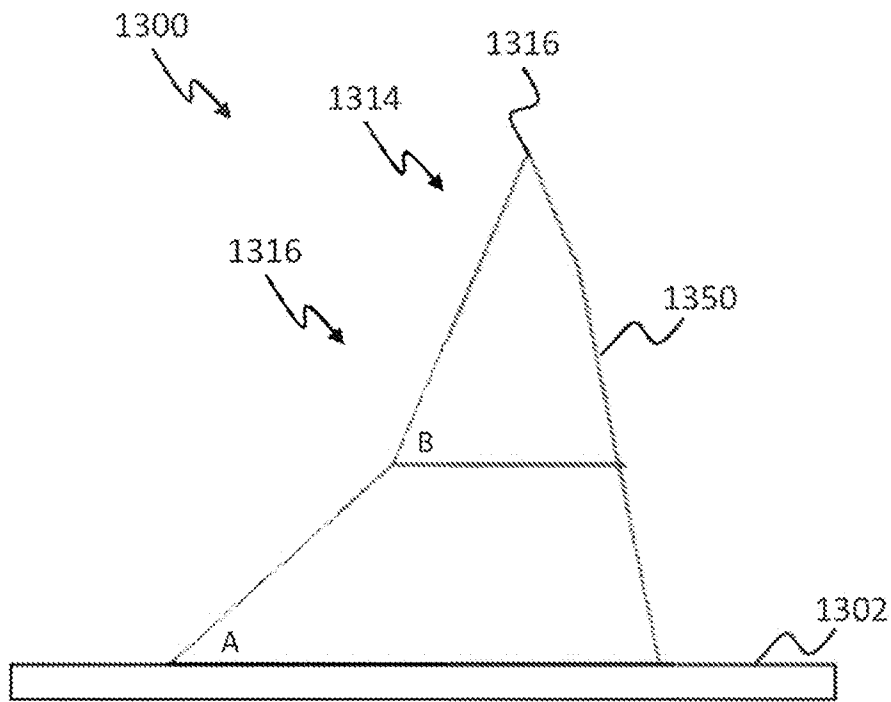


FIG. 13A

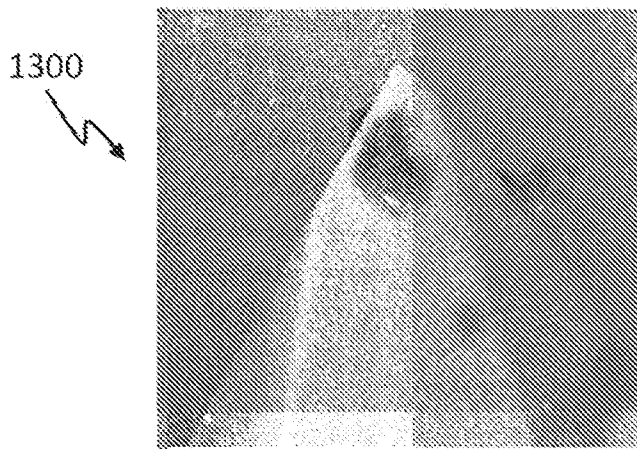
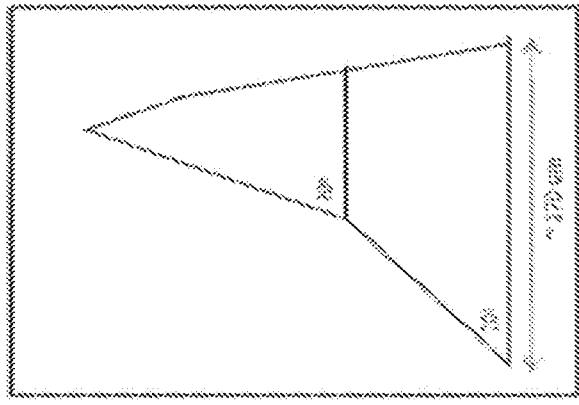
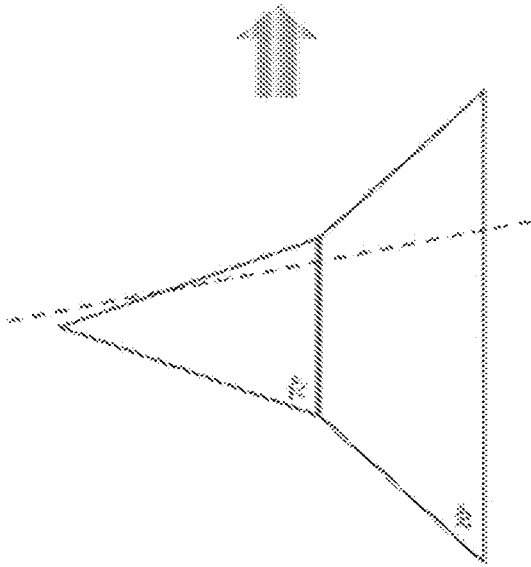


FIG. 13B



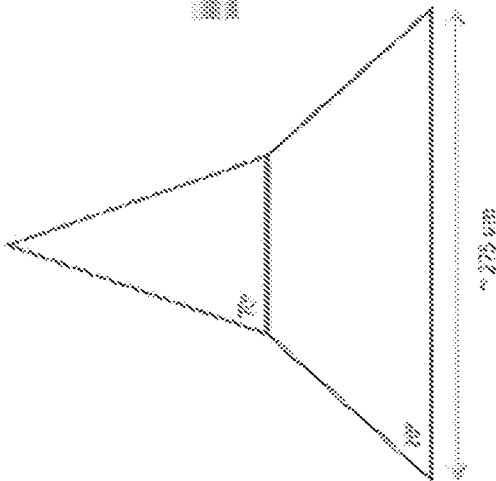
Microaguja asimétrica resultante con el ápice de la punta intacto

FIG. 13E



Corte en ángulo (75°, 80°) de la cuchilla de corte en datos desplazado del eje z central

FIG. 13D



Microaguja formada tras grabado anisotrópico húmedo

FIG. 13C

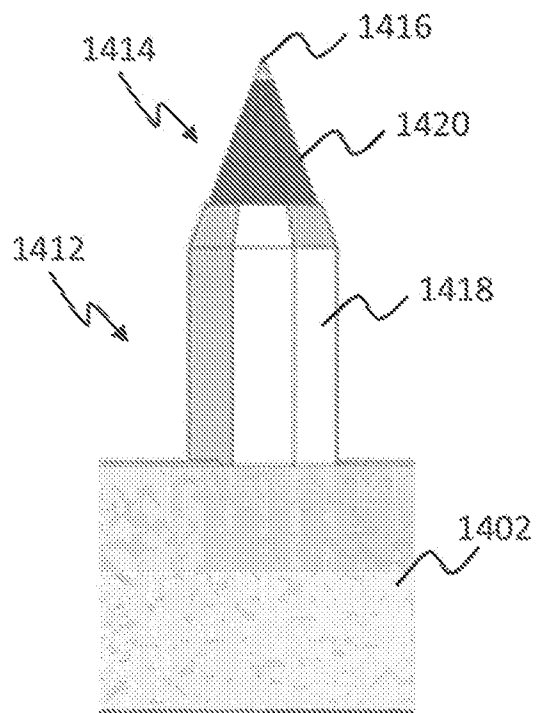


FIG. 14A

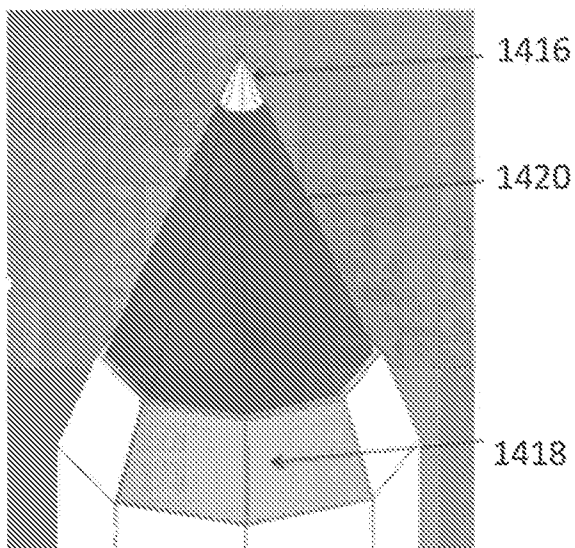


FIG. 14B

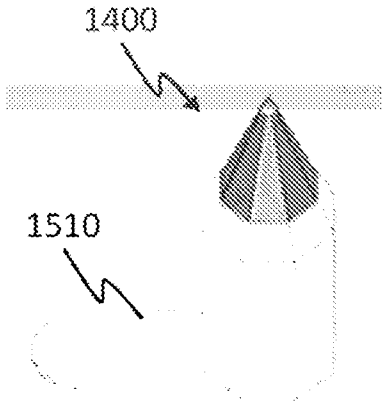


FIG. 15A

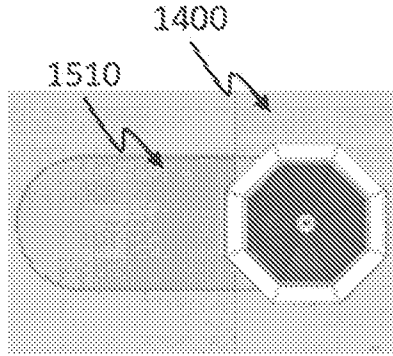


FIG. 15B

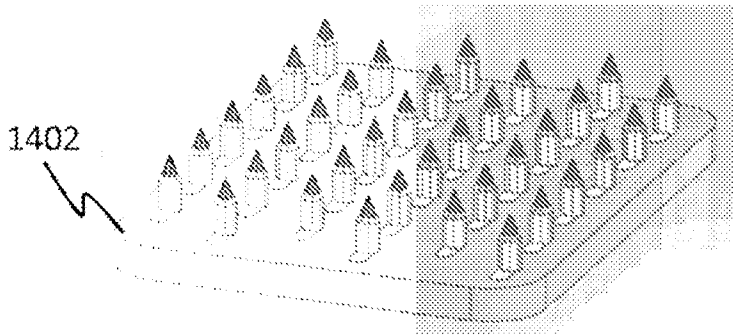


FIG. 15C

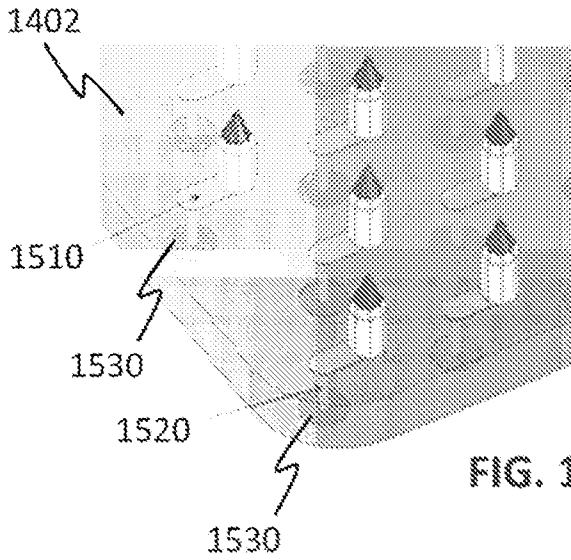


FIG. 15D

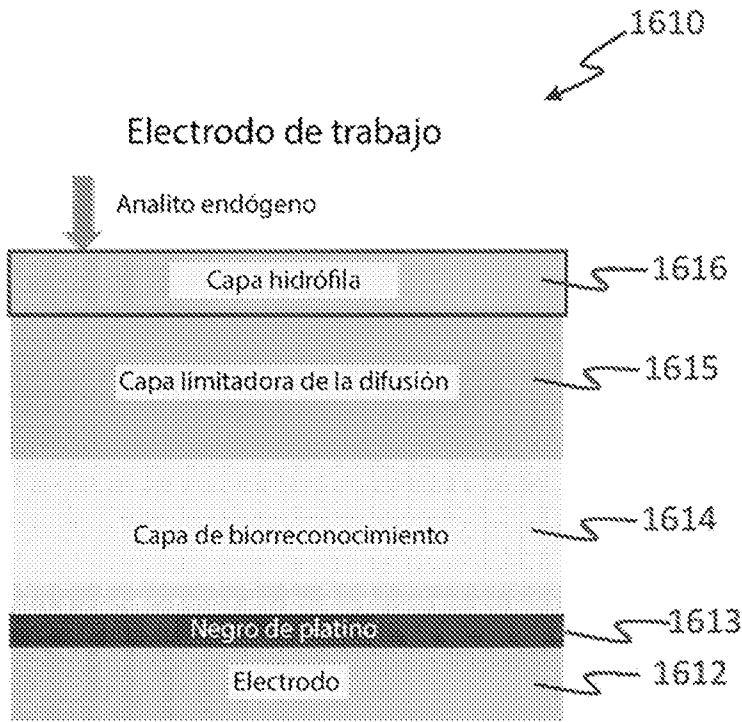


FIG. 16A

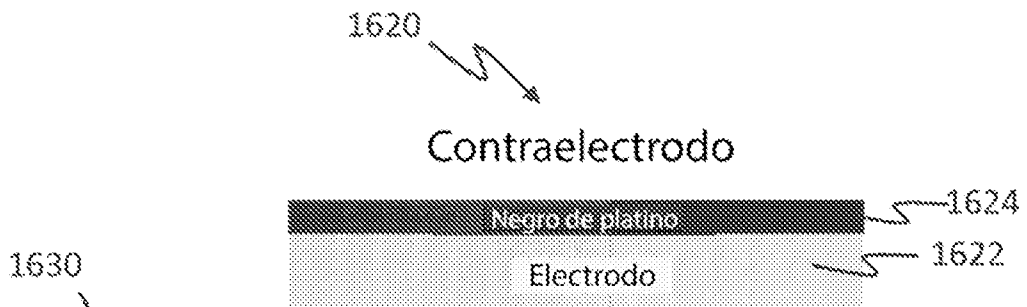


FIG. 16B

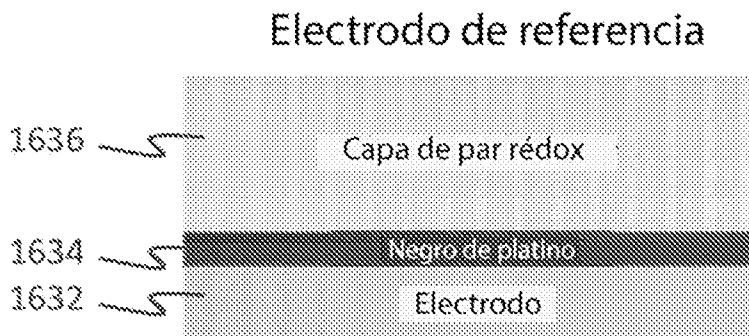


FIG. 16C

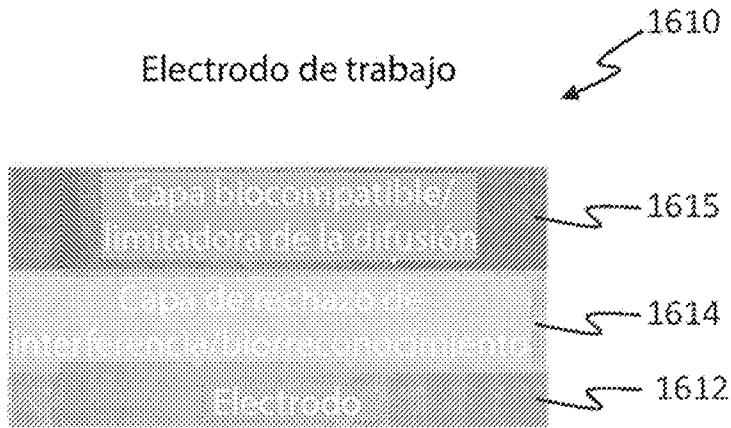


FIG. 16D

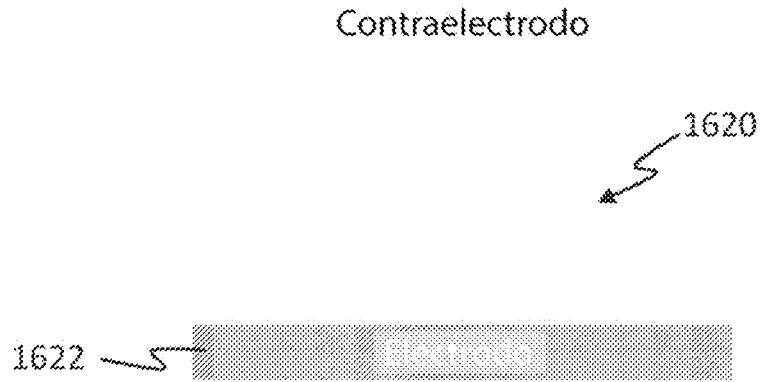


FIG. 16E

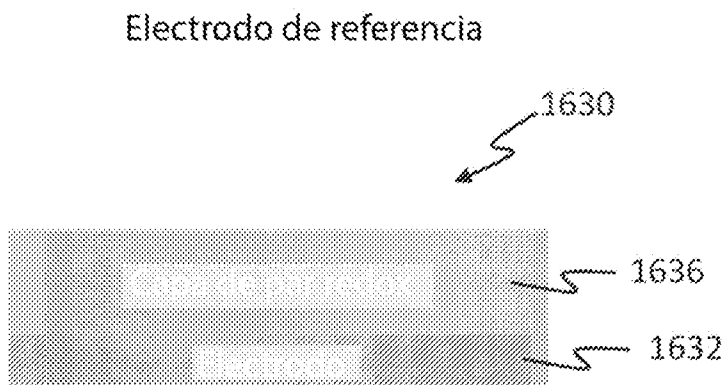


FIG. 16F

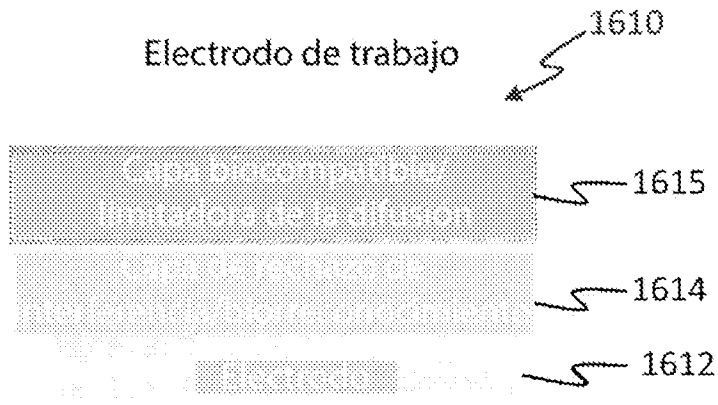


FIG. 16G

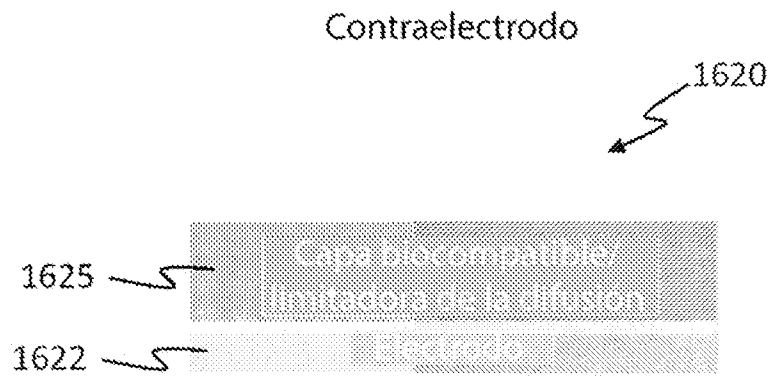


FIG. 16H

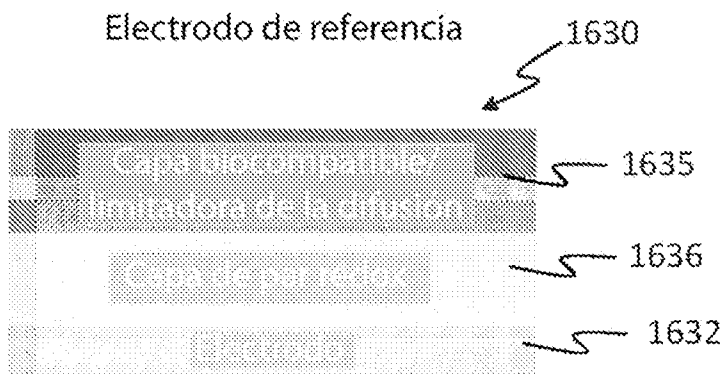


FIG. 16I

Disposición básica de una matriz de microagujas de 37 elementos:

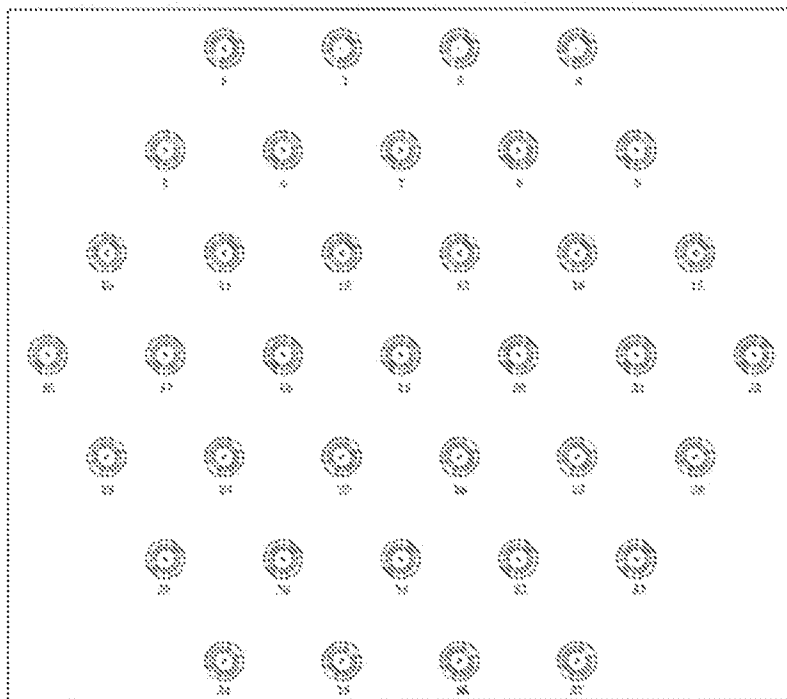


FIG. 17

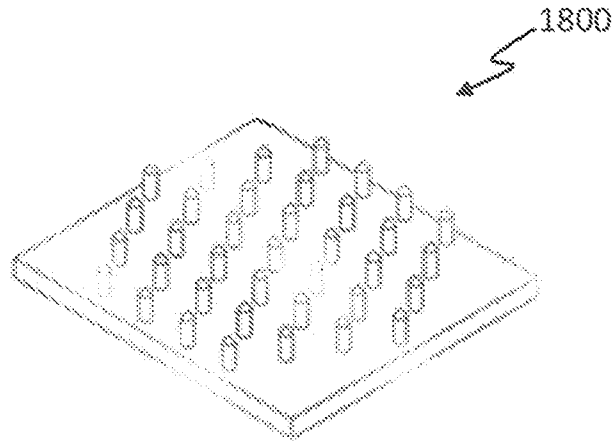


FIG. 18A

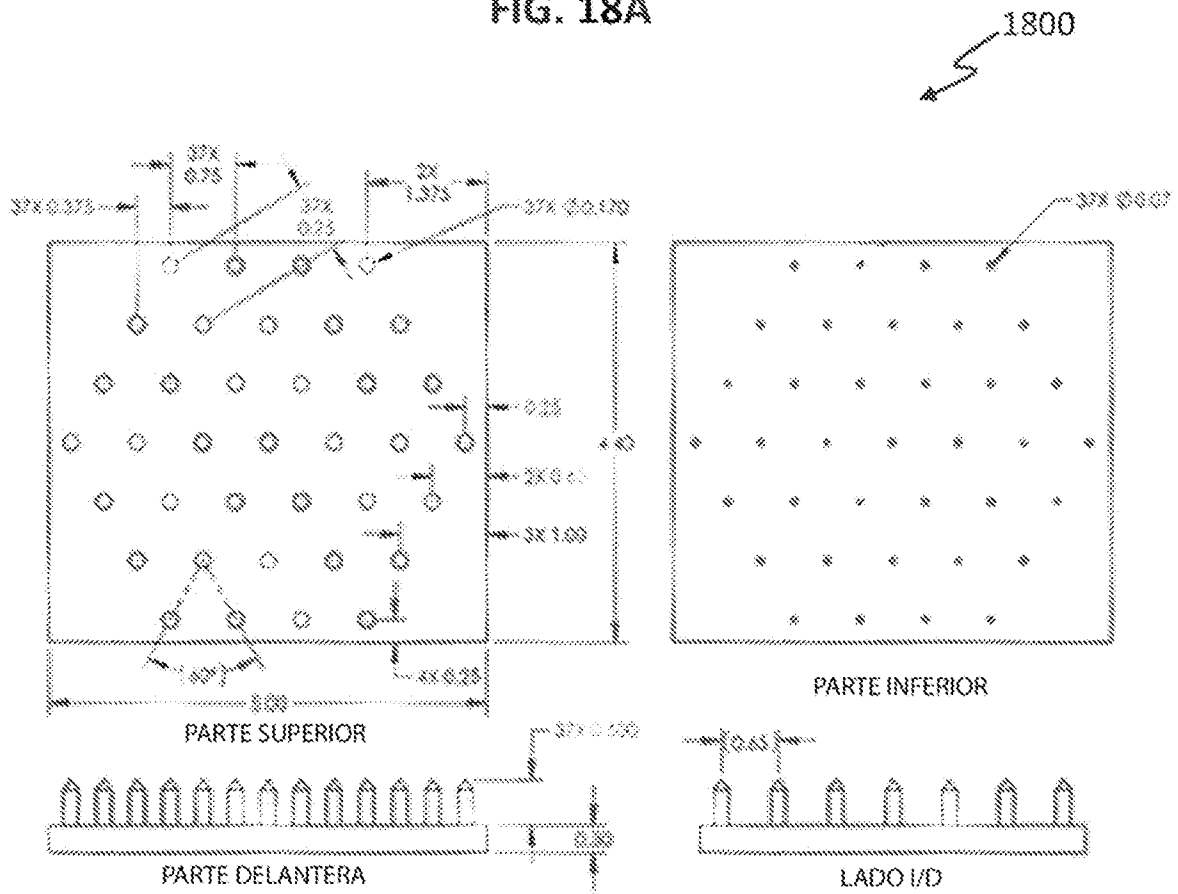


FIG. 18B

1900A

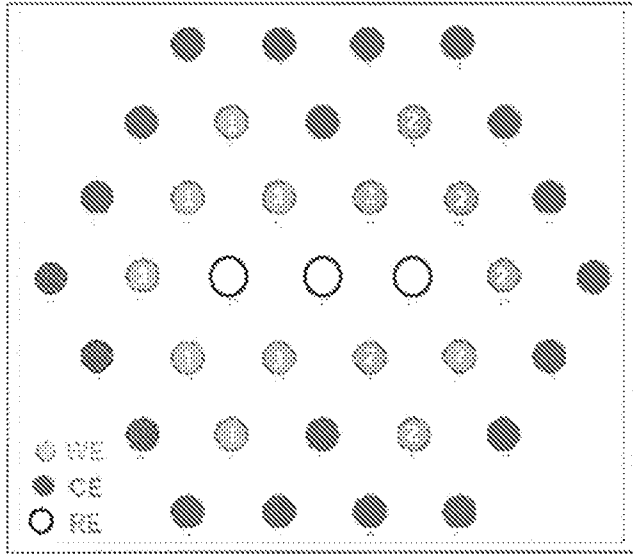
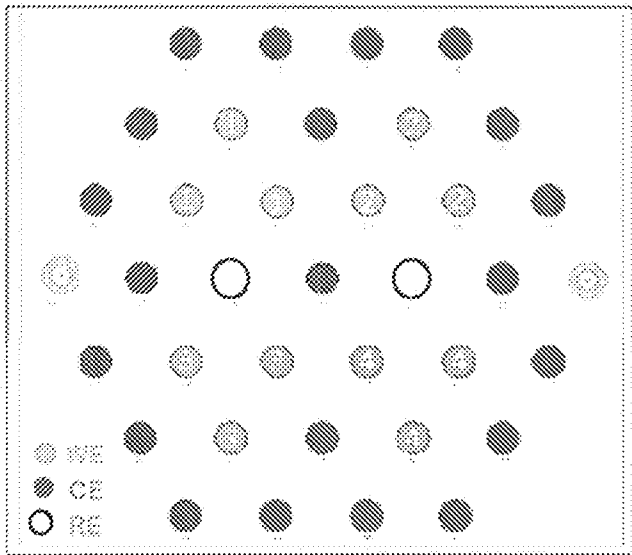


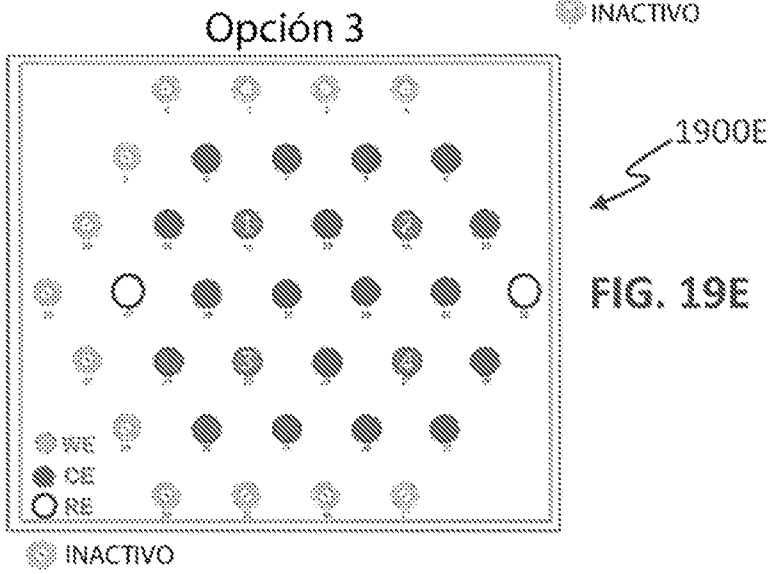
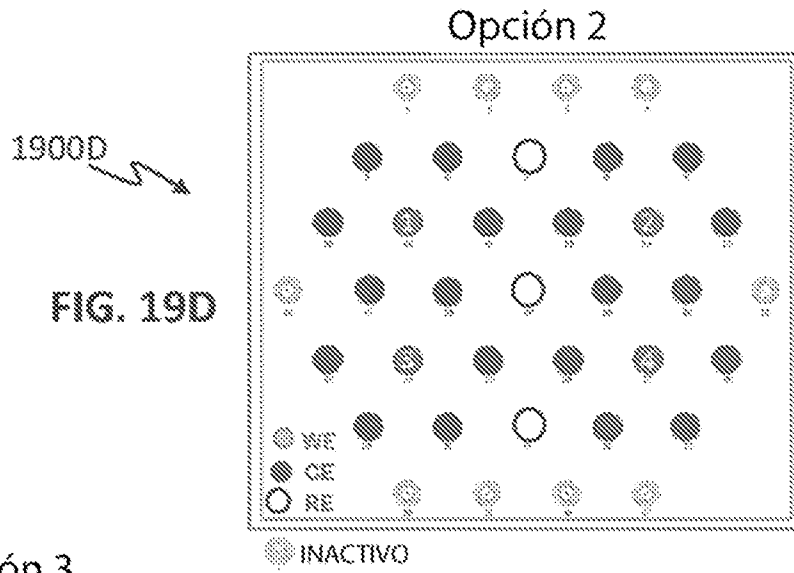
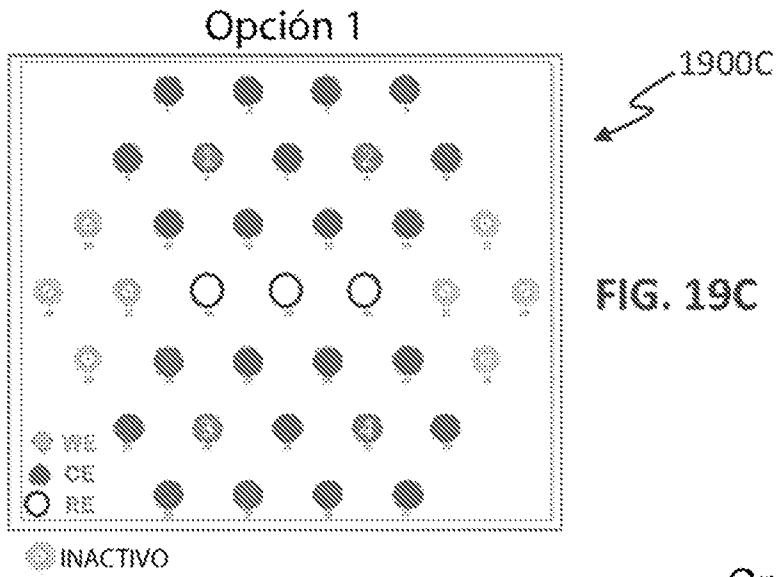
FIG. 19A

1900B



INACTIVO

FIG. 19B



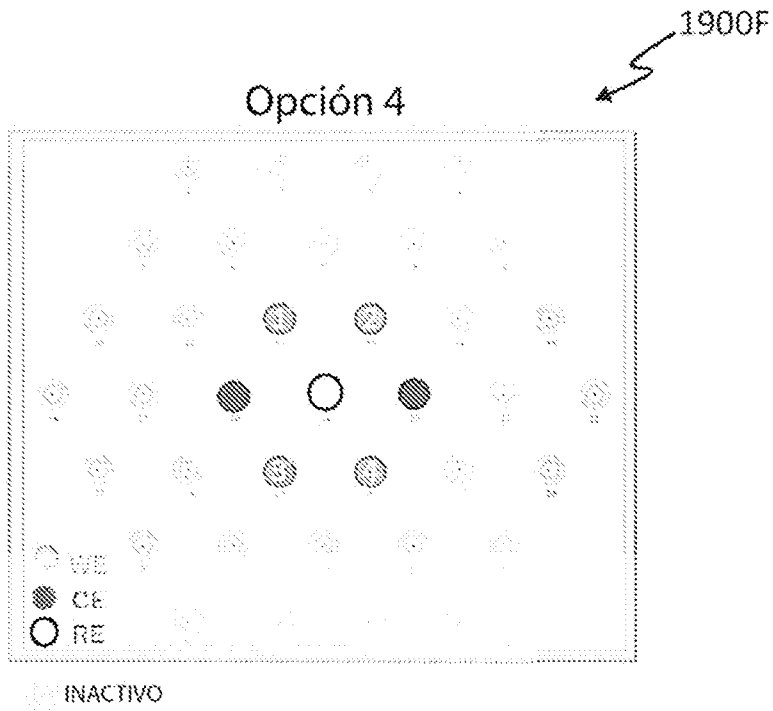


FIG. 19F

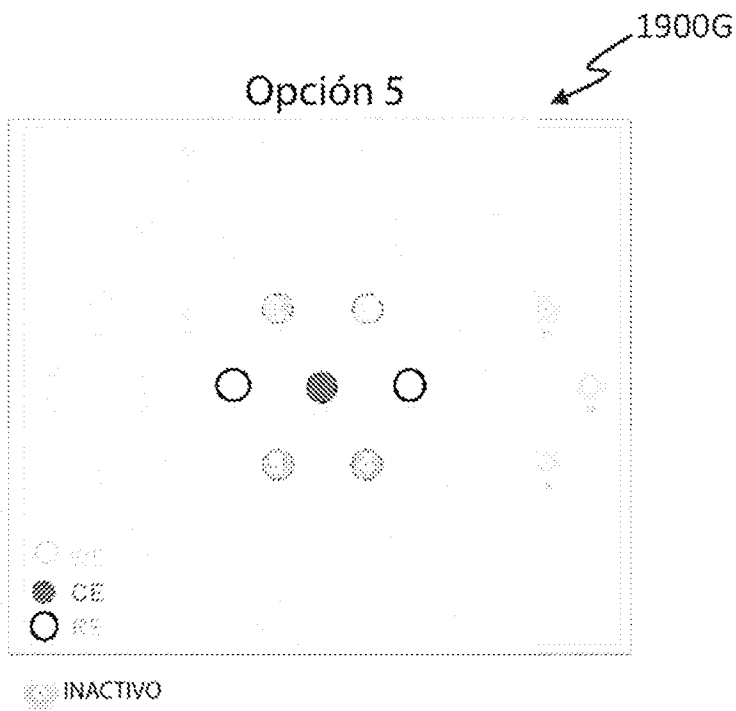


FIG. 19G

1900I

1900H

FIG. 19J

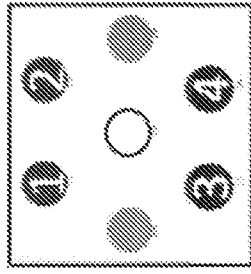


FIG. 19I

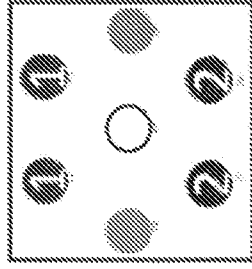
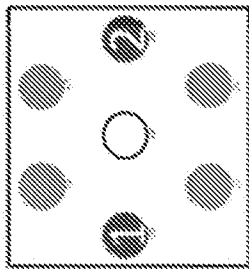


FIG. 19H



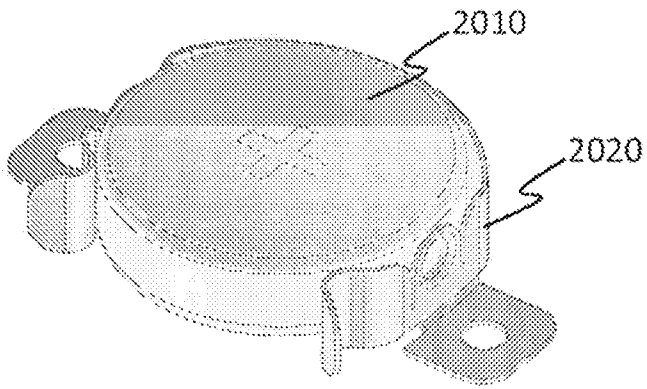


FIG. 20

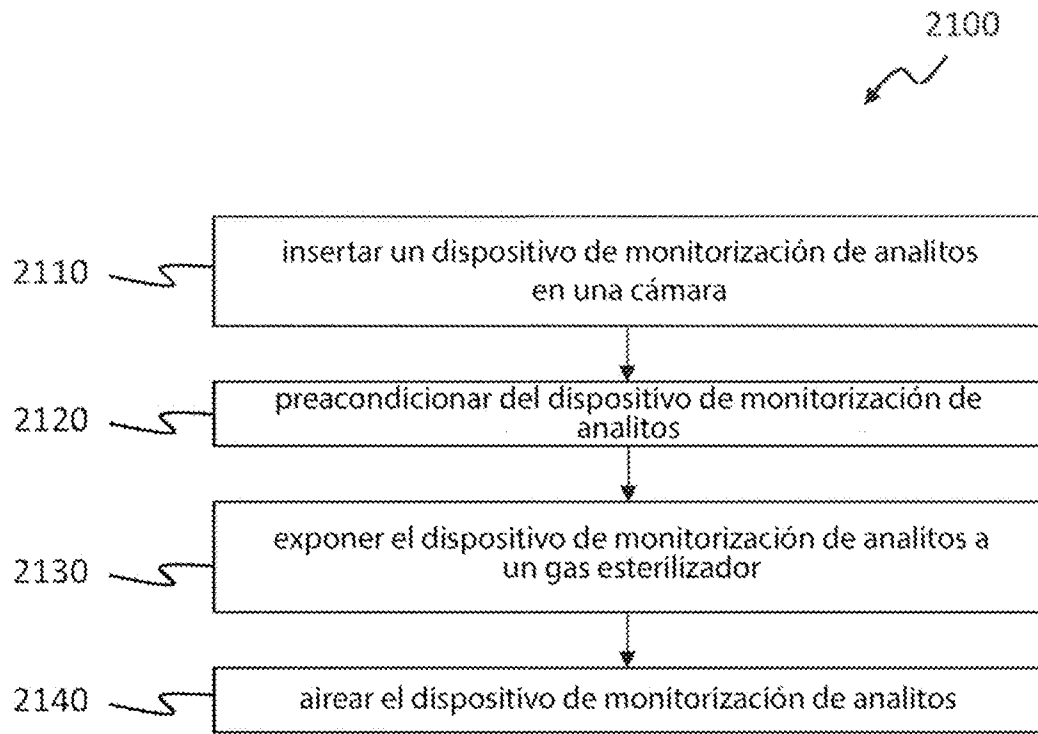


FIG. 21

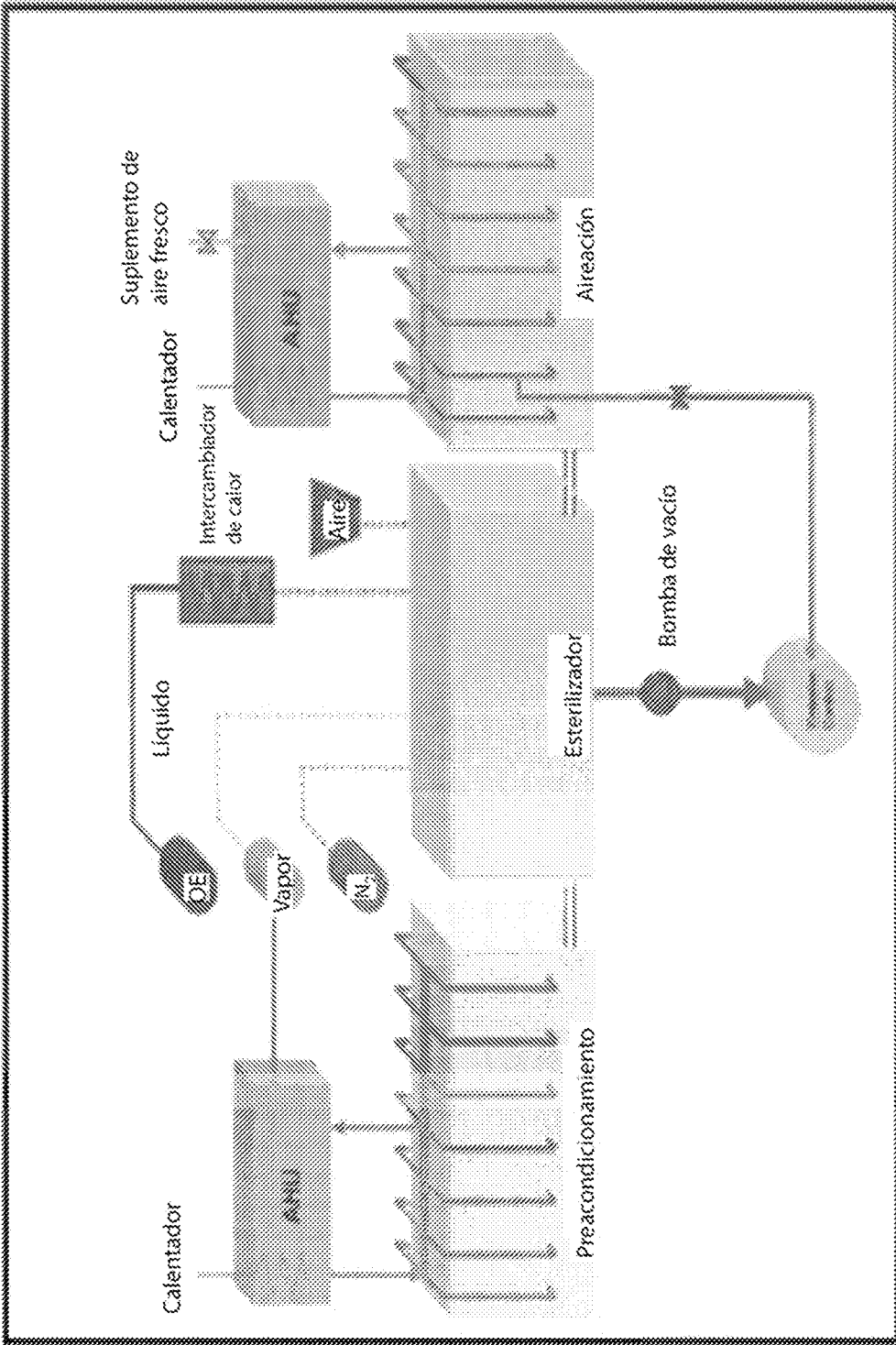


FIG. 22

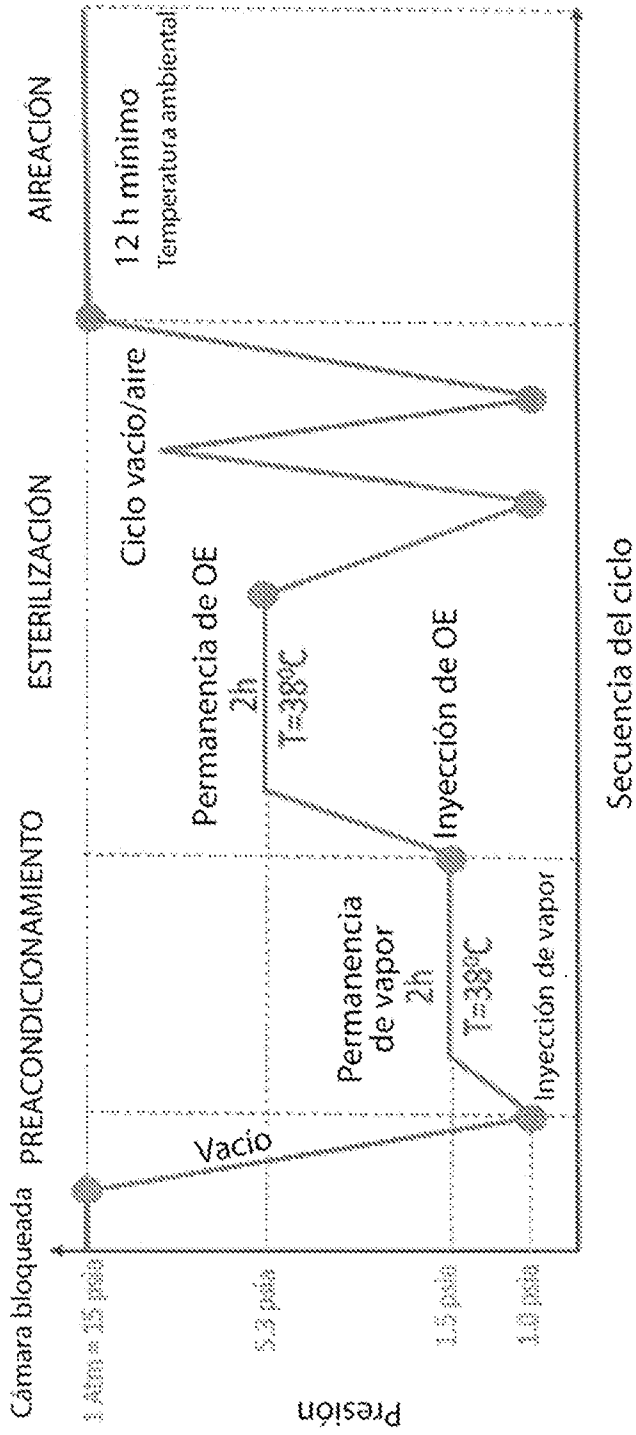


FIG. 23

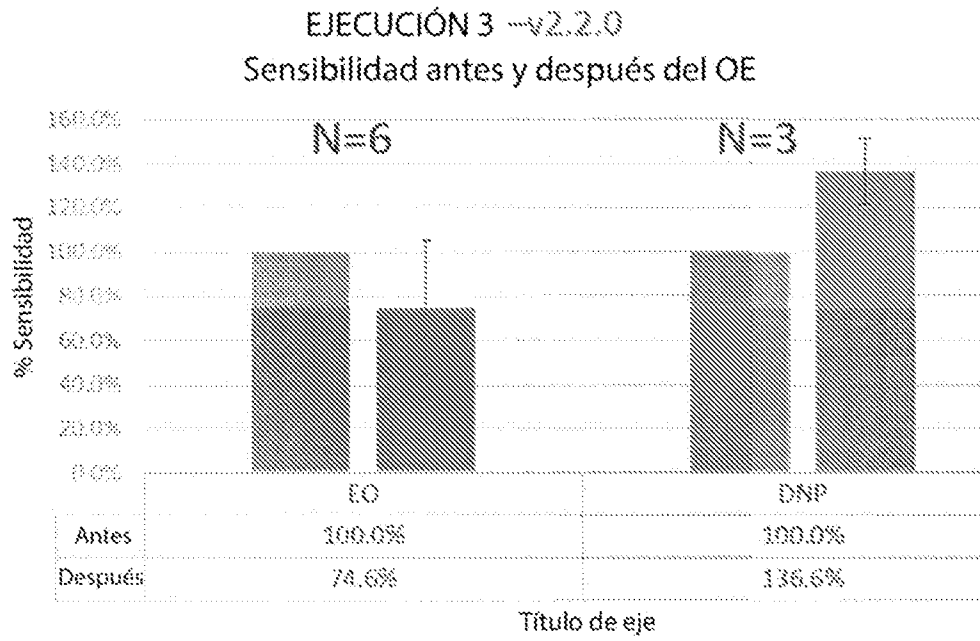


FIG. 24A

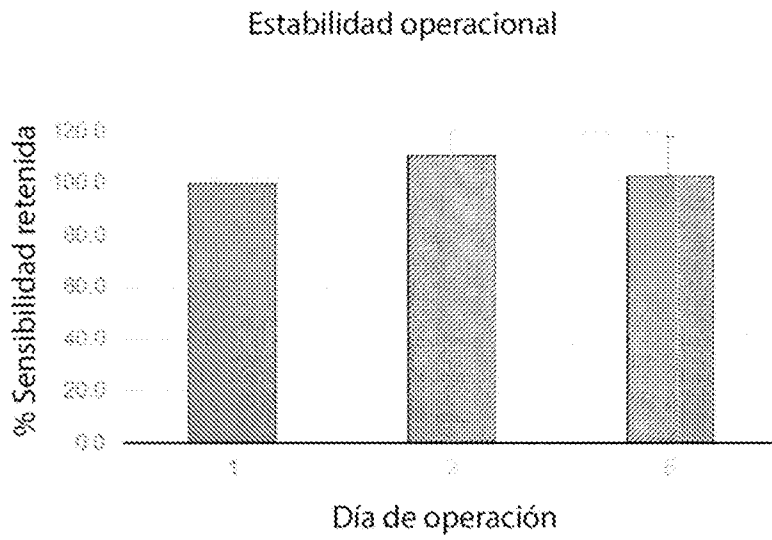


FIG. 24B

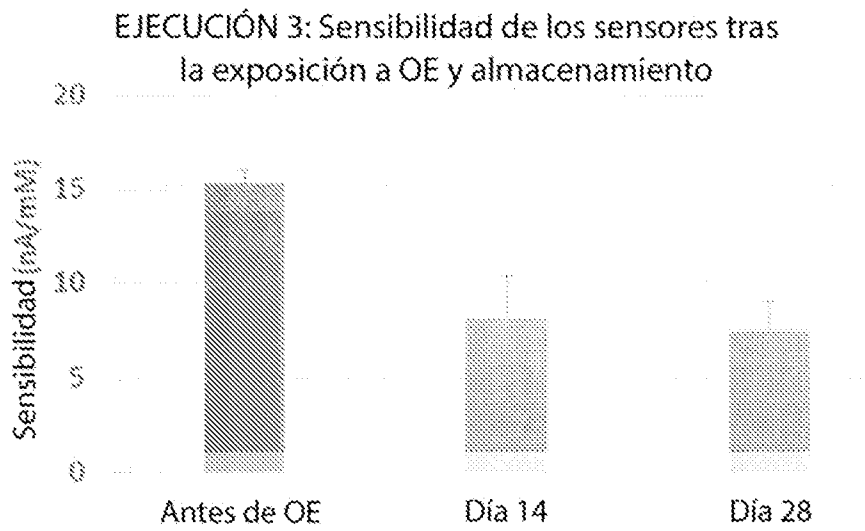


FIG. 24C

Sensor insertado



Se enciende el sensor y comienza el anuncio

El teléfono detecta el sensor con la RSSI más potente y establece la conexión y el enlace



FIG. 26

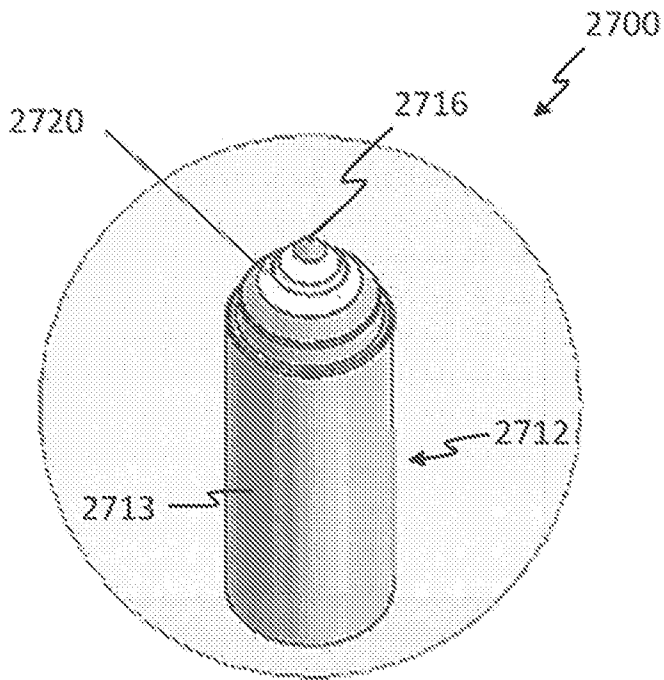
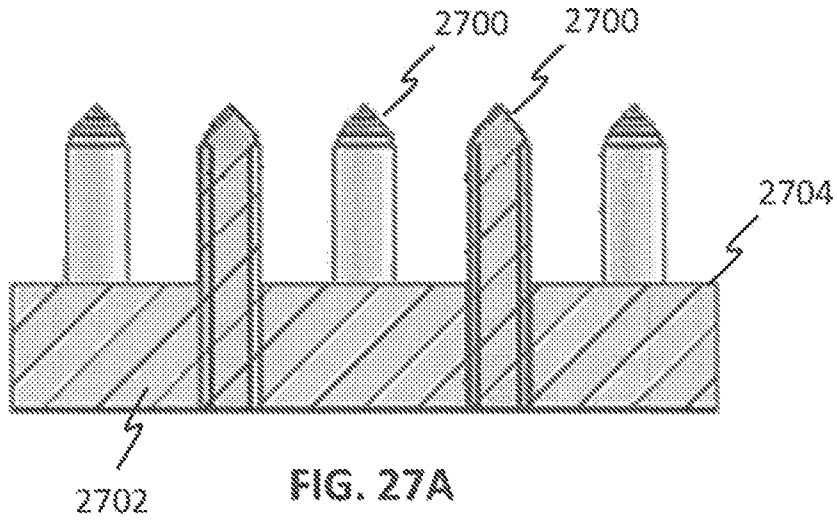
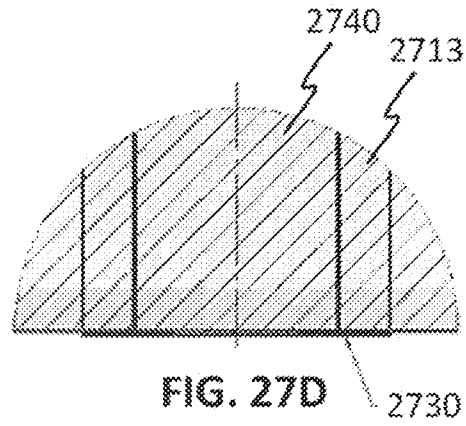
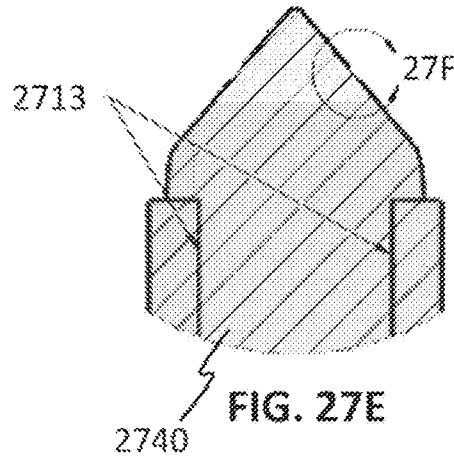
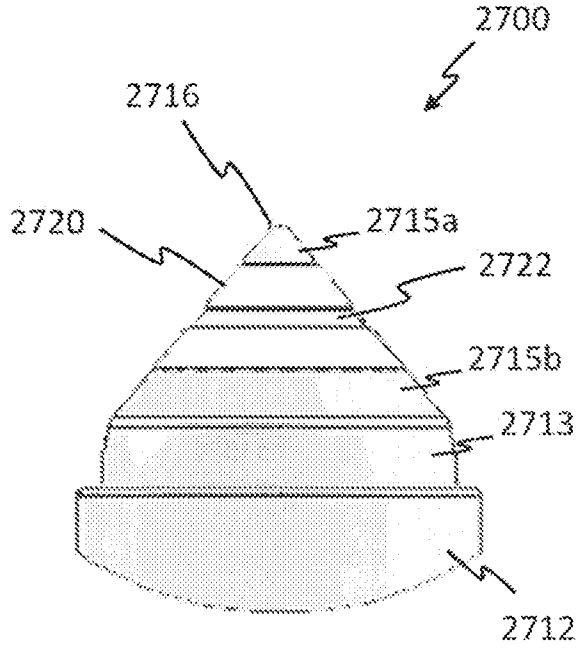
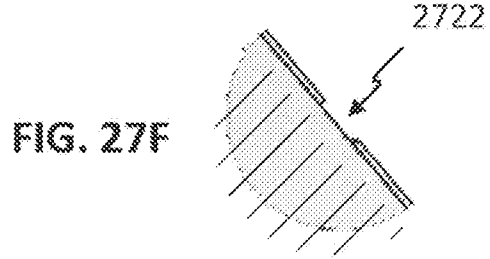


FIG. 27B



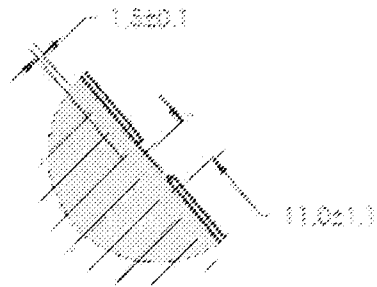


FIG. 28B

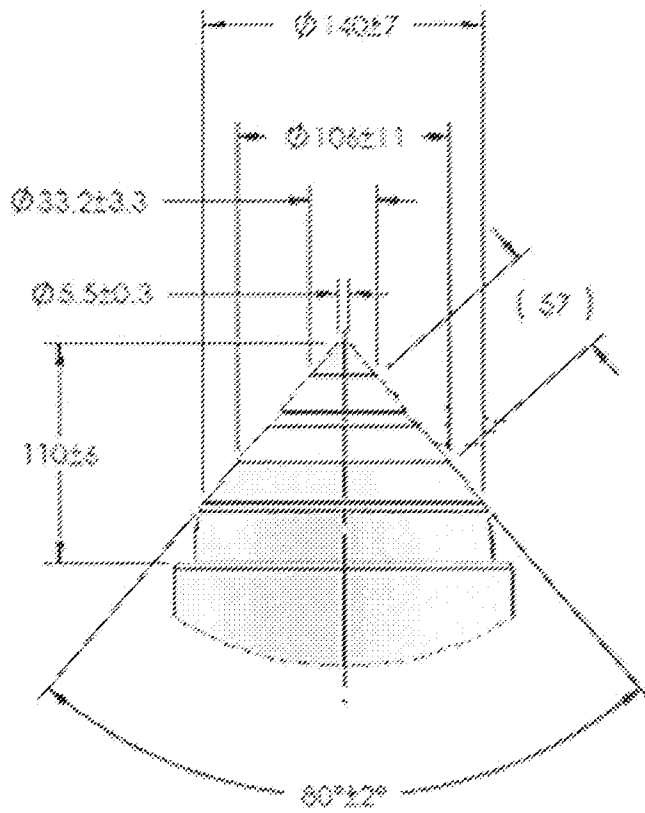


FIG. 28A

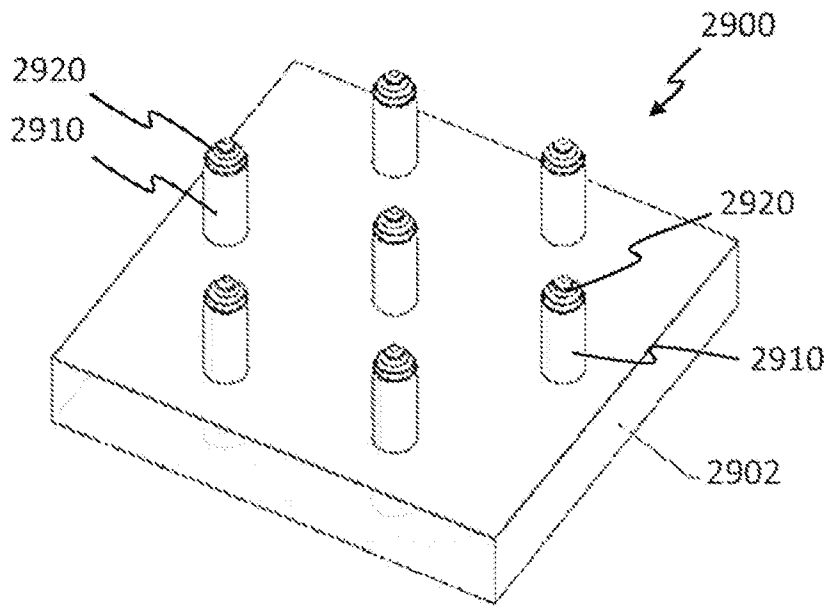


FIG. 29A

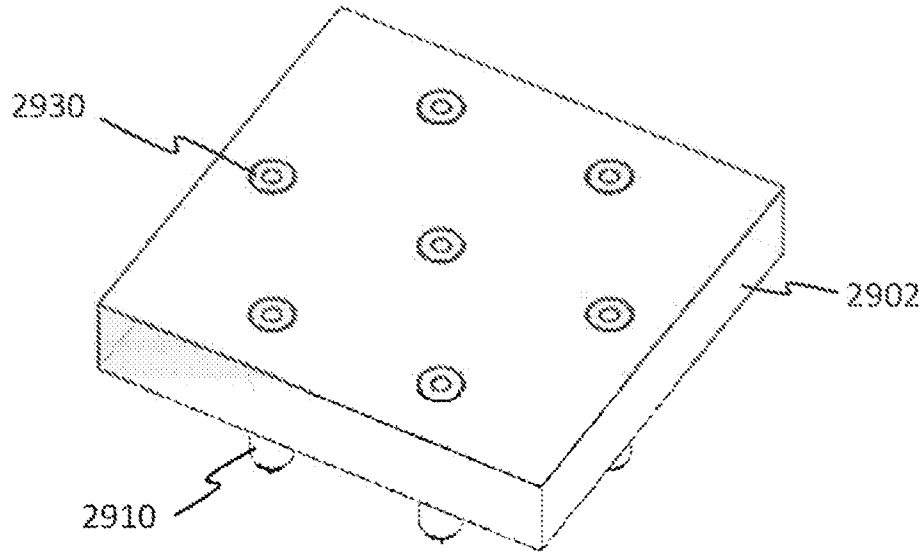
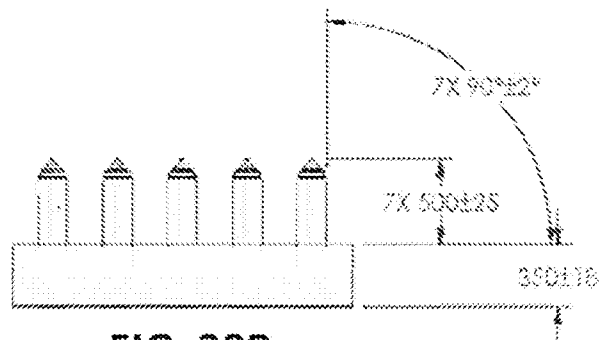
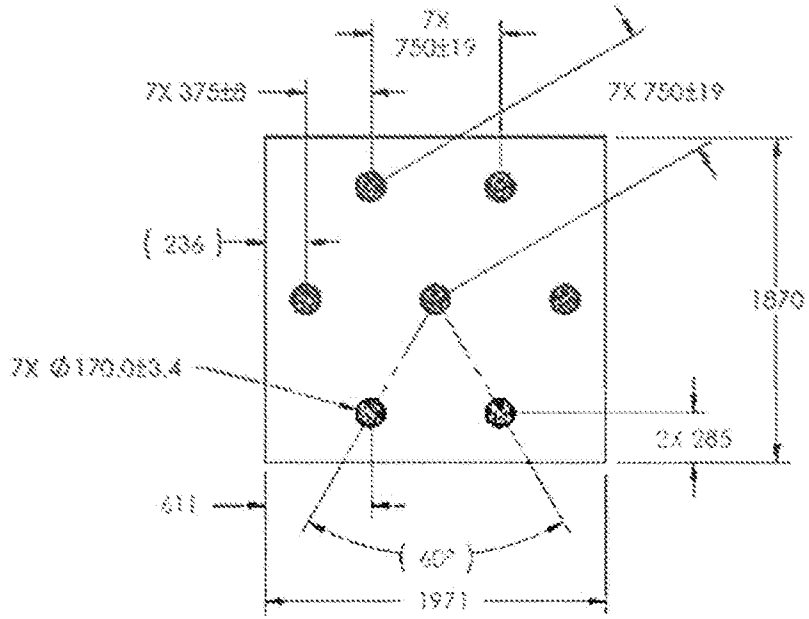


FIG. 29B



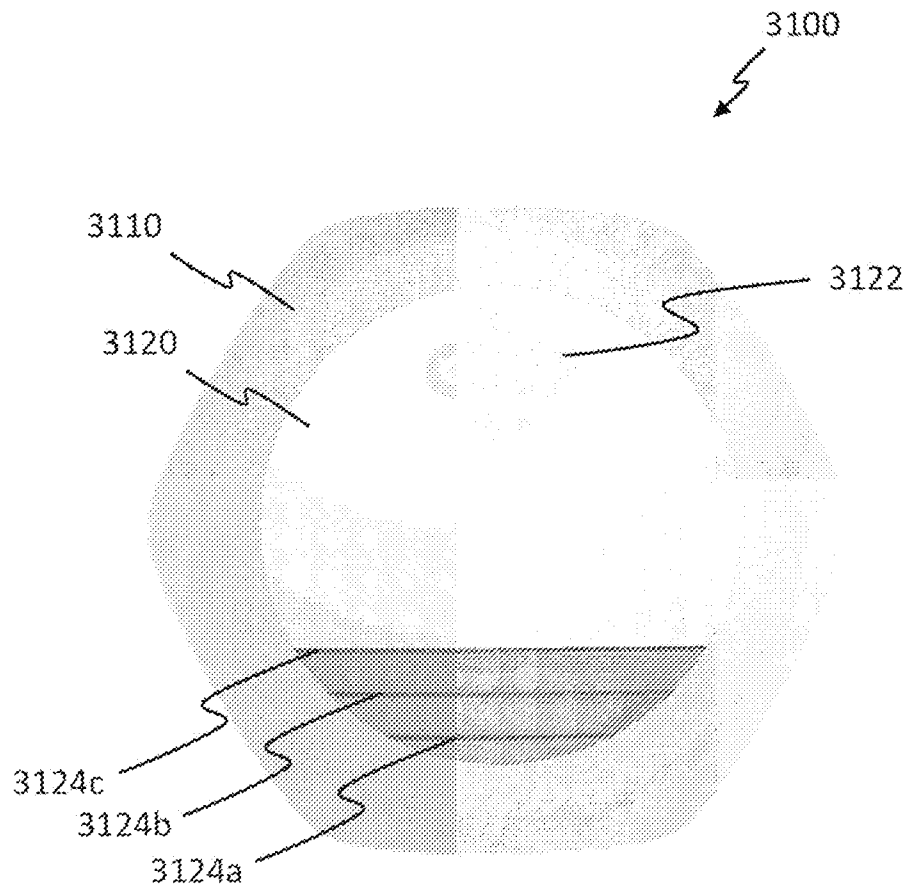


FIG. 31A

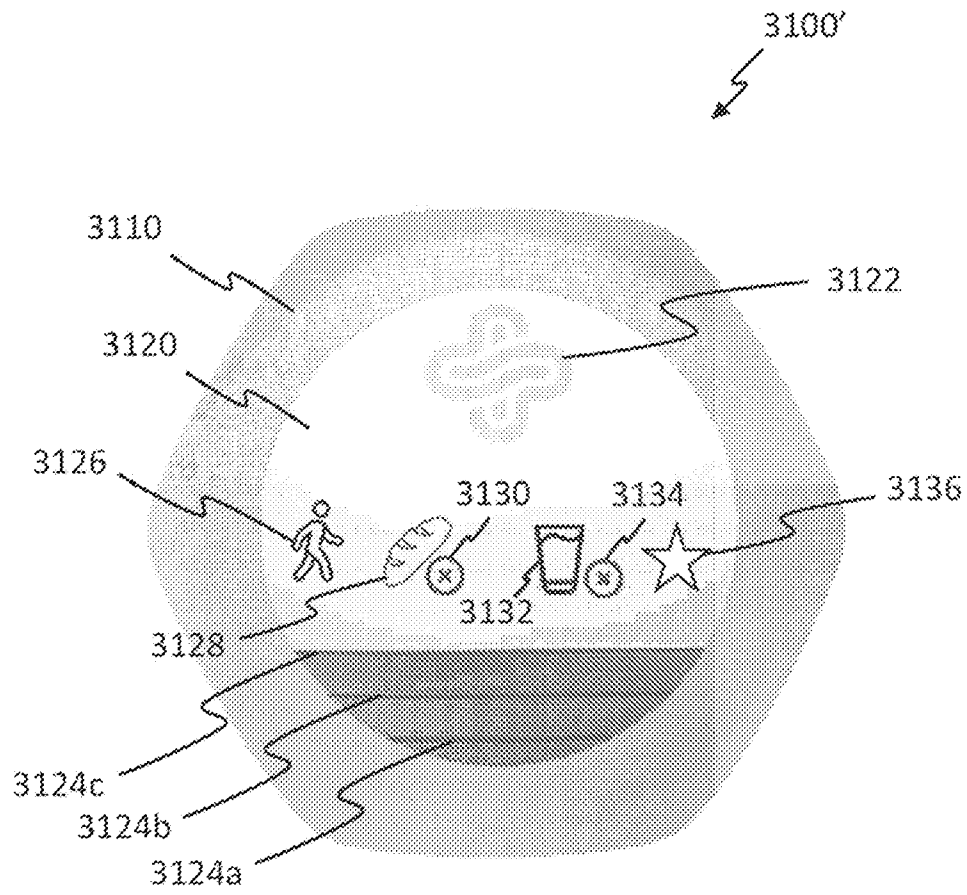


FIG. 31B

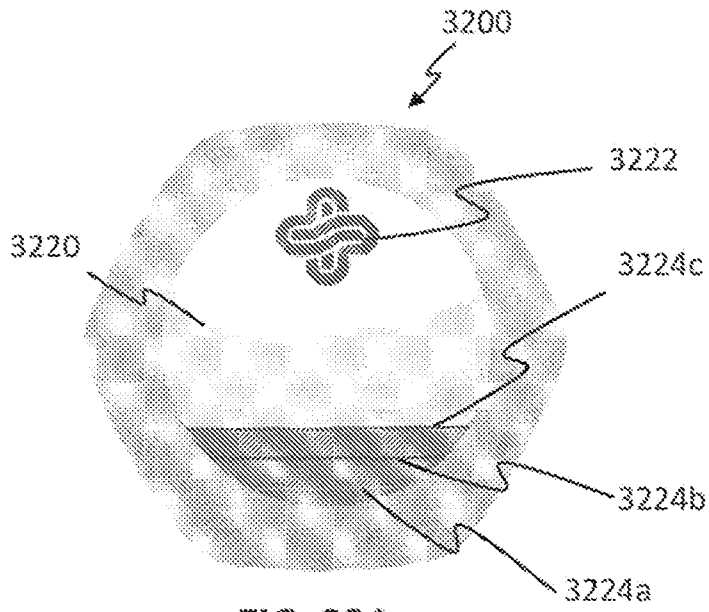


FIG. 32A

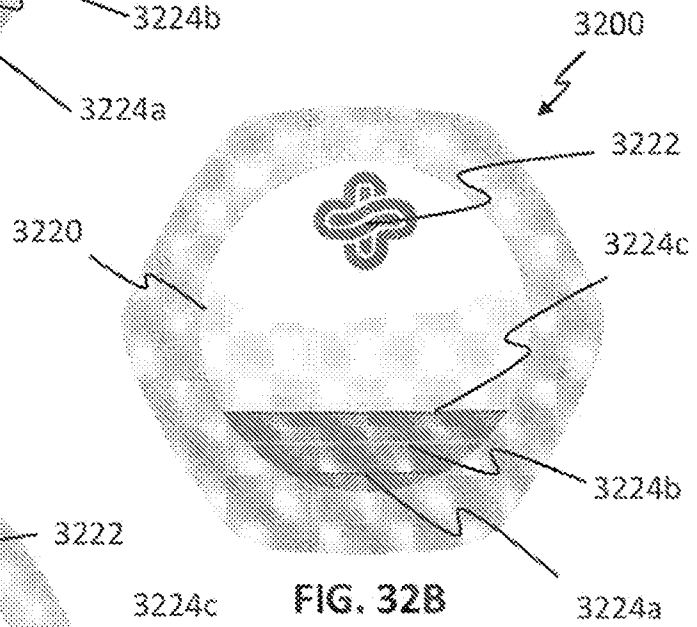


FIG. 32B

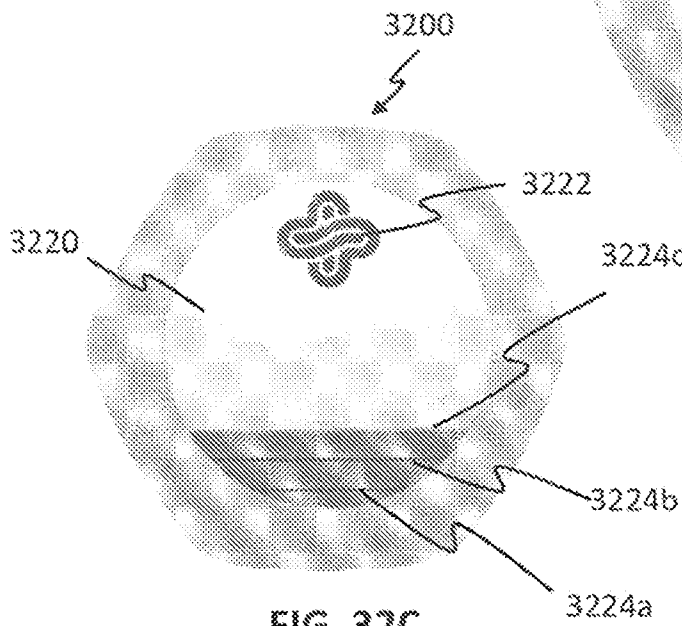


FIG. 32C

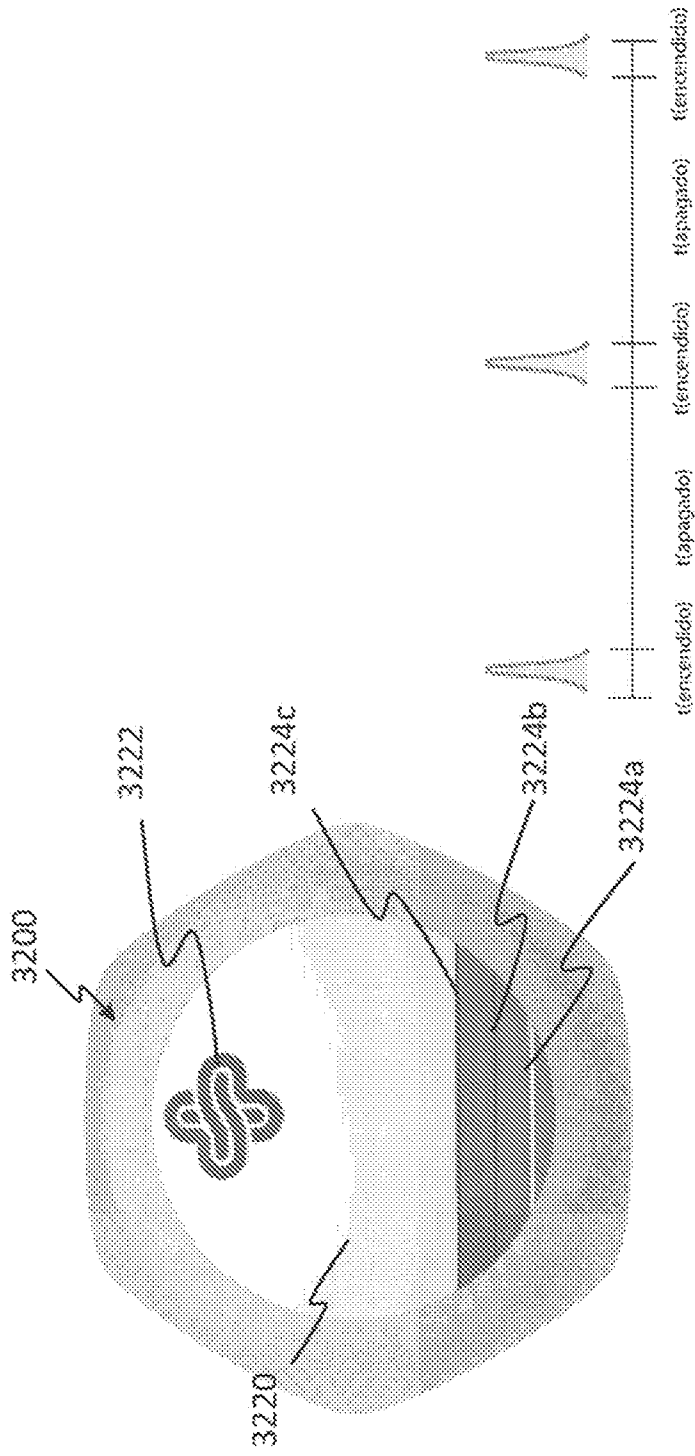


FIG. 33A

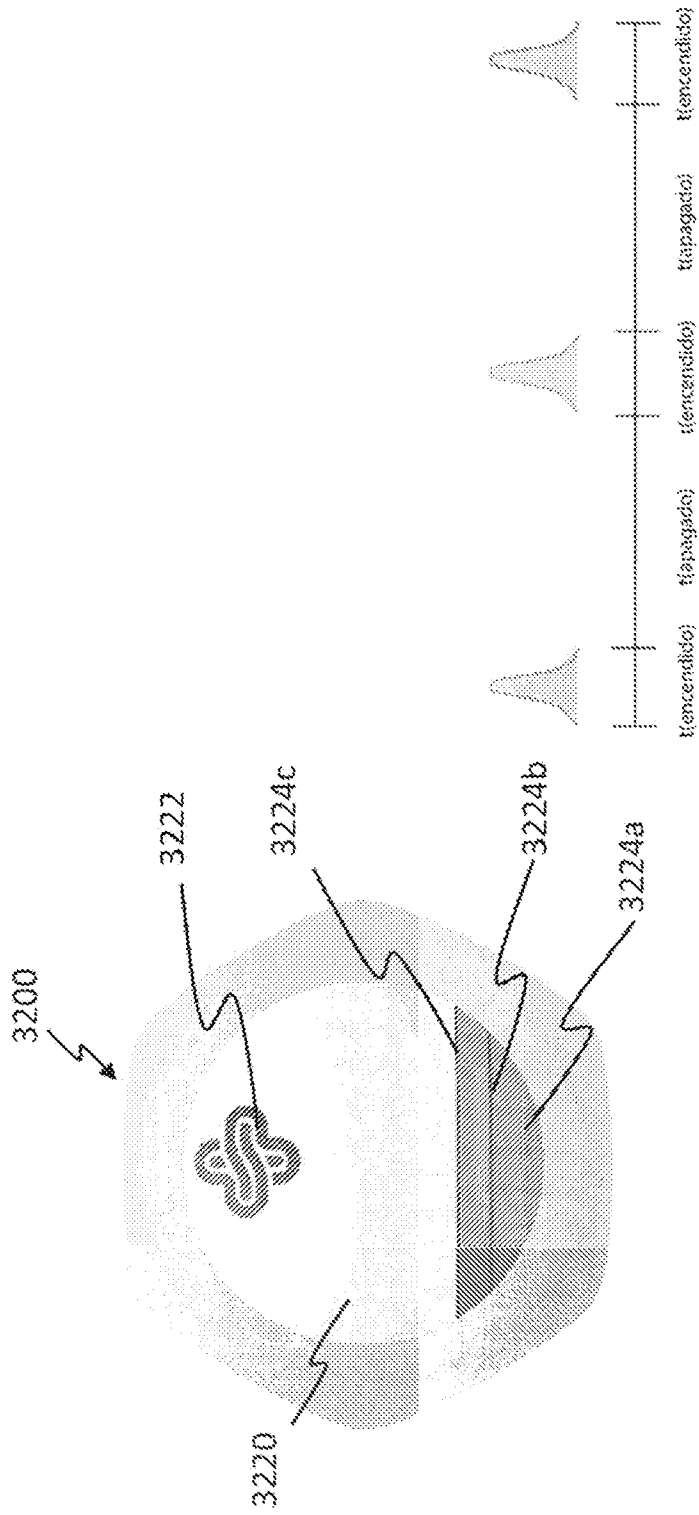


FIG. 33B

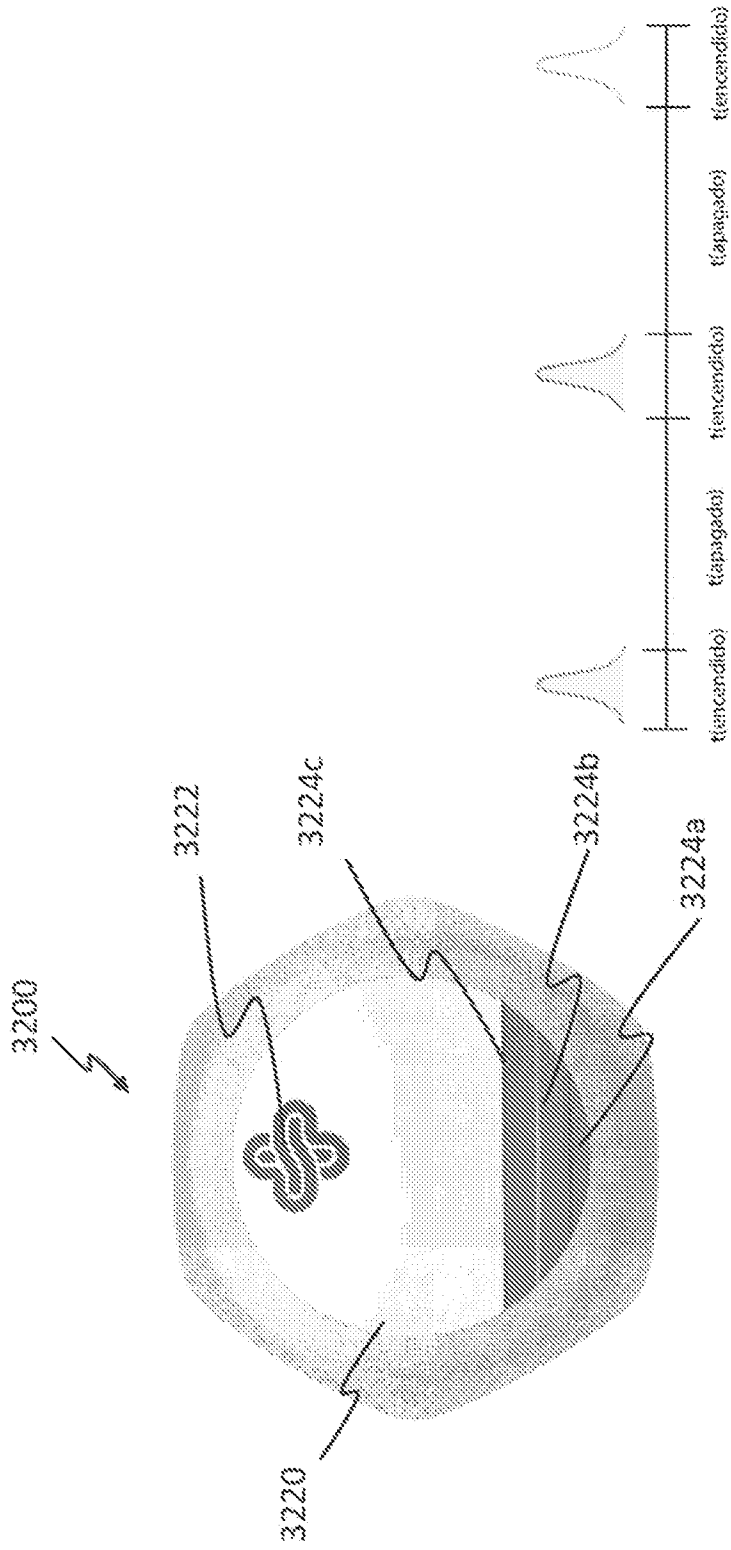


FIG. 33C

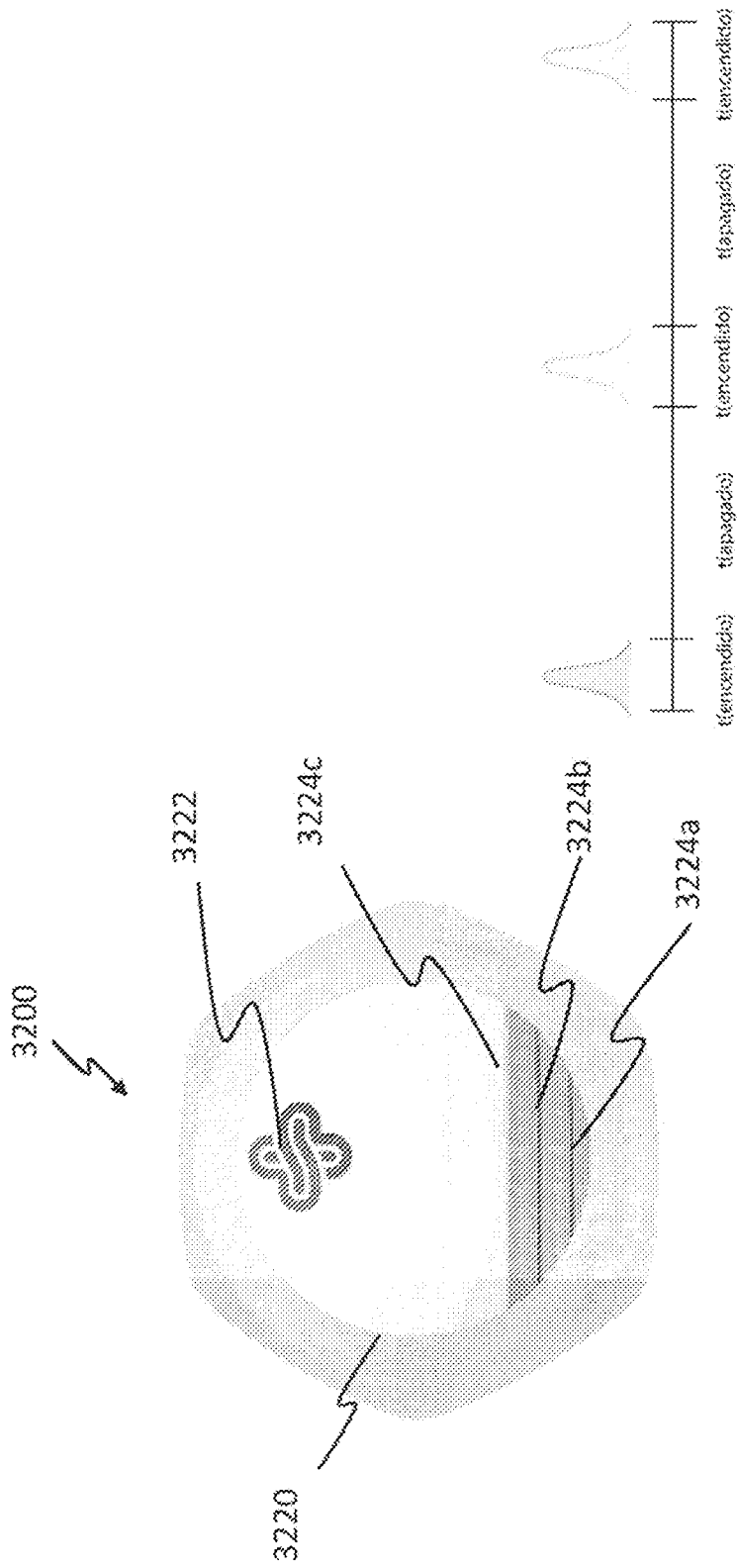


FIG. 33D

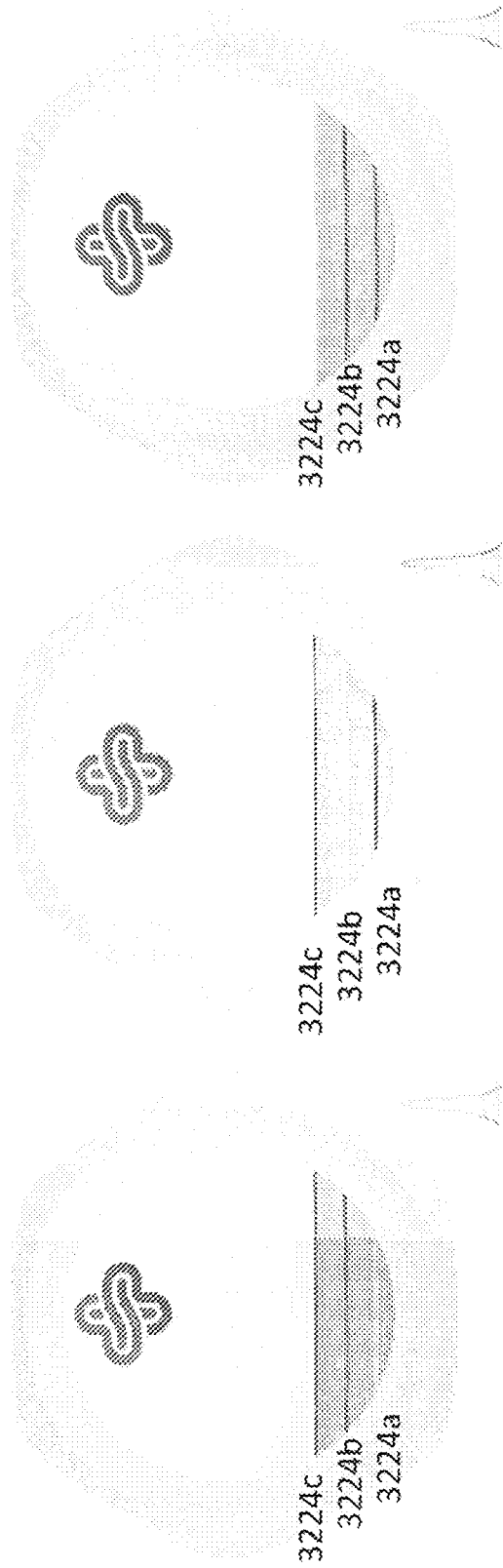


FIG. 34A

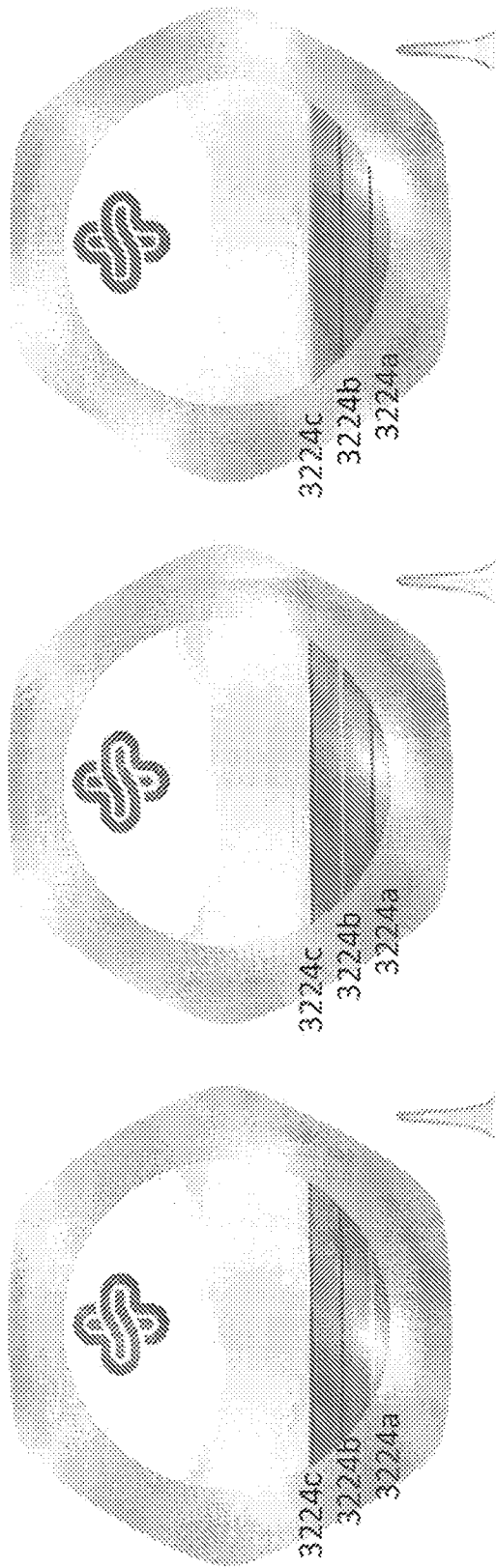


FIG. 34B

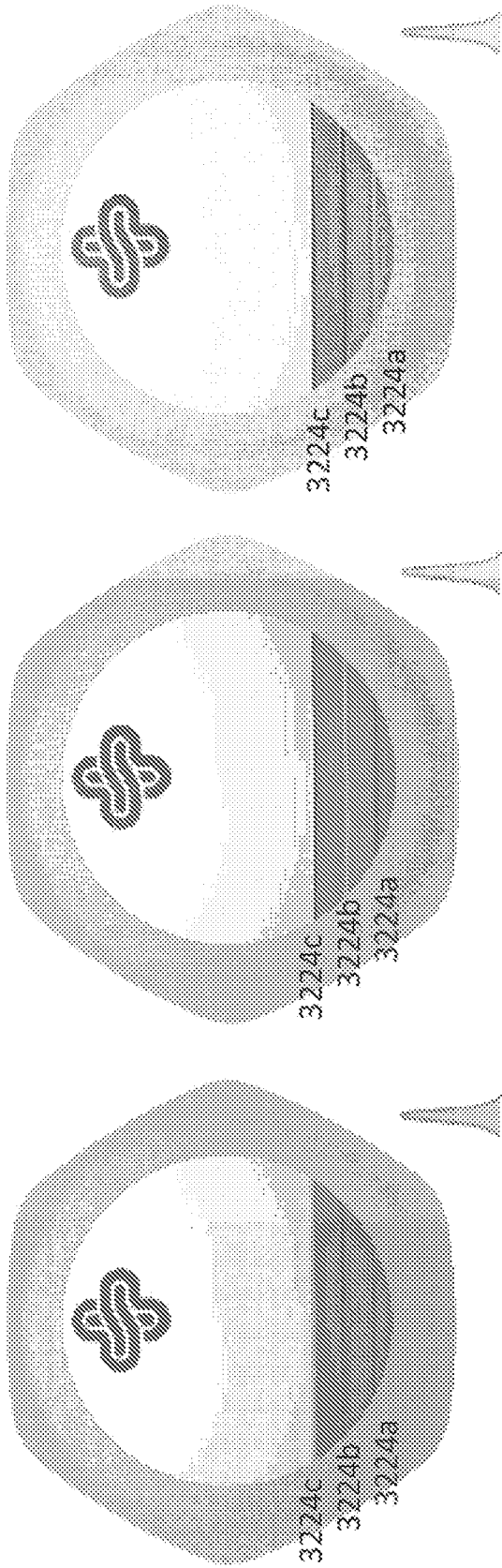


FIG. 34C

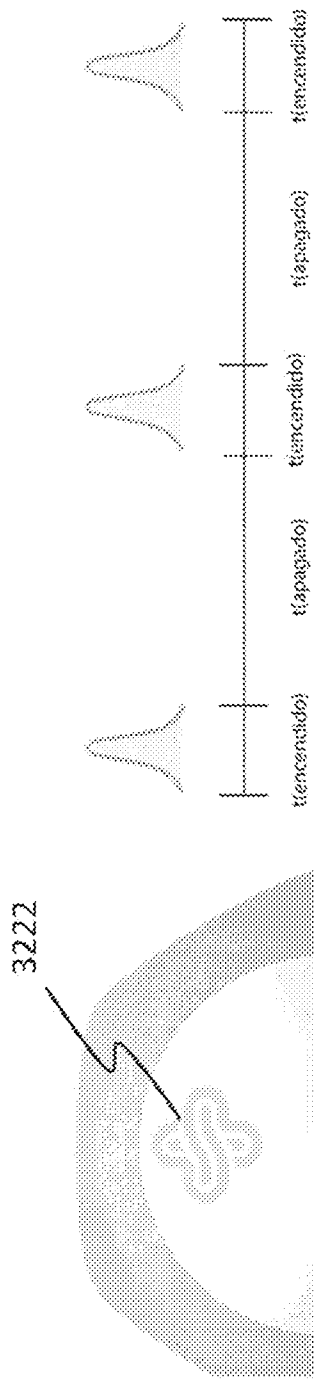


FIG. 35A

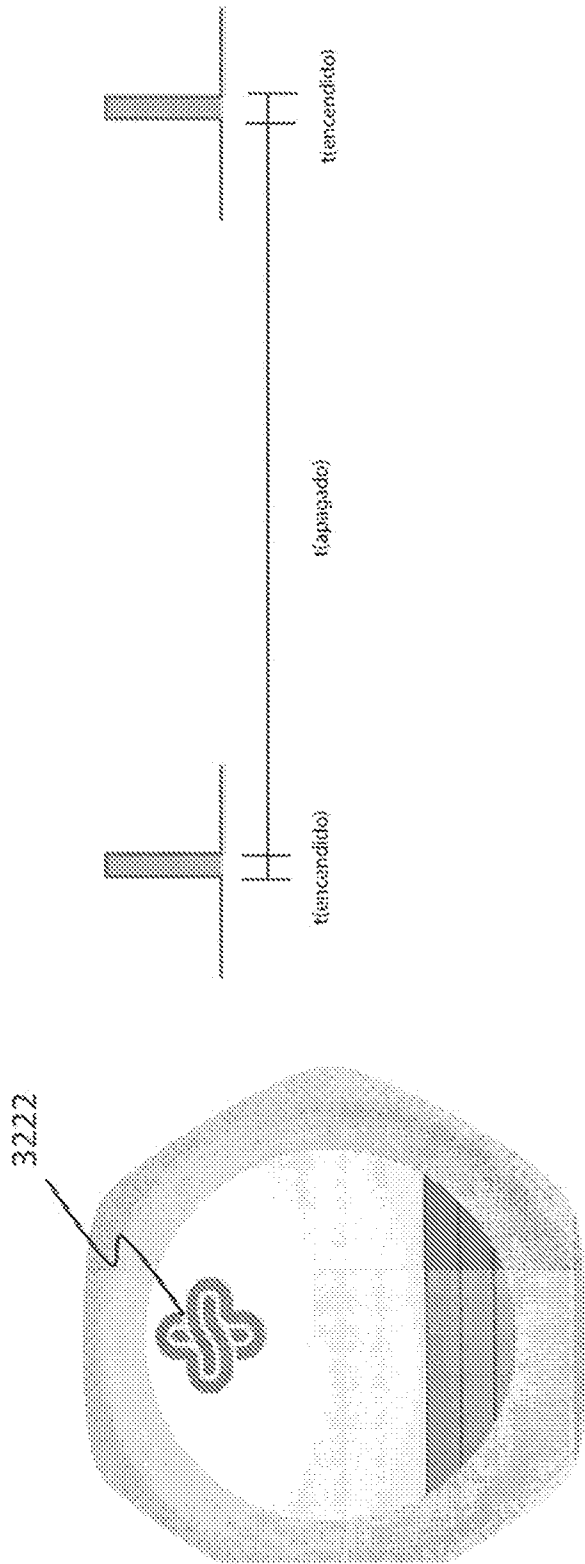


FIG. 35B