



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 295 926**

51 Int. Cl.:
A61B 5/15 (2006.01)
A61B 5/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **04776356 .0**
86 Fecha de presentación : **07.06.2004**
87 Número de publicación de la solicitud: **1528891**
87 Fecha de publicación de la solicitud: **11.05.2005**

54 Título: **Sistema para extraer fluido corporal y controlar un analito en el mismo.**

30 Prioridad: **06.06.2003 US 476733 P**
28.08.2003 US 653023
04.06.2004 US 861749

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.04.2008

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.04.2008

73 Titular/es: **LifeScan, Inc.**
1000 Gibraltar Drive
Milpitas, California 95035, US

72 Inventor/es: **Racchini, Joel;**
Stout, Phil;
Hilgers, Michael, Edward;
Rademacher, Thomas;
Mechelke, Joel y
Hanson, Cass, A.

74 Agente: **Ungría López, Javier**

ES 2 295 926 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

Sistemas para extraer fluido corporal y controlar un analito en el mismo.

5 Antecedentes de la invención

1. Campo de la invención

La presente invención se refiere, en general, a dispositivos médicos y, en particular, a dispositivos y sistemas para
10 extraer fluido corporal y controlar un analito en el mismo.

2. Descripción de la técnica antecedente

En años recientes, en dispositivos médicos para controlar analitos (por ejemplo, glucosa) en fluidos corporales
15 (por ejemplo, sangre y fluido intersticial) se han dirigido los esfuerzos hacia desarrollar dispositivos y métodos con molestia y/o dolor disminuidos para el usuario, simplificar métodos de control y desarrollar dispositivos y métodos que permitan el control continuo o semi-continuo. La simplificación de los métodos de control permite que los usuarios auto-controlen tales analitos en casa o en otras localizaciones sin la ayuda de profesionales de asistencia sanitaria. Una disminución en una molestia y/o dolor para el usuario es particularmente importante en dispositivos y métodos
20 diseñados para el uso doméstico para fomentar el uso frecuente y regular. Se piensa que si un dispositivo de control de glucosa sanguínea y el método asociado son relativamente indoloros, los usuarios controlarán sus niveles de glucosa sanguínea más frecuentemente y regularmente que de otra manera.

En contexto del control de glucosa sanguínea, los dispositivos y métodos de control continuo o semi-continuo son
25 ventajosos porque proporcionan una mejor percepción de las tendencias de la concentración de glucosa sanguínea, el efecto de la alimentación y la medicación sobre la concentración de glucosa sanguínea y un control de la glucemia global del usuario. En la práctica, sin embargo, los dispositivos de control continuo y semi-continuo pueden tener desventajas. Por ejemplo, durante la extracción de una muestra de fluido intersticial (FIS) de un sitio diana (por ejemplo, un sitio diana en una capa de piel de un usuario), el caudal de FIS puede disminuir a lo largo del tiempo.
30 Además, después de varias horas de extracción continua de FIS, un dolor y/o una molestia para el usuario pueden aumentar significativamente y se pueden crear manchas persistentes en el sitio diana. El documento EP-A-1260 815 muestra un método y un sistema asociado para extraer una muestra de FIS y controlar un analito en la misma. El sistema comprende un cartucho desechable que contiene un módulo de muestreo y un módulo de análisis y un módulo de controlador local en comunicación eléctrica con el cartucho. El documento US 2002/0022789 muestra un dispositivo
35 de extracción de FIS que incluye un anillo de presión para aplicar presión para estimular el área en la proximidad de un sitio diana.

Por lo tanto, en el ámbito todavía se necesita un dispositivo y un método asociado para el control de un analito (por ejemplo, glucosa) en un fluido corporal (tal como FIS) que sea sencillo de emplear, cree relativamente poca molestia
40 y/o dolor en un usuario, y facilite el control continuo o semi-continuo sin aumentar innecesariamente un dolor del usuario o crear manchas persistentes. El documento US 2002/0082522 describe un sistema del tipo expuesto en el preámbulo de la reivindicación adjunta 1.

Sumario de la invención

Los sistemas para la extracción de una muestra de fluido corporal y el control de un analito a la misma de acuerdo
45 con las realizaciones de la presente invención son sencillos de emplear, crean relativamente poco dolor y/o molestias en un usuario y facilitan el control continuo o semi-continuo sin aumentar innecesariamente el dolor en un usuario o crear manchas persistentes. Además, los dispositivos de extracción de FIS de acuerdo con las realizaciones de la presente invención también crean relativamente poco dolor y/o molestias en un usuario y facilitan el control continuo
50 y semi-continuo sin aumentar innecesariamente el dolor en un usuario ni crear daños persistentes.

Un sistema para extraer una muestra de fluido intersticial (FIS) y controlar un analito en la misma de acuerdo
55 con una realización ejemplar de la presente invención incluye un cartucho (por ejemplo, un cartucho desechable) y un módulo de controlador local. El cartucho incluye un módulo de muestreo adaptado para extraer una muestra de FIS de un sitio diana de un cuerpo y un módulo de análisis adaptado para medir un analito (por ejemplo, glucosa) en la muestra de FIS. Además, el módulo de controlador local está en comunicación electrónica con el cartucho y está configurado para recibir y almacenar datos de medición (por ejemplo, una señal de corriente) del módulo de análisis.

El módulo de muestreo también incluye al menos un anillo de presión adaptado para aplicar presión al cuerpo en
60 la proximidad del sitio diana. Además, el módulo de muestreo se configura de tal forma que el al menos un anillo de presión es capaz de aplicar la presión de un modo oscilante por lo cual se mitiga un retardo de glucosa en FIS de la muestra de FIS extraída por el elemento de penetración.

El módulo de muestreo incluye adicionalmente un elemento de penetración que se fija con respecto al al menos un
65 anillo de presión.

ES 2 295 926 T3

El módulo de muestreo de los sistemas de acuerdo con las realizaciones de la presente invención puede incluir opcionalmente un elemento de penetración configurado para penetrar en un sitio diana de una capa de piel de un usuario, y posteriormente, permanecer en la capa de piel del usuario y extraer una muestra de FIS de la misma. Alternativamente, el módulo de muestreo puede emplear microdiálisis, ultrafiltración, láser, iontoforesis inversa, electroporación y/o técnicas de ultrasonidos para extraer una muestra (por ejemplo, una muestra de FIS) de un sitio diana de un usuario.

Además o como alternativa a un(os) anillo(s) de presión que sea capaz de aplicar presión de un modo oscilante, se pueden emplear otras técnicas de mitigación de retardo de glucosa en FIS en realizaciones de la presente invención. Tales técnicas de mitigación de retardo de glucosa en FIS incluyen el uso de agentes químicos que mitigan el retardo, el uso de calor, ultrasonidos, manipulación mecánica no oscilante, vacío, potencial eléctrico y combinaciones de los mismos para mitigar el retardo de glucosa en FIS.

Los cartuchos pueden ser desechables. La naturaleza desechable de un cartucho desechable hace que los sistemas de acuerdo con las realizaciones de la presente invención sean sencillos de emplear. Además, cuando se acciona un anillo de presión de un modo oscilante de acuerdo con la presente invención, se facilita el control continuo y semi-continuo mientras que se minimiza simultáneamente el dolor de un usuario y la creación de manchas persistentes.

Ya que el elemento de penetración de dispositivos de extracción de FIS de acuerdo con la presente invención puede permanecer en una capa de piel del usuario durante la extracción de una muestra de FIS, los dispositivos de extracción de FIS son sencillos de emplear. Además, ya que el dispositivo de extracción de FIS se configura para aplicar presión de un modo oscilante, se facilita el control continuo y semi-continuo mientras que se minimiza el dolor de un usuario y la creación de manchas persistentes. La aplicación de presión de un modo oscilante mediante el(los) anillo(s) de presión también puede optimizar el flujo sanguíneo a la proximidad del sitio diana de tal forma que se minimiza el retardo de glucosa en FIS.

Breve descripción de los dibujos

Se obtendrá un mejor entendimiento de las características y ventajas de la presente invención por referencia a la siguiente descripción detallada que expone realizaciones ilustrativas, en las que se utilizan principios de la invención, y los dibujos adjuntos en los que:

La Fig. 1 es un diagrama de bloque simplificado que representa un sistema para extraer una muestra de fluido corporal y controlar un análisis en la misma de acuerdo con una realización ejemplar de la presente invención;

La Fig. 2 es un diagrama esquemático simplificado de un módulo de muestreo de FIS de acuerdo con una realización ejemplar de la presente invención aplicándose a una capa de piel del usuario, indicando la flecha discontinua una interacción mecánica e indicando las flechas sólidas un flujo de FIS o, cuando se asocia al elemento 28, la aplicación de presión;

La Fig. 3 es un diagrama de bloque simplificado de un módulo de análisis y un módulo de controlador local de acuerdo con una realización ejemplar de la presente invención;

La Fig. 4 es un diagrama de bloque simplificado de un módulo de análisis, un módulo de controlador local y un módulo de controlador remoto de acuerdo con una realización ejemplar de la presente invención;

La Fig. 5 es un diagrama de bloque simplificado de un módulo de controlador remoto de acuerdo con una realización ejemplar de la presente invención;

La Fig. 6 es una vista en perspectiva superior de un cartucho desechable y un módulo de controlador local de acuerdo con una realización ejemplar de la presente invención;

La Fig. 7 es una vista en perspectiva inferior del cartucho desechable y el módulo de controlador local de la Fig. 6;

La Fig. 8 es una vista en perspectiva de un sistema de acuerdo con otra realización ejemplar de la presente invención con el cartucho desechable y el módulo de controlador local unidos a un brazo de un usuario;

La Fig. 9 es una vista lateral del corte transversal simplificado de un dispositivo de extracción de acuerdo con una realización ejemplar de la presente invención;

La Fig. 10 es una vista en perspectiva de una parte de un dispositivo de extracción de acuerdo con otra realización ejemplar más de la presente invención;

La Fig. 11 es una vista lateral del corte transversal simplificada del dispositivo de extracción de la Fig. 10;

La Fig. 12 es un gráfico que muestra la perfusión como una función del tiempo para un ensayo realizado usando el dispositivo de extracción de la Fig. 9;

ES 2 295 926 T3

La Fig. 13 es un diagrama de flujo que ilustra una secuencia de etapas en un proceso de acuerdo con una realización ejemplar de la presente invención;

5 La Fig. 14 es una vista lateral del corte transversal simplificada de una parte de un dispositivo de extracción de acuerdo una realización adicional de la presente invención;

La Fig. 15 es un gráfico de evolución temporal de concentración de glucosa frente al tiempo que representa perfiles de glucosa determinados a partir de sangre capilar de dedo, muestras de FIS control y muestras de FIS de ensayo;

10 Las Figs. 16A y 16B ilustran regresiones superpuestas sobre Rejillas de Error de Clarke para glucosa en FIS control frente a glucosa sanguínea capilar de dedo y glucosa en FIS de ensayo frente a glucosa sanguínea capilar de dedo, respectivamente;

15 La Fig. 17 es un gráfico del porcentaje de sesgo frente al tiempo relativo para las mediciones de glucosa en FIS de ensayo y FIS control;

La Fig. 18 es una regresión superpuesta a una Rejilla de Error de Clarke para glucosa en FIS de ensayo con corrección de sesgo frente a glucosa sanguínea capilar de dedo; y

20 Las Figs. 19A y 19B son error, como % de RMS (CV) frente al retardo temporal para FIS control y FIS de ensayo, respectivamente.

Descripción detallada de la invención

25 Un sistema 10 para extraer una muestra de fluido corporal (por ejemplo, una muestra de FIS) y controlar un analito (por ejemplo, glucosa) en la misma de acuerdo con una realización ejemplar de la presente invención incluye un cartucho desechable 12 (comprendido en la caja discontinua), un módulo de controlador local 14, un módulo de controlador remoto 16, como se ilustra en la Fig. 1.

30 En el sistema 10, el cartucho desechable 12 incluye un módulo de muestreo 18 para extraer la muestra de fluido corporal (de hecho, una muestra de FIS) de un cuerpo (B, por ejemplo, una capa de piel de un usuario) y un módulo de análisis 20 para medir un analito (es decir, glucosa) en el fluido corporal. El módulo de muestreo 18 y el módulo de análisis 20 pueden ser cualquier módulo de muestreo y análisis adecuado, conocido por los especialistas en la técnica. Se debe señalar que el módulo de muestreo 18 y el módulo de análisis 20 del sistema 10 están ambos configurados para ser desechables ya que son componentes del cartucho desechable 12. Sin embargo, también se debe señalar que las realizaciones de los sistemas de acuerdo con la presente invención pueden emplear alternativamente un cartucho que no sea desechable (es decir, simplemente un “cartucho” en comparación a un “cartucho desechable”).

40 El módulo de muestreo 18 puede emplear cualquier técnica adecuada para extraer la muestra de fluido corporal incluyendo, pero sin limitación, la microdiálisis, ultrafiltración, láser, iontoforesis inversa, electroporación y técnicas de ultrasonidos descritas a continuación y combinaciones de los mismos, aunque los mismos no entran dentro del alcance de la invención reivindicada. De acuerdo con la invención, el módulo de muestreo 18 emplea un elemento de penetración (por ejemplo, una aguja) para extraer el fluido corporal).

45 Dos técnicas para extraer una muestra de fluido corporal (por ejemplo, FIS) que se podrían usar por los módulos de muestreo, pero que no entran dentro del alcance de la presente invención, son la microdiálisis y la ultrafiltración. Las técnicas de microdiálisis y ultrafiltración pueden emplear, por ejemplo, una membrana semi-permeable con forma tubular que tiene un primer extremo, un segundo extremo y poros que permiten que compuestos químicos de bajo peso molecular (por ejemplo, glucosa) difundan a través o migren de otra forma a través de la membrana semi-permeable. Sin embargo, el tamaño y/o la geometría del poro se predetermina para evitar que compuestos químicos de alto peso molecular (tales como proteínas) difundan o migren a través de la membrana semi-permeable.

55 Los materiales de membrana semi-permeable adecuados incluyen, pero sin limitación, poliacrilonitrilo, cuprofano, celulosa regenerada, policarbonato y polisulfona. Durante el uso, la membrana semi-permeable tubular se implanta, por ejemplo, en la capa de piel subcutánea del cuerpo de un usuario.

60 En la microdiálisis se bombea una solución de perfusión al interior del primer extremo de tal forma que la solución de perfusión fluye a través del interior del tubo, donde diversos compuestos químicos de bajo peso molecular (tal como glucosa) que han difundido o migrado a través de la membrana semi-permeable entran en la solución de perfusión. La solución de perfusión fluye hacia el segundo extremo. La solución de perfusión y los diversos compuestos químicos de bajo peso molecular se pueden transferir después a y analizarse por un módulo de análisis 20.

65 En la ultrafiltración se aplica una presión relativamente baja (es decir, “negativa”) al primer extremo y al segundo extremo, provocando que el fluido corporal (por ejemplo, FIS) migre por filtración a través de la membrana semi-permeable y fluya hacia el primer y segundo extremo del tubo. El ultrafiltrado resultante (por ejemplo, ultrafiltrado de FIS) se puede transferir después a y analizarse por un módulo de análisis 20.

ES 2 295 926 T3

Si se desea, la membrana semi-permeable con forma tubular se puede fusionar a un catéter o una cánula para facilitar la inserción y el manejo. En las Patentes de Estados Unidos N° 5.002.054, 5.706.806 y 5.174.291 hay detalles adicionales con respecto a la microdiálisis y la ultrafiltración.

5 Otra técnica para extraer FIS que se puede emplear por el módulo de muestreo 18, pero que está fuera del alcance de la presente invención, es un láser. El uso de un láser proporciona muchas ventajas, incluyendo la facilidad para crear una pequeña punción o erosión realizada del tejido cutáneo, sin un elevado grado de dolor concomitante. Por ejemplo, se puede adaptar un láser focalizado de forma estrecha para la ablación de la capa de piel de un usuario de tal forma que se forme en la misma un microporo y se pueda extraer FIS. Debido a que la profundidad de la ablación se puede controlar de forma estricta con un láser, el proceso de la extracción de FIS, en teoría, puede ser indoloro y de tal forma que el FIS este lo suficientemente libre de sangre. El nivel de energía, el intervalo de longitud de onda, la óptica y la frecuencia de pulso del láser se pueden adaptar para aumentar la eficacia de la ablación. En la Patente de Estados Unidos N° 5.165.418 y en la Publicación Internacional N° WO 97/07734 se pueden encontrar más detalles con respecto al uso de un láser para recoger FIS.

15 Usando la técnica de iontoforesis inversa se puede extraer una muestra de FIS sometida iontoforesis empleando el módulo de muestreo 18. Esta técnica, que está fuera del alcance de la presente invención, se basa en el movimiento de FIS y glucosa a través de la capa de piel de un usuario mediante potencial o corriente eléctrica aplicados. La iontoforesis implica, por ejemplo, un par de electrodos iontoforéticos (que están recubiertos con un hidrogel) montados sobre la capa de piel del usuario en una disposición separada. Después de aplica una densidad de corriente de, por ejemplo, aproximadamente 0,01 a aproximadamente 0,5 mA/cm² entre los dos electrodos. Típicamente, la polaridad de la corriente aplicada se cambiará aproximadamente cada 10 minutos para aumentar el flujo de la muestra de FIS sometida a iontoforesis a través de la capa de piel del usuario. La aplicación de corriente provoca que la muestra de FIS sometida a iontoforesis se extraiga de la capa de piel del usuario debido a fuerzas electro-osmóticas. Adyacente a los electrodos iontoforéticos se proporciona un depósito para recoger las muestras de FIS sometidas a iontoforesis de forma que se puedan analizar posteriormente por el módulo de análisis 20. En las patentes de Estados Unidos N° 6.233.471 y 6.272.364 se pueden encontrar más detalles con respecto al uso de la iontoforesis inversa.

30 Otra técnica más para extraer FIS que puede emplear con el módulo de muestreo 18 es la electroporación. Esta técnica también está fuera del alcance de la presente invención. La electroporación implica inicialmente formar al menos un microporo hasta una profundidad determinada a través de la capa de piel de un usuario. El método para formar el al menos un microporo puede ser el uso de un láser o un cable calentado. A continuación se aplica un voltaje eléctrico entre un electrodo acoplado eléctricamente al microporo y otro electrodo separado del mismo.

35 Aplicando voltaje eléctrico a la capa de piel del usuario que se ha abierto por un microporo, los efectos de la electroporación se pueden dirigir a estructuras tisulares debajo de la superficie, tales como lechos capilares, para potenciar en gran medida la extracción de fluido biológico. Se puede proporcionar un medio para recoger y transferir FIS de forma que las muestras de FIS extraídas por electroporación se pueden analizar posteriormente por el módulo de análisis 20. En la patente de Estados Unidos N° 6.022.316 se pueden encontrar más detalles con respecto a la electroporación.

40 Otra técnica más para extraer FIS que se puede usar con el módulo de muestreo 18 son los ultrasonidos. Esta técnica también está fuera del alcance de la presente invención. Esta técnica focaliza un haz de ultrasonidos sobre una pequeña área de la capa de piel de un usuario. El número de receptores del dolor dentro del sitio de aplicación de ultrasonidos disminuye cuando disminuye el área de aplicación. Por tanto, la aplicación de ultrasonidos a un área muy pequeña producirá menos sensación y permitirá administrar ultrasonidos y/o sus efectos locales a intensidades mayores con poco dolor o molestias. Se pueden producir grandes fuerzas localmente, dando como resultado cavitaciones, oscilaciones mecánicas en la propia piel y grandes fuerzas de cizalla localizadas próximas a la superficie de la piel. La sonda de ultrasonidos también puede producir corrientes acústicas, que se refieren al gran flujo convectivo producido por los ultrasonidos. Esto parece ayudar a potenciar la velocidad de extracción de FIS. En la Patente de Estados Unidos N° 6.234.990 se pueden encontrar más detalles con respecto a los ultrasonidos.

55 Como se representa en la Fig. 2, el módulo de muestreo particular 18 del sistema 10 es, sin embargo, un módulo de muestreo de FIS que incluye un elemento de penetración 22 para penetrar en un sitio diana (SD) del cuerpo B y extraer una muestra de FIS, un mecanismo de lanzamiento 24 y al menos un anillo de presión 28. En el módulo de muestreo de FIS 18 está adaptado para proporcionar un flujo continuo o semi-continuo de FIS al módulo de análisis 20 para el control (por ejemplo, medición de concentración) de un analito (tal como glucosa) en la muestra de FIS.

60 Durante el uso del sistema 10, el elemento de penetración 22 se inserta en el sitio diana (es decir, penetra en el sitio diana) por el accionamiento del mecanismo de lanzamiento 24. Para la extracción de una muestra de FIS de la capa de piel de un usuario, el elemento de penetración 22 se puede insertar hasta una profundidad de inserción máxima en el intervalo de, por ejemplo, 15 mm a 3 mm. Además, el elemento de penetración 22 se puede configurar para optimizar la extracción de una muestra de FIS de un modo continuo o semi-continuo. A este respecto, el elemento de penetración 22 puede incluir, por ejemplo, una aguja de calibre 25 de acero inoxidable de pared delgada (no mostradas en las Figs. 1 ó 2) con una punta afilada, en la que un surco del ángulo de la punta se dispone entre la punta de la aguja y el talón de la aguja. En la Publicación de Solicitud de Patente de Estados Unidos N° US 2003/0060784 A1 (Solicitud de Patente de Estados Unidos N° 10/185.605) se describen agujas adecuadas para usar en los elementos de penetración de acuerdo con la presente invención.

ES 2 295 926 T3

El mecanismo de lanzamiento 24 puede incluir opcionalmente un eje (no mostrado en las Figs. 1 ó 2) que rodea el elemento de penetración 22. Tal saliente está configurado para controlar la profundidad de inserción del elemento de penetración 22 en el sitio diana. El control de la profundidad de la inserción puede ser beneficioso durante la extracción de una muestra de FIS evitando la punción inadvertida de capilares sanguíneos, que se localizan relativamente profundos en la capa de piel de un usuario, y eliminando de este modo una degradación resultante de una muestra de FIS extraída, obstrucción del elemento de penetración o obstrucción por sangre en un módulo de análisis. El control de la profundidad de inserción también puede servir para minimizar el dolor y/o la molestia experimentados por un usuario durante el uso del sistema 10.

Tal eje se puede, además de para controlar la profundidad de inserción, trabar sobre (integrar con) un anillo de presión después de lanzar el elemento de penetración y servir, por tanto, como un apéndice del anillo de presión. Alternativamente, el propio eje se puede configurar para servir como un medio de control de la profundidad de la inserción y como un anillo de presión después del lanzamiento del elemento de penetración.

Aunque la Fig. 2 representa el mecanismo de lanzamiento 24 como incluido en el módulo de muestreo 18; el mecanismo de lanzamiento 24 puede estar incluido opcionalmente en un cartucho desechable 12 o en un módulo de control local 14 del sistema 10. Además, para simplificar el empleo del sistema 10 por un usuario, el módulo de muestreo 18 se puede formar como una parte integral del módulo de análisis 20.

Para facilitar la extracción de un fluido corporal (por ejemplo, FIS) del sitio diana, el elemento de penetración 22 se puede disponer de forma concéntrica en al menos un anillo de presión 28. El(los) anillo(s) de presión 28 pueden tener cualquier forma adecuada, incluyendo, pero sin limitación, anular. Además, el(los) anillo(s) de presión 28 se pueden configurar para aplicar una fuerza mecánica de oscilación (es decir, presión) en la proximidad del sitio diana mientras que el elemento de penetración permanece en la capa de piel del usuario. Tal oscilación se puede conseguir por el uso de un elemento de desviación (no mostrado en las Figs. 1 ó 2) tal como un resorte o un bloque de retención. La estructura y la función de un(os) anillo(s) de presión en los módulos de muestreo (y en los dispositivos de extracción de FIS) de acuerdo con la presente invención se describen con más detalle a continuación con respecto a las Figs. 9-12.

Durante el uso del sistema 10, el anillo de presión 28 se aplica en la proximidad del sitio diana SD, antes de la penetración en el sitio diana del elemento de penetración 22, para tensar la capa de piel del usuario. Tal tensión sirve para estabilizar la capa de piel del usuario y evitar su estiramiento durante la penetración por el elemento de penetración. Alternativamente, la estabilización de la capa de piel de un usuario antes de la penetración por el elemento de penetración se puede conseguir por un elemento de control de la profundidad de la penetración (no mostrado) incluido en el módulo de muestreo 18. Tal elemento de control de la profundidad de penetración se apoya o "flota" sobre la superficie de la capa de piel del usuario, y actúa como un limitador para controlar la profundidad de penetración (también denominada profundidad de inserción). En la publicación de Estados Unidos N° 2005/0025839 (solicitud de Patente de Estados Unidos N° 10/690.083) se describen ejemplos de elementos de control de la profundidad de penetración y su uso. Si se desea, el elemento de penetración se puede lanzar de forma coincidente con la aplicación del(los) anillo(s) de presión a la capa de piel del usuario, permitiendo de este modo una simplificación del mecanismo de lanzamiento.

Una vez que el elemento de penetración 22 se haya lanzado y haya penetrado en el sitio diana SD, una aguja (no mostrada en las Figs. 1 ó 2) del elemento de penetración 22 se mantendrá, por ejemplo, a una profundidad de inserción en el intervalo de aproximadamente 1,5 mm a 3 mm debajo de la superficie de la capa de piel un usuario en el sitio diana. El(los) anillo(s) de presión 28 aplica/n una fuerza sobre la capa de piel del usuario (indicada por las flechas orientadas hacia abajo de la Fig. 2) que somete el FIS a presión en la proximidad del sitio diana. Un gradiente de presión subdérmico inducido por el(los) anillo(s) de presión da como resultado el flujo de FIS subiendo por la aguja y a través del módulo de muestreo hacia el módulo de análisis (como se indica por las flechas dirigidas hacia arriba y curvadas de la Fig. 2).

El flujo de FIS a través de una aguja del elemento de penetración está sometido a disminución potencial a lo largo del tiempo debido a la merma de FIS cerca del sitio diana y debido a la relajación de la capa de piel del usuario por debajo del(de los) anillo(s) de presión 28. Sin embargo, en sistemas de acuerdo con la presente invención, el(los) anillo(s) de presión 28 se pueden aplicar a la capa de piel del usuario de un modo oscilante (por ejemplo, con una rutina de ciclación del(de los) anillo(s) de presión predeterminada o con una rutina de ciclación de anillo de presión que se controla por la medición del información del caudal de FIS) mientras que el elemento de penetración permanece en la capa de piel del usuario para minimizar la disminución del flujo de FIS. Además, durante la aplicación de presión de un modo oscilante, puede haber periodos de tiempo durante los cuales la presión aplicada por el(los) anillo(s) de presión varía o el gradiente de presión local se elimina y el flujo de salida neto de FIS de la capa de piel de usuario se elimina.

Además, alternar la aplicación de una pluralidad de anillos de presión a la capa de piel del usuario en la proximidad del sitio diana puede servir para controlar el flujo de FIS a través de los módulos de muestreo y análisis y limitar el tiempo que cualquier parte dada de la capa de piel del usuario está bajo presión. Permitiendo que la capa de piel de un usuario se recupere, la aplicación de presión de un modo oscilante también disminuye manchas en la piel del usuario y el daño y/o la molestia en un usuario. Un efecto beneficioso adicional de la aplicación del(los) anillo(s) de presión 28 de un modo oscilante es que el retardo de glucosa en FIS (es decir, la diferencia entre la concentración de glucosa en FIS de un usuario y concentración de glucosa en sangre de un usuario) disminuye.

ES 2 295 926 T3

Una vez informado de la presente descripción, un especialista en la técnica puede concebir una diversidad de rutinas de ciclación de anillos de presión que sirven para reducir el retardo de glucosa en FIS, un dolor/una molestia en un usuario y/o la creación de manchas cutáneas persistentes. Por ejemplo, el(los) anillo(s) de presión 28 se puede/n desplegar (es decir, colocar de tal forma que la presión se aplique a la capa de piel de un usuario en proximidad de un sitio diana) durante un periodo de 30 segundos a 3 horas y después se puede/n retirar (es decir, colocar de forma que la presión no se aplique a la capa de piel del usuario) durante un periodo en el intervalo de 30 segundos a 3 horas. Además, se ha determinado que el retardo de glucosa en FIS y un dolor/una molestia en un usuario disminuyen significativamente cuando la cantidad de tiempo durante el cual se aplica presión (es decir, el periodo de tiempo durante el cual al menos un anillo de presión se despliega) está en el intervalo de aproximadamente 30 segundos a aproximadamente 10 minutos y la cantidad de tiempo durante el cual se libera la presión (es decir, el periodo de tiempo durante el cual se retira al menos un anillo de presión) está en el intervalo de aproximadamente 5 minutos a 10 minutos. Un ciclo de anillo de presión particularmente beneficioso incluye la aplicación de presión durante un minuto y la liberación de presión durante 10 minutos. Ya que se usan diferentes cantidades de tiempo para aplicar y retirar presión, un ciclo de este tipo se denomina un ciclo de anillo de presión asimétrico.

Se pueden concebir rutinas de ciclación de anillo de presión de tal forma que se equilibran los siguientes aspectos: (i) tener el(los) anillo(s) de presión desplegados durante un periodo de tiempo sea suficiente para extraer un volumen deseado de fluido corporal, (ii) inducir una respuesta fisiológica que mitigue el retardo de glucosa en FIS y (iii) minimizar la molestia en un usuario y la creación de manchas persistentes. Además, las rutinas de ciclación de anillo de presión también se pueden concebir para proporcionar mediciones de analito semi-continuas, que suceden, por ejemplo, cada 15 minutos.

El(los) anillo(s) de presión 28 puede/n estar formado/s de cualquier material adecuado conocido por los especialistas en la técnica. Por ejemplo, el(los) anillo(s) de presión 28 pueden estar compuestos de material relativamente rígido, incluyendo, pero sin limitación, material plástico de acrilonitrilo butadieno estireno, material plástico moldeable por inyección, material de poliestireno, metal o combinaciones de los mismos. El(los) anillo(s) de presión 28 también pueden estar compuestos de material deformable relativamente elástico, incluyendo, pero sin limitación, materiales elastoméricos, materiales poliméricos, materiales de poliuretano, materiales de látex, materiales de silicona o combinaciones de los mismos.

Una abertura interior definida por el(los) anillo(s) de presión 28 puede tener cualquier forma adecuada, incluyendo, pero sin limitación, circular, cuadrada, triangular, con forma de C, con forma de U, hexagonal, octogonal y almenada.

Cuando el(los) anillo(s) de presión 28 se emplean para minimizar la caída de flujo de FIS y/o controlar el flujo de FIS a través de los módulos de muestreo y análisis, el elemento de penetración 22 queda desplegado en (es decir, se mantiene en) el sitio diana de la capa de piel del usuario mientras que el(los) anillo(s) de presión 28 se está/n usando. Sin embargo, cuando el(los) anillo(s) de presión 28 se emplean para mitigar el retardo de glucosa en FIS, el elemento de penetración 22 puede permanecer de forma intermitente en la capa de piel del usuario. Tal permanencia intermitente del elemento de penetración 22 puede suceder simultáneamente o no con la aplicación de presión por el(los) anillo(s) de presión 28.

Además del uso del(de los) anillo(s) de presión para mitigar el retardo de glucosa en FIS, diversas realizaciones de invenciones de acuerdo con la presente invención pueden emplear otros medios para mitigar el retardo de glucosa en FIS, tales como por ejemplo, un medio químico (es decir, agente químico que mitiga el retardo), ultrasonidos, medios mecánicos, calor, vacío, potencial eléctrico o una combinación de los mismos. En general, en tales medios para mitigar el retardo de glucosa en FIS se plantea la hipótesis de que aumentan la perfusión de sangre y/o FIS en la proximidad del medio usado para mitigar el retardo de glucosa en FIS. Aumentando la circulación localizada de fluido corporal se aumenta la velocidad de equilibración de glucosa entre sangre y FIS.

Se puede usar un medio químico para mitigar el retardo de glucosa. Tal medio químico implica aplicar un agente químico que mitiga el retardo a un sitio diana (por ejemplo, una capa de piel del usuario) para potenciar la circulación. Los compuestos químicos ejemplares y no limitantes que pueden realizar esta función son capsaicina, histamina, sales biliares naturales, colato sódico, dodecil sulfato sódico, desoxicolato sódico, taurodesoxicolato, glucocolato sódico o una combinación de los mismos. Además, todos los potenciadores de la permeación cutánea y combinaciones de los mismos que se describen y a los que se hace referencia en las Patentes de Estados Unidos N° 6.251.083 y 5.139.023 son candidatos adecuados para usar. Los medios químicos se pueden incorporar en una emulsión o un gel para permitir una aplicación simple y directa del medio químico. Además, se puede usar un material absorbente tal como lana para facilitar la cantidad de medio químico que se aplica.

Otro medio para mitigar el retardo de glucosa en FIS es el uso de ultrasonidos. Las técnicas de mitigación de retardo por ultrasonidos implican la aplicación de ultrasonidos a un sitio diana colocando una sonda de ultrasonidos adyacente al sitio diana (por ejemplo, una capa de piel de usuario). Aplicando una primera cantidad predeterminada de ultrasonidos al sitio diana se provoca calentamiento localizado que, a su vez, ayuda a mitigar el retardo de glucosa en FIS. En determinadas realizaciones, después de mitigar el retardo de glucosa, la sonda de ultrasonidos puede aplicar después una segunda cantidad predeterminada de ultrasonidos, que es mayor que la primera cantidad predeterminada, para facilitar la extracción de FIS. En tal realización, la sonda de ultrasonidos realiza la función de mitigar el retardo de glucosa y extraer FIS. En las Patentes de Estados Unidos N° 5.231.975 y 5.458.140 hay detalles adicionales con respecto a las técnicas de ultrasonidos.

ES 2 295 926 T3

Un medio (técnica) adicional para mitigar el retardo de glucosa en FIS es manipulación mecánica no oscilante. Tal manipulación mecánica puede incluir realizar tracción en o pellizcar un sitio diana, adhesivos que realizan el estiramiento del sitio diana mediante tracción y dispositivos para impartir vibración a la capa de piel del usuario (es decir, transductor piezoeléctrico). Los medios mecánicos para manipular sitios diana se describen en las Patentes de Estados Unidos N° 6.332.871 y 6.319.210.

Un medio adicional más para mitigar el retardo de glucosa es el uso de calor. En tales medios se puede aplicar una sonda térmica (por ejemplo, un calentador resistivo) a una sitio diana (tal como la piel de un usuario) para potenciar la circulación de fluidos corporales. Alternativamente se puede emplear una fuente de infrarrojos (IR) como una fuente de calor. En tales realizaciones se puede usar una sonda de temperatura para asegurar que se aplica una cantidad apropiada de calor a la capa de piel del usuario de tal forma que el tratamiento sea cómodo para el usuario y que la duración del tratamiento térmico sea un intervalo temporal relativamente corto (es decir, menor de 5 minutos). En general, el calor aplicado debe ser mayor de 37°C, pero no tan elevado que se queme la capa de piel del usuario. En las Patentes de Estados Unidos N° 6.240.306 y 6.155.992 hay detalles con respecto a la aplicación de calor a un sitio diana.

Otro medio más para mitigar el retardo de glucosa en FIS es el uso de vacío. Por ejemplo, el vacío puede ayudar a estirar un sitio diana (tal como una capa de piel de un usuario) lo que a su vez puede ayudar a mitigar el retardo de glucosa en FIS. Además, el vacío proporciona una fuente de presión negativa que puede facilitar la extracción de FIS del sitio diana. La aplicación de vacío a sitios diana se describe en la Patente de Estados Unidos N° 6.155.992.

Otro medio adicional más para mitigar el retardo de glucosa en FIS es el uso de un potencial eléctrico. En tal circunstancia se usa un par de electrodos para, por ejemplo, aplicar una corriente a un sitio diana (tal como una capa de piel de un usuario). La corriente estimula células nerviosas y tejidos de un modo que potencia la circulación y mitiga el retardo de glucosa en FIS.

Con referencia a la Fig. 3, el módulo de análisis 20 del sistema 10 incluye un anillo de distribución 302, una pluralidad de redes micro-fluídicas 304 y una pluralidad de contactos eléctricos 306. Cada una de las redes micro-fluídicas 302 incluye una primera válvula pasiva 308, un sensor de glucosa 310, un depósito de residuos 312, una segunda válvula pasiva 314 y una válvula de descarga 316. Las redes micro-fluídicas 304 incluyen canales con una dimensión de corte transversal en el intervalo de, por ejemplo, 30 a 500 micrómetros. Para controlar (por ejemplo, medir) glucosa en una muestra de FIS que está fluyendo, se pueden incluir una pluralidad (n) de redes micro-fluídicas 304 esencialmente idénticas (también denominadas ramas de sensor 304) en el módulo de análisis 20. El anillo de distribución 302, la primera válvula pasiva 308, el depósito de residuos 312, la segunda pasiva 314 y una válvula de descarga 316 están configurados para controlar el flujo de FIS a través del módulo de análisis 20.

Se puede emplear cualquier sensor de glucosa adecuado conocido por los especialistas en la técnica en los módulos de análisis de acuerdo con la presente invención. El sensor de glucosa 310 puede contener, por ejemplo, un sistema de reactivo redox que incluye una enzima y un(os) compuesto(s) o mediador(es) activo(s) redox. En la técnica se conoce una diversidad de diferentes mediadores tales como ferricianuro, etosulfato de fenazina, metosulfato de fenazina, fenilendiamina, metosulfato de 1-metoxi-fenazina, 2,6-dimetil-1,4-benzoquinona, 2,5-dicloro-1,4-benzoquinona, derivados de ferroceno, complejos de osmio bipyridilo y complejos de rutenio. Las enzimas adecuadas para el ensayo de glucosa en sangre entera, incluyen, pero sin limitación, glucosa oxidasa y deshidrogenasa (ambas basadas en NAD y PQQ). Otras sustancias que pueden estar presentes en el sistema de reactivos redox incluyen agentes tamponantes (por ejemplo, tampones citraconato, citrato, málico, maleico y fosfato); cationes divalentes (por ejemplo, cloruro de calcio y cloruro de magnesio); tensioactivos (por ejemplo, Triton, Macol, Tetric, Silwet, Zonil y Pluronic); y agentes estabilizantes (por ejemplo, albúmina, sacarosa, trehalosa, manitol y lactosa).

En la circunstancia de que el sensor de glucosa 310 sea un sensor de glucosa basado en electro-química, el sensor de glucosa 310 puede producir una señal de corriente eléctrica en respuesta a la presencia de glucosa en una muestra de FIS. Después, el módulo de controlador local 14 puede recibir la señal de corriente eléctrica (por lo contactos eléctricos 306) y convertirla en concentración de glucosa en FIS. El sistema 10 se puede emplear para la medición (control) continua y/o semi-continua de glucosa en una muestra de FIS durante un periodo de ocho horas o más. Sin embargo, los sensores de glucosa convencionales que se pueden producir de forma industrial económicamente proporcionan una señal de medición precisa durante una vida útil de solamente aproximadamente una hora. Para superar este problema de la vida útil de sensor limitada se proporciona una pluralidad de redes micro-fluidas 304, conteniendo cada una un sensor de glucosa idéntico 310, en el módulo de análisis 20. Cada uno de esos sensores de glucosa se emplea de forma consecutiva para proporcionar un control continuo y/o semi-continuo durante un periodo de más de una hora.

El uso consecutivo de sensores de glucosa idénticos (cada uno durante un periodo de tiempo limitado, tal como una hora) permite una medición continua o semi-continua de glucosa. El uso consecutivo de sensores de glucosa idénticos se puede implementar guiando un flujo entrante de FIS de un módulo de muestreo hacia un sensor de glucosa 310 durante una periodo de tiempo, seguido de la interrupción del flujo de FIS a ese sensor de glucosa y cambiando el flujo de FIS a otro sensor de glucosa. Este uso consecutivo de sensores de glucosa se puede repetir hasta que se haya usado cada sensor de glucosa incluido en un módulo de análisis.

ES 2 295 926 T3

El cambio de flujo de FIS a sensores de glucosa consecutivos se puede conseguir, por ejemplo, mediante el siguiente procedimiento. Después de iniciar el módulo de análisis 20, se distribuye una muestra de FIS desde el módulo de muestreo 18 por el anillo de distribución 302 a "n" ramas de sensor 304. Sin embargo, el flujo de FIS se mantiene en un extremo de entrada de cada rama de sensor por la primera válvula pasiva 308 de cada rama del sensor. Para comenzar la medición de glucosa se activa una rama del sensor seleccionada abriendo la válvula de descarga 316 de esa rama del sensor. El proceso de la abertura de una válvula de descarga seleccionada se puede controlar eléctricamente por el módulo de controlador local 14, que se comunica con el módulo de análisis 20 por contactos eléctricos 306. Después de abrir una válvula de descarga 316, el gas (por ejemplo, aire) que está presente inicialmente en la rama del sensor 304 (que está herméticamente sellada) escapa por un extremo de salida de la rama del sensor 304 y, como resultado, el FIS fluirá al interior de esa rama del sensor 304. Ya que las válvulas de descarga 316 de las otras ramas del sensor 304 permanecen cerradas, se permite que el FIS fluya solamente al interior de la rama seleccionada 304 del sensor.

La presión del FIS es suficientemente elevada para pasar una primera válvula pasiva 308 y fluirá, por lo tanto, hacia el sensor de glucosa 310. Posteriormente se crea una señal de medición por el sensor de glucosa 310 y se comunica electrónicamente por contactos eléctricos 306 al módulo de controlador local 14 (como se ilustra por las flechas discontinuas de la Fig. 3). El FIS continúa fluyendo y entra en el depósito de residuos 312, cuyo volumen está predeterminado de tal forma que puede contener una cantidad de FIS equivalente a la necesitada a lo largo de la vida útil de los sensores de glucosa. Por ejemplo, con el caudal promedio de aproximadamente 50 nanolitros por minuto y una vida útil del sensor de glucosa de una hora, el volumen del depósito de residuos 312 sería aproximadamente 3 microlitros. Se localiza una segunda válvula pasiva 314 en el extremo del depósito de residuos 312. La segunda válvula pasiva 314 se configura para detener el flujo de FIS.

El procedimiento continúa después abriendo una válvula de descarga 316 de otra rama del sensor 304. Después de abrir selectivamente esta válvula de descarga 316 (lo que se puede conseguir por la comunicación por el módulo de controlador local 14), el FIS fluirá al interior de la rama del sensor correspondiente 304 después de pasar por la primera válvula pasiva 308 localizada en esa rama del sensor. Después de esto, el sensor de glucosa 310 de esa rama del sensor proporcionará una señal de medición al módulo de análisis 20.

Este procedimiento se repite hasta que se hayan usado todas las ramas del sensor 304 del módulo de análisis 20. Para que un sistema proporcione aproximadamente ocho horas de control de glucosa continuo, se requerirán aproximadamente ocho ramas del sensor 304 en el módulo de análisis 20. Los especialistas en la técnica entenderán, sin embargo, que el módulo de análisis 20 del cartucho desechable 12 no está limitado a ocho ramas de sensor y que, por lo tanto, el sistema se puede diseñar para medir niveles de glucosa en FIS durante más (o incluso menos) de ocho horas.

Se debe señalar que el módulo de análisis 18 hasta ahora se ha descrito como externo al cuerpo B. En una realización alternativa de un sistema de acuerdo con la presente invención no se emplea un módulo de muestreo. Sin embargo, una parte del módulo de análisis 18 (que incluye, por ejemplo, un sensor de glucosa) se implanta al menos parcialmente en el cuerpo B (por ejemplo, en una capa subcutánea del cuerpo B). Los sensores de glucosa continuos adecuados incluyen los descritos en las Patentes de Estados Unidos N° 6.514.718; 6.329.161; 6.702.857 y 6.558.321.

Tales sensores de glucosa pueden emplear una enzima, tal como glucosa oxidasa o glucosa deshidrogenasa, co-inmovilizada con un polímero redox de osmio en un electrodo de trabajo. Se puede usar un reactivo reticulante bifuncional tal como un epóxido o aziridina para co-inmovilizar el enzima y el polímero en la superficie del electrodo. Un sensor de glucosa de este tipo puede medir la glucosa sin la adición de ningún reactivo de libre difusión y puede transducir una concentración de glucosa en un nivel de corriente proporcional o una carga.

Otros sensores de glucosa pueden emplear una enzima tal como glucosa oxidasa inmovilizada sobre un electrodo de trabajo. Típicamente se usa un reactivo reticulante bifuncional tal como glutaraldehído para inmovilizar la enzima sobre el electrodo de trabajo. En tal sensor de glucosa, el oxígeno se convierte en peróxido de hidrógeno de tal forma que la concentración de peróxido de hidrógeno es proporcional a la concentración de glucosa. Después, el peróxido de hidrógeno se oxida en el electrodo de trabajo de forma que se puede establecer una magnitud de corriente para determinar el nivel de glucosa presente en el FIS.

Otro sensor de glucosa adicional emplea una perla modificada (tal como una perla de látex) que se puede implantar en la capa subcutánea y que usa tecnología de transferencia de energía por resonancia de fluorescencia (FRET) para controlar glucosa. En las Patentes de Estados Unidos N° 6.232.130 y 6.040.194 hay detalles adicionales con respecto a tales controladores de glucosa.

El módulo de controlador local 14 se representa en forma de bloque simplificado en la Fig. 4. El módulo de controlador local 14 incluye un controlador mecánico 402, un primer controlador electrónico 404, una primera pantalla de datos 406, un algoritmo de controlador local 408, un primer elemento de almacenamiento de datos 410 y una primera conexión de RF 412.

El módulo de controlador local 14 se configura de tal forma que se puede acoplar eléctricamente y mecánicamente al cartucho desechable 12. El acoplamiento mecánico prevé que el cartucho desechable 12 se una de forma desmonta-

ES 2 295 926 T3

ble al (por ejemplo, insertado en el) módulo de controlador local 14. El módulo de controlador local 14 y el cartucho desechable 12 se configuran de tal forma que se pueden unir a la piel de un usuario, por ejemplo, por una venda de forma que asegure la combinación del cartucho desechable 12 y el módulo de controlador local 14 sobre la piel del usuario.

5 Durante el uso del sistema 10, un primer controlador electrónico 404 controla el ciclo de medición del módulo de análisis 20, como se ha descrito anteriormente. La comunicación entre el módulo de controlador local 14 y el cartucho desechable 12 se produce por los contactos eléctricos 306 del módulo de análisis 20 (véase Fig. 3). Los contactos eléctricos 306 se pueden poner en contacto por clavijas de contacto 708 (véase Fig. 7) del módulo de controlador local 10 14. Se envían señales eléctricas por el módulo de controlador local 14 al módulo de análisis 20 para, por ejemplo, abrir selectivamente las válvulas de descarga 316. Después se envían señales eléctricas que representan la concentración de glucosa en una muestra de FIS por el módulo de análisis al módulo de controlador local. El primer controlador electrónico 404 interpreta estas señales usando el algoritmo del controlador local 408 y presenta los datos de medición en una primera pantalla de datos 406 (que es legible por el usuario). Además, los datos de medición (por ejemplo, 15 datos de concentración de glucosa en FIS) se pueden almacenar en un primer elemento de almacenamiento de datos 409.

Antes del uso se inserta un cartucho desechable 12 no usado en el módulo de controlador local 14. Esta inserción proporciona comunicación eléctrica entre el cartucho desechable 12 y el módulo de controlador local 14. Un controlador mecánico 402 en el módulo de controlador local 14 sujeta de forma fija el cartucho desechable 12 en su sitio durante el uso del sistema 10. 20

Después de la unión de una combinación de módulo de controlador local y cartucho desechable sobre la piel de un usuario, y después de recibir una señal de activación del usuario, se inicia un ciclo de medición por el primer 25 controlador electrónico 404. Después de tal inicio se lanza el elemento de penetración 22 al interior de la capa de piel del usuario para comenzar el muestreo de FIS. El lanzamiento se puede iniciar por el primer controlador electrónico 404 o por interacción mecánica por el usuario.

El primer enlace de RF 412 del módulo de controlador local 14 está configurado para proporcionar comunicación 30 bidireccional entre el módulo de controlador local y el módulo de controlador remoto 16, como se representa por las flechas dentadas de las Figs. 1 y 4. El módulo de controlador local incorpora un indicador visual (por ejemplo, un LED multicolor), indicando el estado actual del sistema.

El módulo de controlador local 14 está configurado para recibir y almacenar los datos de medición de, y comunicarse interactivamente con el cartucho desechable 12. Por ejemplo, el módulo de controlador local 14 se puede 35 configurar para convertir una señal de medición del módulo de análisis 20 en un valor de concentración de glucosa en FIS o en sangre.

La Fig. 5 muestra un diagrama de bloque simplificado que ilustra el módulo de controlador remoto 16 del sistema 40 10. El módulo de controlador remoto 16 incluye un segundo controlador electrónico 502, una segunda conexión de RF 504, un segundo elemento de almacenamiento de datos 506, una segunda pantalla de datos 508, un algoritmo predictivo 510, una alarma 512, un sistema de medición de glucosa en sangre (adaptado para medir glucosa en sangre utilizando una tira de glucosa en sangre 516) y un elemento de soporte de datos 518.

El segundo controlador electrónico 502 está adaptado para controlar diversos componentes del módulo de controlador remoto 16. La segunda conexión de RF 504 se configura para la comunicación bidireccional con el módulo de controlador local 14 (por ejemplo, la segunda conexión de RF 504 puede recibir los datos relacionados con la concentración de glucosa en FIS desde el módulo de controlador local 14). Los datos recibidos por la segunda conexión de RF 504 se pueden validar y verificar por el segundo controlador electrónico 502. Además, los datos recibidos 50 de este modo también se pueden procesar y analizar por el segundo controlador electrónico 502 y almacenar en el segundo elemento de almacenamiento de datos 506 para el uso futuro (por ejemplo, la recuperación de datos futura por un usuario o para el uso en un algoritmo predictivo 510). La segunda pantalla de datos 508 del módulo de controlador remoto 16 puede ser, por ejemplo, una pantalla de LCD gráfica configurada para presentar los datos de medición en un formato práctico para un usuario y para presentar una interfaz fácil de usar para el manejo posterior de 55 datos.

El módulo de controlador local 14 está adaptado para comunicarse por una segunda conexión de RF 504 con un módulo de controlador remoto 16. Las funciones del módulo de controlador remoto 16 incluyen la presentación, el almacenamiento y el procesamiento de los datos de medición de glucosa en un formato presentable y práctico para el 60 usuario. El módulo de controlador remoto 16 también puede proporcionar una alarma (audible, visual y/o vibratoria) por la alarma 512 para avisar al usuario de concentraciones de glucosa perjudiciales. Una función adicional del módulo de controlador remoto 16 es medir una concentración de glucosa en sangre de un usuario usando el sistema de medición de glucosa en sangre 514 y una única tira de medición de glucosa en sangre 516. Los valores de glucosa en sangre medidos por el sistema de medición de glucosa en sangre 514 se pueden usar para verificar los valores de glucosa en 65 sangre calculados por el algoritmo predictivo 510. El módulo de controlador remoto 16 también se puede configurar para prever datos específicos del usuario (por ejemplo, etiquetas de sucesos, estado de ánimo y datos médicos) para que se introduzcan y analicen.

ES 2 295 926 T3

El módulo de controlador remoto 16 se configura como una unidad portátil y para comunicarse con el módulo de controlador local 14 (por ejemplo, para recibir los datos de medición de glucosa desde el módulo de controlador local 14). El módulo de controlador remoto 16, por lo tanto, proporciona a un usuario una plataforma simple y práctica para manejar los datos relacionados con el control de glucosa (por ejemplo, almacenamiento, presentación y procesamiento de datos relacionados con el control de glucosa) y se puede usar para la terapia de ajuste preciso (es decir, administración de insulina). Las funciones del módulo de controlador remoto 16 pueden incluir la obtención, el almacenamiento y el procesamiento de datos de glucosa en FIS y la presentación del valor de glucosa en sangre calculado a partir de los datos de glucosa en FIS. Incorporando tales funciones en el módulo de controlador remoto 16, en vez del módulo de controlador local 14, disminuyen el tamaño y la complejidad de módulo de controlador local 14. Sin embargo, si se desea, las funciones del módulo de controlador remoto que se han descrito anteriormente se pueden realizar alternativamente por el módulo de controlador local.

Para facilitar una medición del nivel de glucosa en sangre en una muestra de sangre (MS), el sistema de medición de glucosa en sangre 514 se proporciona como una parte integral del módulo de controlador remoto 16. El sistema de medición de glucosa en sangre 514 realiza una medición con una tira de glucosa en sangre 516, sobre la que se ha colocado una muestra de sangre (por ejemplo, una gota de sangre). La medición de glucosa en sangre resultante se puede comparar con los valores de glucosa calculados por el algoritmo predictivo 510.

El módulo de controlador remoto 16 puede incorporar opcionalmente un puerto de comunicación, tal como un puerto de comunicación en serie (no mostrado en la Fig. 5). Los puertos de comunicación adecuados se conocen en la técnica, por ejemplo, un RS232 (patrón IEEE) y un Bus Universal en Serie. Tales puertos de comunicación se pueden adoptar de forma sencilla para exportar datos almacenados a un sistema externo de manejo de datos. El módulo de controlador remoto 16 también incorpora una parte de memoria programable (no mostrada en la Fig. 5) tal como una parte de memoria rápida reprogramable que se puede programar por un puerto de comunicación. Un propósito de tal parte de memoria es facilitar las actualizaciones de un sistema operativo y/u otro elemento de software del módulo de controlador remoto por la comunicación mediante el puerto de comunicación.

El módulo de controlador remoto 16 puede incluir adicionalmente una ranura de comunicación (no mostrada) para recibir un elemento de soporte de datos 518 y comunicarse con el mismo. El elemento de soporte de datos 518 puede ser cualquier elemento de soporte de datos adecuado conocido en la técnica, tal como un elemento de soporte de datos "SIM", también conocido como "chip inteligente".

El elemento de soporte de datos 518 se puede proporcionar con un cartucho desechable 12 y puede contener datos específicos del lote de producción de cartucho desechable, tales como datos de calibración y número de identificación de lote. El módulo de controlador remoto 16 puede leer los datos contenidos en el elemento de soporte de datos 518 y tales datos se pueden emplear en la interpretación de los datos de glucosa en FIS recibidos desde el módulo del controlador local 14. Alternativamente, los datos en el elemento de soporte de datos 518 se pueden comunicar al módulo de control local 14 por un segundo enlace 504 y se pueden usar en el análisis de datos realizado por el módulo de controlador local 14.

El segundo controlador electrónico 502 del módulo de controlador remoto 16 está configurado para interpretar datos, así como para realizar diversos algoritmos. Un algoritmo particular es el algoritmo predictivo 510 para predecir niveles de glucosa del futuro cercano (en el intervalo de 0,5-1 h). Ya que hay diferencia temporal ("retardo temporal") entre los cambios de la concentración de glucosa en la sangre del usuario y el cambio correspondiente de la concentración de glucosa en el FIS del usuario, el algoritmo predictivo 510 usa una serie de operaciones matemáticas realizadas en los datos de medición almacenados para tener en cuenta los parámetros específicos del usuario que reflejan las relaciones del tiempo de retardo individuales. La salida del algoritmo predictivo 510 es una estimación del nivel de glucosa en sangre basado en el nivel de glucosa en FIS. Si el algoritmo predictivo 510 predice niveles bajos de glucosa, se puede generar una señal y una alarma 512 se activa para avisar al usuario de un suceso fisiológico predicho tal como hipoglucemia o riesgo de coma. Como los especialistas en la técnica entenderán, la alarma 512 puede comprender cualquier señal adecuada incluyendo una señal audible, visual o vibratoria, avisando directamente al usuario o al asistente sanitario del usuario. Se prefiere una señal audible y despertará un usuario que duerme que presenta un suceso hipoglucémico.

La diferencia entre un valor de glucosa en FIS (concentración) en cualquier momento dado en el tiempo y un valor de glucosa en sangre (concentración) en el mismo momento en el tiempo se denomina el retardo de glucosa en FIS. El retardo de glucosa en FIS se puede atribuir posiblemente a fuentes fisiológicas y mecánicas. La fuente fisiológica del retardo de glucosa en FIS está relacionada con el tiempo que la glucosa necesita para difundir entre la sangre y los intersticios de una capa de piel de un usuario. La fuente mecánica de retardo está relacionada con el método y el dispositivo usados para obtener la muestra de FIS.

Las realizaciones de dispositivos, sistemas y métodos de acuerdo con la presente invención mitigan (disminuyen o minimizan) el retardo de glucosa en FIS debido a fuentes fisiológicas aplicando y liberando presión sobre una capa de piel de un usuario de un modo oscilante que potencia el flujo de sangre a un área diana de una capa de piel de un usuario. Los dispositivos de extracción de FIS que incluyen anillo(s) de presión de acuerdo con la presente invención (como se describe detalladamente a continuación) aplican y liberan presión de este modo. Otro enfoque para tener en cuenta el retardo de glucosa en FIS es emplear un algoritmo (por ejemplo, algoritmo predictivo 510) que prediga la concentración de glucosa en sangre basándose en las concentraciones de glucosa en FIS medidas.

ES 2 295 926 T3

El algoritmo predictivo 510 puede tomar, por ejemplo, la forma general:

$$\text{Glucosa en sangre predicha} = f(\text{FIS}_i^k, \text{velocidad}_j, \text{velocidad}_{m\text{mm}_n}^p, \text{términos de interacción})$$

5 en la que:

i es un número entero del valor entre 0 y 3;

10 j, n y m son números enteros del valor entre 1 y 3;

k y p son números enteros del valor 1 ó 2;

15 FIS_i es un valor de glucosa en FIS medido con el subíndice (i) indicando a qué valor de FIS se está haciendo referencia, es decir, 0 = valor actual, 1 = un valor anterior, 2 = dos valores anteriores, etc.;

20 velocidad_j es la velocidad del cambio entre valores de FIS adyacentes refiriéndose el subíndice (i) a qué valores de FIS adyacentes se usan para calcular la velocidad, es decir, 1 = velocidad entre valor de FIS actual y el valor de FIS previo, 2 = velocidad entre los valores de FIS uno previo y dos previos con respecto al valor de FIS actual, etc; y

25 velocidad_mmm_n es la velocidad media en movimiento entre medias adyacentes de grupos de valores de FIS, refiriéndose los subíndices (n) y (m) al (n) numero de valores de FIS incluidos en la media en movimiento y (m) la posición temporal de los valores medios adyacentes en movimiento con respecto a los valores actuales del siguiente modo.

30 La forma general del algoritmo predictivo es una combinación lineal de todos los términos permitidos y los términos cruzados posibles, determinándose los coeficientes para los términos y términos cruzados por análisis de regresión de valores de FIS medidos y valores de glucosa en sangre en el momento de la obtención de la muestra de FIS. En la publicación de EE.UU. N° 2004/0253736 (Solicitud de Patente de EE.UU. N° 10/562.464) se incluyen detalles adicionales con respecto a algoritmos predictivos adecuados para usar en sistemas de acuerdo con la presente invención.

35 Los especialistas en la técnica también entenderán que la salida del algoritmo predictivo se puede usar para controlar dispositivos médicos tales como bombas de suministro de insulina. Un ejemplo típico de un parámetro que se puede determinar basándose en la salida del algoritmo es el volumen de un bolo de insulina que se tiene que administrar a un usuario en un momento de tiempo particular.

40 La combinación de módulo de controlador local 14 y cartucho desechable 12 se puede configurar para llevarse sobre la piel de un usuario para simplificar el muestreo y el control de FIS extraído de la capa de piel del usuario (véase Figs. 6-8).

45 Durante el uso de la realización del sistema de las Figs. 1-10, el cartucho desechable 12 se localiza en y se controla por el módulo de controlador local 14. Además, la combinación de cartucho desechable 12 y módulo de controlador local 14 se configura para llevarse por un usuario, preferiblemente sobre la parte superior del brazo o antebrazo del usuario. El módulo de controlador local 14 está en comunicación eléctrica con el cartucho desechable 12 para propósitos de control de la medición y para recibir los datos de medición desde el módulo de análisis.

50 Con referencia a la Fig. 6, el módulo de controlador local 14 incluye una primera pantalla de datos 406 y un par de vendas 602 para la unión del módulo de controlador local 14 al brazo de un usuario. La Fig. 6 también ilustra el cartucho desechable 12 antes de la inserción en el módulo de controlador local 14.

55 La Fig. 7 muestra un vista inferior del módulo de controlador local 14 antes de la inserción del cartucho desechable 12 en una cavidad de inserción 704 proporcionada en el módulo de controlador local 14. El cartucho desechable 12 y el módulo de controlador local 14 se configuran de tal forma que el cartucho desechable 12 se fija en la cavidad de inserción 704 por fuerza mecánica. Además, el módulo de controlador local 14 y el cartucho desechable 12 están en comunicación eléctrica por un conjunto de almohadillas de contacto moldeadas 706 que se proporcionan sobre el cartucho desechable 12. Estas almohadillas de contacto moldeadas 706 están unidas a un conjunto de clavijas de contacto 708 proporcionadas en la cavidad de inserción 704 del módulo del controlador local 14 cuando el cartucho desechable se inserta en la cavidad de inserción 704.

60 La Fig. 8 muestra el módulo de controlador local 14 después de la inserción del cartucho desechable 12 en el módulo de controlador local 14 y la unión de la combinación de cartucho desechable y módulo de controlador local en el brazo de un usuario. La Fig. 8 también ilustra un módulo de controlador local 16 localizado en el intervalo de comunicación por RF del módulo de controlador local 14.

65 La Fig. 9 es una vista lateral del corte transversal de un dispositivo de extracción de fluido intersticial (FIS) 900 de acuerdo con una realización ejemplar de la presente invención. El dispositivo de extracción de FIS 900 incluye un elemento de penetración 902, un anillo de presión 904, un primer elemento de desviación 906 (es decir, un primer resorte) y un segundo elemento de desviación 908 (de hecho, un segundo resorte).

ES 2 295 926 T3

El elemento de penetración 902 está configurado para la penetración de una capa de piel de un usuario en un sitio diana y para la extracción posterior de FIS de la misma. El elemento de penetración 902 también está configurado para mantenerse en (permanecer en) la capa de piel del usuario durante la extracción de FIS de la misma. El elemento de penetración 902 puede mantenerse, por ejemplo, en la capa de piel del usuario durante más de una hora, permitiendo de este modo una extracción continua o semicontinua de FIS. Un especialista en la técnica, una vez que haya leído la presente descripción, reconocerá que el elemento de penetración puede mantenerse en la capa de piel del usuario durante un periodo de tiempo prolongado de 8 horas o más.

El anillo de presión 204 está configurado para oscilar entre un estado desplegado y un estado retraído. Cuando el anillo de presión 904 está en el estado desplegado, aplica presión sobre la capa de piel del usuario que rodea el sitio diana, mientras que el elemento de penetración permanece en la capa de piel del usuario para (i) facilitar la extracción de FIS de la capa de piel del usuario y (ii) controlar el flujo de FIS a través del dispositivo de extracción de FIS 900 hacia, por ejemplo, un módulo de análisis como se ha descrito anteriormente. Cuando el anillo de presión 904 está en un estado retraído, aplica una presión mínima o no aplica presión a la capa de piel del usuario que rodea el sitio diana. Ya que el anillo de presión 904 se puede oscilar entre un estado desplegado y un estado retraído, se puede controlar el tiempo que cualquier parte dada de una capa de piel de usuario está bajo presión, previendo de este modo que la capa de piel del usuario se recuperará y disminuyendo el dolor y las manchas.

El anillo de presión 904 tiene típicamente, por ejemplo, un diámetro externo en el intervalo de 2,03 mm (0,08 pulgadas) a 14,2 mm (0,56 pulgadas) y un grosor de pared (representado como dimensión "A" en la Fig. 9) y en el intervalo de 0,51 mm (0,02 pulgadas) a 1,02 mm (0,04 pulgadas).

El elemento de penetración 902 se podría configurar para moverse independientemente del anillo de presión 904, aunque esto está fuera del alcance de la presente invención. De acuerdo con la invención, el elemento de penetración 902 se fija con respecto al anillo de presión 904. En el caso de que el elemento de penetración 902 se fije con respecto al anillo de presión 904, el elemento de penetración 902 se moverá junto con el anillo de presión 904. Sin embargo, las fuerzas de rozamiento entre las partes de un sitio diana (por ejemplo, piel de un sitio diana) y el elemento de penetración 902 pueden hacer que el sitio diana asuma una configuración "en tienda de campaña" y que el elemento de penetración 902 permanezca en el sitio diana a pesar de que el elemento de penetración se mueva junto con la retracción del anillo de presión. A este respecto, un beneficio de tener el elemento de penetración fijado con respecto al anillo de presión es la simplicidad del diseño.

El primer elemento de desviación 906 está configurado para presionar el anillo de presión 904 contra la capa de piel del usuario (es decir, para colocar el anillo de presión 904 en un estado desplegado) y para retraer el anillo de presión 904. El segundo elemento de desviación 908 está configurado para lanzar el elemento de penetración 902 de tal forma que el elemento de penetración penetre en el sitio diana.

La presión (fuerza) aplicada contra una capa de piel del usuario por el(los) anillo(s) de presión puede estar, por ejemplo, en el intervalo de aproximadamente 6,90 a 1.034 kPa (de 1 a 150 libras por pulgada cuadrada) (calculada como fuerza por área de anillo de presión en corte transversal). A este respecto se ha determinado que una presión de aproximadamente 345 kPa (50 PSI) es beneficiosa con respecto a proporcionar flujo de FIS adecuado mientras que se minimiza el dolor/la molestia del usuario.

En la realización de la Fig. 9, el elemento de penetración 902 se aloja parcialmente en un receso del anillo de presión oscilante 904, determinando la profundidad del receso la profundidad máxima de penetración del elemento de penetración 902.

Durante el uso del dispositivo de extracción de FIS 900, el anillo de presión oscilante 904 se puede desplegar para estabilizar la capa de piel del usuario y para aislar y presurizar una región del área diana y proporcionar por tanto una presión positiva neta para promover el flujo de FIS a través del elemento de penetración 902.

Si se desea, el dispositivo de extracción de FIS 900 puede contener un elemento de control de la profundidad de la penetración (no mostrado) para limitar y controlar la profundidad de la penetración de la aguja durante el lanzamiento. Se describen ejemplos de elementos adecuados de control de profundidad de la penetración y su uso en la publicación de EE.UU. N° 2005/00 85 839 (Solicitud de Patente de EE.UU. N° 10/690.083).

Durante el uso del dispositivo de extracción de FIS 900, un sistema que incluye el dispositivo de extracción de FIS 900 se coloca contra una capa de piel del usuario con el anillo de presión 904 dirigido hacia la piel (véase, por ejemplo, la Fig. 8). El anillo de presión 904 se presiona contra la piel para crear un abombamiento. Después se penetra por el abombamiento (por ejemplo, abriendo con lanceta) con el elemento de penetración 902. Posteriormente se extrae una muestra de FIS del abombamiento mientras que el elemento de penetración 902 permanece totalmente o parcialmente dentro de la piel.

El caudal de la muestra de FIS que se extrae es relativamente elevado inicialmente pero disminuye típicamente a lo largo del tiempo. Después de un periodo en el intervalo de 3 segundos a 3 horas, el anillo de presión 904 se puede retraer para permitir que la piel se recupere durante un periodo de aproximadamente 3 segundos a 3 horas. El anillo de presión 904 después se puede volver a desplegar durante un periodo en el intervalo de aproximadamente 3 segundos a aproximadamente 3 horas y retraer durante aproximadamente 3 segundos a aproximadamente 3 horas. Este proceso

ES 2 295 926 T3

de desplegar y retraer el anillo de presión 904 continua hasta que se interrumpe la extracción de FIS. Los ciclos de despliegue y retracción son preferiblemente asimétricos porque se usan diferentes periodos de tiempo para cada ciclo.

5 Como se describe en este documento, el(los) anillo(s) de presión (por ejemplo, el anillo de presión 904 de la Fig. 9) empleado en las realizaciones de la presente invención se pueden emplear para mitigar (es decir, disminuir) el retardo de glucosa en FIS. Se plantea la hipótesis, sin quedar limitado por ella, de que tal mitigación es un resultado de la perfusión aumentada en la proximidad de un sitio del cual se extrae una muestra de FIS o en el que se implanta al menos parcialmente un módulo de análisis. Si se desea, otros medios adecuados para aumentar la perfusión, y por tanto, mitigar el retardo de FIS, se pueden combinar con tal(es) anillo(s) de presión. Por ejemplo, el anillo de presión 904 de la Fig. 9 se puede calentar para aumentar la perfusión. Tal calentamiento se puede conseguir, por ejemplo, pasando una corriente eléctrica a través de un material resistivo incluido en el anillo de presión 904 o haciendo circular un fluido calentado a través de una cavidad en el interior del anillo de presión 904. Los medios basados en química adecuados para aumentar la perfusión (y por tanto, disminuir el retardo de glucosa en FIS) incluyen, por ejemplo, la aplicación de vasodilatadores tópicos (por ejemplo, histamina) en la proximidad de un sitio del cual se extrae una muestra de FIS o en el que se implanta al menos parcialmente un módulo de análisis. Adicionalmente se puede incorporar un dispositivo basado en transductor de ultrasonidos configurado para aumentar la perfusión en el anillo de presión 904 y/o se puede incorporar un dispositivo basado en estímulos eléctricos configurado para aumentar la perfusión en el anillo de presión 904.

20 Las Figs. 10 y 11 son vistas del corte transversal y en perspectiva, respectivamente, de un dispositivo de extracción de FIS 950 de acuerdo con otra realización ejemplar de la presente invención. El dispositivo de extracción de FIS 950 incluye un elemento de penetración 952 y una pluralidad de anillos de presión dispuestos de forma concéntrica 954A, 954B y 954C. El dispositivo de extracción de FIS 950 también incluye una pluralidad de primeros elementos de desviación 956A, 956B y 956C para presionar los anillos de presión 954A, 954B y 956C respectivamente hacia y contra una capa de piel del usuario, un segundo elemento de desviación 958 para abrir lanzar el elemento de penetración 952, y un elemento del control de la profundidad de la penetración 960. Si se desea, el elemento de control de la profundidad de la penetración 960 se puede integrar en el anillo de presión 954C para formar un elemento integrado de control de la profundidad de la penetración y anillo de presión.

30 Durante el uso, el dispositivo de extracción de FIS 950 se coloca de tal forma que los anillos de presión 954A, 954B y 954C están dirigidos hacia una capa de piel del usuario. Esto se puede conseguir, por ejemplo, empleando el dispositivo de extracción de FIS 950 en un módulo de muestreo de un sistema para extraer fluido corporal como se ha descrito anteriormente y colocando el sistema contra la capa de piel del usuario.

35 El anillo de presión 954A después se presiona contra la capa de piel del usuario por el elemento de desviación 956A, creando de este modo un abombamiento en la capa de piel del usuario que se abrirá posteriormente (es decir, penetrará) por el elemento de penetración 952. Mientras que el anillo de presión 954A se esté usando (es decir, esté desplegado), el anillo de presión 954B y el anillo de presión 954C se pueden mantener en una posición retraída por los elementos de resorte 956B y 956C, respectivamente.

40 El FIS se puede extraer del abombamiento formado en la capa de piel del usuario mientras que el elemento de penetración 952 permanece totalmente o parcialmente en el interior de la capa de piel del usuario. Después de aproximadamente de 3 segundos a 3 horas, el anillo de presión 954A se puede retraer para permitir que la capa de piel del usuario se recupere durante un periodo de tiempo en el intervalo de aproximadamente 3 segundos a 3 horas. Después de retraer el anillo de presión 954A, el anillo de presión 954B se puede desplegar para aplicar presión sobre la capa de piel del usuario. Mientras que el anillo de presión 954B se esté usando (es decir, desplegado), el anillo de presión 954A y en anillo de presión 954C se pueden mantener en una posición retraída por los elementos de desviación 956A y 956C, respectivamente. Después de un periodo de tiempo de aproximadamente 3 segundos a 3 horas, el anillo de presión 954B se puede retraer durante un periodo de tiempo en el intervalo de 3 segundos a 3 horas, seguido por del despliegue del anillo de presión 954C. El anillo de presión 954C mantiene la presión sobre la capa de piel del usuario durante un periodo de tiempo en el intervalo de 3 segundos a 3 horas y después se retrae durante un periodo de tiempo en el intervalo de 3 segundos a 3 horas. Mientras que el anillo de presión 954C se está usando (es decir, desplegado), el anillo de presión 954A y el anillo de presión 954B se pueden mantener en una posición retraída por los elementos de desviación 956A y 956B, respectivamente. Este proceso de ciclación entre el despliegue y la retracción de los anillos de presión 954A, 954B y 954C puede continuar hasta que la extracción del fluido haya finalizado. Como con la realización mostrada en la Fig. 9, los ciclos de despliegue y de retracción en la realización de anillo de presión múltiple de las Fig. 10 y 11 son preferiblemente asimétricos ya que se usan diferentes periodos de tiempo para cada ciclo.

60 Los especialistas en la técnica también reconocerán que se puede desplegar una pluralidad de anillos de presión en dispositivos de extracción de FIS de acuerdo con la presente invención en cualquier orden y que no se está limitado a la secuencia de despliegue y retracción que se ha descrito anteriormente. Por ejemplo, se puede usar una secuencia en la que se aplica el anillo de presión 954B o 954C antes que el anillo de presión 954A. Además, se pueden desplegar más de un anillo de presión de forma simultánea. Por ejemplo, la realización mostrada en las Figs. 10 y 11 puede desplegar los tres anillos de presión simultáneamente de tal forma que los anillos de presión funcionan como un único anillo de presión.

65 Para la realización mostrada en las Figs. 10 y 11 la presión aplicada contra la piel del usuario puede variar, por ejemplo, de aproximadamente 0,69 a 1.034 kPa (0,1 a 150 libras por pulgada cuadrada (PSI)) para cada uno de la

ES 2 295 926 T3

pluralidad de anillos de presión. Además, un especialista en la técnica reconocerá que las realizaciones de acuerdo con la presente invención pueden emplear anillos de presión que proporcionen una fuerza constante contra un sitio diana (por ejemplo, una fuerza de aproximadamente 0-28 N (2 libras)) durante el funcionamiento o una presión constante (una presión de 138 a 207 kPa (20 a 30 libras por pulgada cuadrada)) durante el funcionamiento. Opcionalmente, la presión o fuerza se puede variar durante o entre ciclos de aplicación de presión. Por ejemplo, la presión se puede variar de 138 a 207 kPa (20-30 libras) en un ciclo de de extracción de 1 minuto.

Los anillos de presión 954A, 954B, y 954C pueden tener, por ejemplo, diámetros externos en el intervalo de 2-00 a 14-2 mm (de 0,08 a 0,560 pulgadas) 2-54 a 22-9 mm (0,1 a 0,9 pulgadas) y 4-07 a 24-4 mm (0,16 a 0,96 pulgadas), respectivamente. El grosor de la pared de cada anillo de presión puede estar, por ejemplo, en el intervalo de 0-51 a 1-02 mm (0,02 a 0,04 pulgadas).

El anillo de presión más interno de los dispositivos de extracción de acuerdo con una realización alternativa de la presente invención puede ser, si se desea, un anillo plano (véase Fig. 14 con el propósito de mantener la aguja en la capa de piel del usuario mientras que se aplica presión negativa para mantener el flujo sanguíneo en el área. La Fig. 14 muestra una vista lateral del corte transversal de una parte de un dispositivo de extracción de fluido intersticial (FIS) 970 de acuerdo con una realización ejemplar alternativa de la presente invención. El dispositivo de extracción de FIS 970 incluye un elemento de penetración 972, un anillo de presión 974, un anillo de presión plano 975, un primer elemento de desviación 976 (es decir, un primer resorte) para desviar el anillo de presión 974 y un segundo elemento de desviación 978 (de hecho, un segundo resorte) para desviar el anillo de presión plano.

En esta realización alternativa, el anillo de presión plano rodea la aguja (es decir, el elemento de penetración 972) y contiene un orificio de tamaño suficiente para permitir exactamente que la aguja pase a través del mismo. El anillo de presión plano preferiblemente tiene un diámetro de 0-15 a 14-2 mm (0,02 a 0,56 pulgadas).

La inclusión de al menos un anillo de presión en dispositivos de extracción de acuerdo con la presente invención proporciona varios beneficios. En primer lugar, la oscilación del(los) anillo(s) de presión entre un estado desplegado y uno retraído sirve para mitigar (es decir, disminuir) un retardo de glucosa en FIS. Después de la retracción del(los) anillo(s) de presión se libera la presión sobre la capa de piel del usuario y el cuerpo del usuario reacciona aumentando la perfusión sanguínea al sitio diana. Este fenómeno se conoce como hiperemia reactiva y se plantea la hipótesis de que es un mecanismo mediante el cual el FIS se repone de forma beneficiosa en el sitio diana por la oscilación del(los) anillo(s) de presión. Tal reposición de FIS ayuda a mitigar el retardo entre la glucosa en FIS y los valores de glucosa en sangre entera.

Otro beneficio de los dispositivos de extracción de FIS de acuerdo con la presente invención es que la oscilación del(los) anillo(s) de presión permite que la piel debajo del(los) anillo(s) de presión se recupere, disminuyendo por tanto un dolor del usuario, molestia y la creación de manchas persistentes.

Además, los dispositivos de extracción con una pluralidad de anillos de presión (por ejemplo, la realización de las Figs. 10 y 11) se puede usar con al menos un anillo de presión desplegado permanentemente para facilitar la recogida de FIS mientras que los otros anillos de presión oscilan entre estados desplegados y retraídos de forma que diferentes áreas de la capa de piel del usuario están bajo presión en cualquier momento dado. Tal combinación de anillo(s) de presión desplegados permanentemente y anillo(s) de presión oscilados ayuda adicionalmente a disminuir un dolor/una molestia en un usuario.

Otro beneficio más de los dispositivos de extracción de FIS de acuerdo con la presente realización es que el(los) anillo(s) de presión se pueden usar para controlar las condiciones en las que se realiza una medición de glucosa de una muestra de FIS extraída. Por ejemplo, un sensor de glucosa electroquímico es más exacto y preciso si el caudal de muestra de FIS detrás del sensor de glucosa es constante o estático. El(los) anillo(s) de presión de los dispositivos de extracción de FIS de acuerdo con la presente invención pueden proporcionar un flujo controlado de la muestra de FIS extraída. Por ejemplo, la retracción del(los) anillo(s) de presión puede detener el flujo de la muestra de FIS durante un periodo de tiempo de 0,1 segundos a 60 minutos para permitir que se realice una medición de concentración de glucosa. Una vez que se haya completado la medición de concentración de glucosa, uno o más de los anillos de presión se pueden volver a desplegar para continuar la extracción de FIS. De este modo se puede conseguir una extracción de muestra de FIS semi-continua.

Los especialistas en la técnica, una vez que hayan leído la presente descripción, reconocerán que se pueden emplear los dispositivos de extracción de FIS de acuerdo con la presente invención en una diversidad de sistemas incluyendo, pero sin limitación, sistemas para la extracción de una muestra de fluido corporal y controlar un analito en la misma, como se ha descrito anteriormente. Por ejemplo, los dispositivos de extracción de FIS se pueden emplear en un módulo de muestra de tales sistemas.

Con referencia a la Fig. 13, un método 1000 para la recogida continua de una muestra de FIS de una capa de piel de un usuario incluye proporcionar un dispositivo de extracción de fluido de FIS, como se expone en la etapa 1010. El dispositivo de extracción de fluido de FIS que se proporciona incluye un elemento de penetración y al menos un anillo de presión (por ejemplo, un único anillo de presión o tres anillos de presión concéntricos). El elemento de penetración y el(los) anillo(s) de presión pueden ser elementos de penetración y anillos de presión, como se ha descrito anteriormente con respecto a los dispositivos de extracción de FIS y los sistemas de acuerdo con la presente invención.

ES 2 295 926 T3

A continuación, como se expone en la etapa 1020, el(los) anillo(s) de presión se pone(n) en contacto con una capa de piel de un usuario en la proximidad de un sitio diana (por ejemplo, sitio diana de tejido dérmico de la punta del dedo, un sitio diana de una pierna, un sitio diana del abdomen u otro sitio diana del que se tiene que extraer una muestra de FIS). El anillo de presión se puede poner en contacto con la capa de piel del usuario usando cualquier técnica adecuada incluyendo, por ejemplo, las descritas anteriormente con respecto a realizaciones de sistemas y dispositivos de acuerdo con la presente invención.

El sitio diana de la capa de piel del usuario después es penetrado por el elemento de penetración, como se expone en la etapa 1030. A continuación se extrae FIS de la capa de piel del usuario por el elemento de penetración mientras que se aplica presión a la capa de piel del usuario de un modo oscilante que mitiga un retardo de FIS del FIS extraído, como se expone en la etapa 1040. Los diversos modos de oscilación, por los que se aplica presión, en los métodos de acuerdo con la presente invención se han descrito anteriormente con respecto a las Figs. 1-12.

Los siguientes ejemplos sirven para ilustrar aspectos beneficiosos de diversas realizaciones de dispositivos y sistemas de acuerdo con la presente invención.

Ejemplo 1

Impacto de un anillo de presión oscilante sobre la perfusión sanguínea en un área en el anillo de presión oscilante

Se recogieron datos de perfusión de imagen por láser Doppler en intervalos semi-regulares de un área de 0,25 centímetros cuadrados aproximadamente centrada en el interior de un anillo de presión unido a un antebrazo de un sujeto. El anillo de presión tenía un diámetro externo de 13,5 mm (0,53 pulgadas) y un grosor de pared de 0,76 mm (0,03 pulgadas). Se recogieron datos de línea basal antes de desplegar el anillo de presión contra la capa de piel del sujeto. El anillo de presión se desplegó contra la capa de piel durante 10 minutos con una fuerza de resorte de 0,07 N (0,05 libras), se retrajo de la capa de piel durante 30 minutos y después se repitió este ciclo de despliegue y retracción. Posteriormente el anillo de presión se desplegó contra la capa de piel durante 5 horas, se elevó durante 1 hora y finalmente se desplegó contra la piel durante 10 minutos. Las perfusiones medias en el área de medición de 0,25 centímetros cuadrados se muestran en el gráfico de la Fig. 12.

Como se puede observar en el gráfico de la Fig. 12, el despliegue del anillo de presión disminuyó la perfusión sanguínea en el área comprendida por el anillo de presión (es decir, la perfusión sanguínea disminuyó con la aplicación de presión) en comparación a la perfusión sanguínea de línea basal. Sin embargo, la retirada del anillo de presión (es decir liberación de la presión) no solamente invirtió este efecto sino que de hecho aumentó la perfusión más allá de la línea basal.

Ejemplo 2

Impacto de un anillo de presión oscilante sobre el retardo de glucosa en FIS

Se realizó un estudio para determinar el impacto del flujo sanguíneo sobre valores de glucosa en FIS durante el uso de un anillo de presión oscilante de acuerdo con realizaciones ejemplares de la presente invención. Veinte sujetos diabéticos se sometieron a un procedimiento en el que se realizaron mediciones de perfusión sanguínea de línea basal en partes ventrales y dorsales de los antebrazos de los sujetos. Después, los sujetos participaron en un ensayo en los que se recogieron muestras de sangre de dedo, muestras de FIS control y muestras de FIS tratado en intervalos de 15 minutos durante un periodo de 3 a 6 horas. Se obtuvieron muestras de FIS control de los antebrazos de los sujetos sin ninguna manipulación de la capa de piel y se obtuvieron muestras de FIS tratadas manipulando la capa de piel del sujeto con un anillo de presión oscilante. Durante el periodo de ensayo de 3 a 6 horas, se influyó sobre la glucosa en sangre por la ingestión de una comida de microondas y medicaciones de diabetes incluyendo insulina e hipoglucémicos orales de tal forma que la mayoría de los sujetos experimentaron un aumento y una caída en la glucosa en sangre.

Las muestras de FIS tratadas se crearon aplicando aproximadamente 1034 kPa (150 libras por pulgada cuadrada) de presión con un anillo de presión sin muestreo durante 30 segundos, seguido de un periodo de espera de 5 minutos para permitir que la sangre profundiera al sitio diana de muestreo. Se realizaron mediciones de perfusión sanguínea con una Cámara Láser Doppler Moor (Devon, RU) inmediatamente antes de obtener la muestras de FIS control y tratadas. Se realizó la formación de imágenes por Láser Doppler a lo largo de un área de 2 centímetros cuadrados centrada en el sitio diana de muestreo de FIS.

Se realizaron mediciones de glucosa en FIS con un medidor de glucosa OneTouch[®] Ultra[®] modificado y sistema de tira de ensayo. Se extrajo una muestra de aproximadamente 1 μ l de FIS de la dermis de la capa de piel del sujeto con una aguja y se depositó de forma automática en una zona de medición de la tira de ensayo. Se usaron un medidor de glucosa OneTouch[®] Ultra[®] no modificado y un sistema de tira para determinar los valores de glucosa en sangre completa de dedo.

ES 2 295 926 T3

En la Tabla 1 se dan los tiempos de retardo en minutos y las mediciones de perfusión para cada sujeto.

TABLA 1

ID de sujeto	unidades de perfusión sanguínea media del área control	unidades de perfusión sanguínea media del área de tratamiento	proporción de perfusión sanguínea de tratamiento a control	retardo global de FIS control (min.)	retardo global de FIS de tratamiento (min.)	mitigación de retardo global (min.)
8	97,1	212,9	2,19	30	10	20
9	65,3	170,3	2,61	21	5	16
10	84,0	187,6	2,23	26	4	22
11	50,2	117,3	2,34	22	-5	27
12	68,4	223,5	3,27	12	-2	14
13	95,4	295,2	3,09	30	15	15
14	62,0	150,3	2,42	47	12	35
15	51,7	92,8	1,80	50	10	40
16	80,0	80,9	1,01	41	24	17
17	64,6	107,9	1,67	46	12	34
18	101,2	244,4	2,41	50	11	39
19	86,2	142,4	1,65	27	16	11
20	114,8	256,9	2,24	42	16	26
21	118,6	198,3	1,67	13	5	8
22	73,2	156,2	2,13	25	8	17
23	114,7	278,2	2,43	30	8	22
24	94,4	253,6	2,69	15	8	7
25	161,2	482,0	2,99	8	-2	10
26	58,7	151,7	2,59	42	9	33
27	114,6	363,3	3,17	29	8	21
28	56,3	117,0	2,08	31	10	21
media:	86,3	203,9	2,32	30,3	8,7	21,7
DT:	28,1	97,2	0,6	12,8	6,6	9,9

Los datos en la Tabla 1 muestran que el retardo de la glucosa en FIS se mitigó una media de 21,7 minutos, es decir, desde una media de 30,3 minutos (12,8 DT) hasta una media de 8,7 minutos (6,6 DT) por el uso de un anillo de presión oscilante. Esta mitigación de retardo se consiguió por la aplicación y liberación de presión sobre la capa de piel del sujeto de una forma que provocó una elevación de la perfusión sanguínea local en las áreas de muestreo de FIS una media de 2,3 veces (0,6 DT) con respecto a las áreas control de muestreo.

Ejemplo 3

Evaluación de la metodología de calibración y su impacto sobre la exactitud de un sensor de glucosa en FIS

5 Se realizó un estudio para evaluar diversas metodologías de calibración y su impacto sobre la exactitud del sistema. Un sujeto diabético se sometió a un estudio en el que se realizaron mediciones de glucosa en tres tipos de muestra recogidas en paralelo en intervalos de quince minutos (es decir, ciclos de medición) durante un periodo de 5,5 horas. Durante el estudio se indujo un aumento de glucosa por la ingestión oral de 75 g de solución de dextrosa.

10 Los tres tipos de muestra recogidas para la medición de glucosa eran muestra de sangre de dedo, muestras de FIS control y muestras de FIS tratadas. Las muestras de sangre de dedo, que también se pueden denominar sangre capilar de dedo (SCD), se recogieron por abertura con lanceta en el dedo convencional. Las muestras de FIS control (FISC) se recogieron del brazo del sujeto sin ninguna manipulación de la capa de piel y las muestras de FIS tratadas (FISE) se
15 recogieron del otro brazo del sujeto con manipulación de la capa de piel usando un anillo de presión oscilante. Todos los momentos de recogida de muestra se registraron por sellado de tiempo por ordenador, dando como resultado pares de datos (es decir, número de ciclo de medición y una concentración de glucosa) para cada uno de los tipos de muestra. La concentración de glucosa de SCD, que se abrevia como $[G]_{SCD}$, se midió por duplicado usando dos medidores de glucosa en sangre OneTouch® Ultra® y tiras de ensayo (LifeScan, Milpitas, CA). Los valores descritos son las medias de las dos lecturas del medidor para cada muestra.

20 La recogida de los dos tipos de muestra de FIS difirió en la metodología. El FISC se recogió de un brazo del sujeto de un modo tal que se muestreó un sitio diferente del antebrazo dorsal en cada intervalo temporal. Se emplea un módulo de muestreo que incluye un anillo de presión, una aguja de pequeño calibre y un adaptador para ponerse en
25 contacto con una tira de ensayo de glucosa. Aproximadamente un microlitro de FIS se recogió a través de una aguja de calibre 30 penetrando en la capa dérmica hasta una profundidad cutánea de aproximadamente 2 mm. La aplicación de aproximadamente 15 Newtons de fuerza sobre la piel a través de un anillo de presión de 5,5 mm de diámetro facilitó la recogida de FISC (tiempo de recogida medio 3,0 segundos), que se depositó en la zona de medición de una tira de medición de glucosa modificada OneTouch® Ultra. El área de entrada de la tira se modificó físicamente para ponerse
30 en contacto con el adaptador del módulo de muestreo de forma que el FISC se pudiera depositar directamente en la zona de medición de la tira.

Se recogió FISE en un módulo de muestreo que era ligeramente diferente del usado para FISC. Este módulo de muestreo se montó sobre el antebrazo dorsal del sujeto. Más específicamente, el brazo usado para recoger FISE era
35 el brazo que no se usó para recoger FISC. En contraste con la recogida de FISC, se recogió FISE del mismo sitio en cada intervalo temporal. Este módulo de muestreo, que se adhirió al brazo usando una almohadilla adhesiva de calidad médica, incluyó una hoja de calibre 25 diseñada para penetrar por la piel hasta una profundidad de aproximadamente 2 mm, y también tenía un anillo de presión rodeando la aguja, que se presionó hacia la piel para recoger FISE. El módulo de muestreo incluía adicionalmente un depósito para acumular FISE. En este ensayo, el depósito eran tubos capilares de vidrio de 0,5 μ l (Drummond Scientific, Broomall, PA) en los que se recogió un volumen de 320 nl que coincide con el volumen recogido de la aguja. Una vez que se recogió el volumen requerido de FIS se retiró el tubo capilar y se transfirió el FISE a un tipo diferente de tira de medición de glucosa modificada One Touch® Ultra. Esta
40 segunda modificación de tira permitió la salida del tubo capilar directo de FISE a la zona de medición que permitió que se midiera un menor volumen que en las tiras usadas para FISC. En esta segunda modificación de tiras solamente se usó un electrodo de trabajo (al contrario del uso de dos electrodos de trabajo), y el área del electrodo de trabajo y de referencia disminuyó para acomodarse al tamaño de muestra relativamente pequeño. Se debe señalar que la presión se aplica solamente durante la recogida de la muestra de 320 nl, que es típicamente aproximadamente 85 segundos. Después de que se recoge el volumen requerido, el anillo de presión cambia al estado de retraído en el que la aguja continua permaneciendo en la dermis. No se aplica presión adicional para el equilibrio del intervalo de
45 15 minutos.

La Tabla 2 muestra los datos recogidos para los tres tipos de muestra recogidas del sujeto diabético durante 22 ciclos de medición. Los resultados de la muestra de SCD se muestran como una concentración de glucosa (es decir, $[G]_{SCD}$) en unidades de mg/dl. Los resultados de FISC y FISE se muestran como una corriente en unidades de nanoamperios que se abreviaron respectivamente como i_{FISC} e i_{FISE} . Para simplificar el formato de los datos,
55 i_{FISC} e i_{FISE} se normalizaron para las diferencias en el área del electrodo de forma que se pueden comparar directamente y emplean la misma ecuación de calibración. Además, los valores de i_{FISC} e i_{FISE} se convirtieron a una serie de concentraciones de glucosa usando una ecuación de calibración calculada previamente. Las concentraciones de glucosa para FISC y FISE se muestran en unidades de mg/dl y se abreviaron respectivamente como $[G]_{FISC}$ y
60 $[G]_{FISE}$.

65

ES 2 295 926 T3

TABLA 2

Ciclo de Medición	[G] _{SCD} (mg/dl)	i _{FISC} (nA)	i _{FISE} (nA)	[G] _{FISC} (mg/dl)	[G] _{FISE} (mg/dl)
1	107	241		65	
2	104	436	361	124	101
3	110	428	401	121	113
4	200	422	644	119	186
5	311	505	1008	144	296
6	362	804	1171	234	345
7	369	908	1272	265	375
8	338	916	1182	268	348
9	354	916	1275	268	376
10	345	1011	1109	296	326
11	354	958	1387	281	410
12	348	1122	1229	330	362
13	334	1007	1229	295	362
14	310	1106	1096	325	322
15	291	1216	1126	358	331
16	268	1053	1012	309	297
17	251	1074	1025	315	301
18	238	995	905	292	265
19	222	997	740	292	215
20	211	974	812	285	237
21	195	845	743	247	216
22	175	793	708	231	205

Para la medición de glucosa de FISC y FISE se calibraron las respectivas tiras de medición modificadas con un sucedáneo de FIS que permite determinar la concentración real de glucosa en FISC y FISE. El sucedáneo de FIS es un fluido derivado de plasma que se pretende que imite el FIS. El uso del sucedáneo de FIS en el proceso de calibración se debe al hecho de que volúmenes relativamente grandes (es decir, de aproximadamente 1 mililitro) de FIS son difíciles de recoger. El proceso de calibración requiere volúmenes de fluido relativamente grandes debido a que se tienen que preparar diversos calibradores (típicamente 6). Se preparó el sucedáneo de FIS usando plasma diluido 1:2 (500 microlitros + 500 microlitros) con solución salina isotónica. Se añadieron volúmenes apropiados de solución de glucosa 1 molar en el sucedáneo de FIS para preparar 6 calibradores que tienen una concentración de glucosa de 2,5, 5, 10, 20 y 30 mM. Para cada concentración de glucosa de calibrador se realizaron al menos 5 réplicas y se calculó un valor de corriente medio a los 5 segundos. Usando regresión lineal rutinaria se calcularon una pendiente y un punto de corte para usar en una ecuación de calibración que convierte la corriente en concentración de glucosa. Debido a que i_{FISC} e i_{FISE} se normalizaron para el área del electrodo se usó una ecuación de calibración similar para calcular $[G]_{FISC}$ y $[G]_{FISE}$ que se muestra por la ecuación 1A y la ecuación 1B.

Ec. 1A $[G]_{FISC} = 0,3 \times i_{FISC} - 7,6 \text{ nA}$

Ec. 1B $[G]_{FISE} = 0,3 \times i_{FISE} - 7,6 \text{ nA}$

ES 2 295 926 T3

Se debe señalar que este tipo de calibración se realiza lo más probablemente por el fabricante de la tira de ensayo.

A continuación se discutirá un tipo diferente de procedimiento de calibración con el propósito de medir glucosa de forma exacta en FIS usando un sensor de glucosa semi-continuo o continuo en sistemas de acuerdo con la presente invención. Este tipo de calibración se realizará lo más probablemente por el usuario del sensor de glucosa semi-continuo o continuo. Por ejemplo, se puede realizar una calibración usando solamente una medición de glucosa con SCD y una tira de medición de glucosa desechable tal como una tira de medición de glucosa One Touch® Ultra. En tal situación se puede calcular una proporción simple para estimar $[G]_{FISC}$ usando SCD que se abrevia como $[G]_{FISC,SCD}$. Como un intervalo temporal arbitrario se usó el ciclo de medición 6 para realizar la calibración de un punto con SCD. Se debe señalar que el ciclo de medición 6 que representa una situación en la que $[G]_{FISC}$ aumenta con el tiempo y se mostrará que es un intervalo de calibración problemático en la ausencia de mitigación de retardo, pero, sin embargo, representa un posible intervalo temporal que puede seleccionar un usuario. Usando una proporción simple, la ecuación de calibración se puede representar por la ecuación 2.

$$\text{ec. 2} \quad [G]_{FISC,SCD} = i \quad x \quad \frac{[G]_{SCD,6}}{i_{FISC,6}} = i_{FISC} x \frac{362}{804} = i_{FISC} x 0,45$$

En la ecuación 2, $[G]_{SCD,6}$ se representa la concentración de glucosa en sangre capilar del dedo en el sexto ciclo de medición e $i_{FISC,6}$ representa la corriente medida para una muestra de FISC en el sexto ciclo de medición. Debido a que las concentraciones de glucosa en FIS tienden a retardarse respecto a las concentraciones de glucosa en SCD, el uso de la calibración de SCD predice de forma eficaz cómo será la concentración de glucosa en FIS en el futuro.

Con propósitos de simplicidad, el análisis de solamente una parte de la Tabla 2 se describirá en este ejemplo y los siguientes ejemplos. Los ciclos de medición 5, 12 y 21 se analizarán posteriormente y se denominarán respectivamente en lo sucesivo en este documento, "aumento" y "estable" y "descenso". La Tabla 3 muestra una comparación de $[G]_{FISC,SCD}$ y $[G]_{FISC}$ para los tres ciclos de medición mencionados previamente. Los datos indican que hay un error absoluto relativamente grande entre un sensor de glucosa en FIS que mide FISC usando una calibración de SCD de un punto y una calibración factorial usando 6 calibradores sucedáneos de FIS.

TABLA 3

Comparación de calibración de SCD de un punto frente a calibración factorial usando una muestra de FISC

Ciclo de medición	$[G]_{FISC,SCD}$ (mg/dl)	$[G]_{FISC}$ (mg/dl)	Error absoluto
Aumento	227	144	83
Estable	505	330	175
Descenso	380	247	134

Además del FISC, el FISE también se puede analizar para su concentración de glucosa usando una calibración de SCD de un punto. Para tal caso se puede derivar la ecuación 3, para predecir la concentración de glucosa de FISE usando SCD, que se abrevia como $[G]_{FISE,SCD}$.

$$\text{ec. 3} \quad [G]_{FISE,SCD} = i_{FISE} x \frac{[G]_{SCD,6}}{i_{FISE,6}} = i_{FISE} x \frac{362}{1171} = i_{FISE} x 0,309$$

De forma similar a la ecuación 2, la ecuación 3 también usó el ciclo de medición 6 para realizar la calibración con SCD. La Tabla 4 muestra una comparación de $[G]_{FISE,SCD}$ y $[G]_{FISC}$ para los tres ciclos de medición. El error absoluto (de 83 a 175 mg/dl) entre un sensor de glucosa en FIS que mide FISE usando una calibración de SCD de un punto y una calibración factorial usando 6 calibradores sucedáneos de FIS es menor que el error absoluto global (14-18 mg/dl) mostrado en la Tabla 3. Por lo tanto, las Tablas 3 y 4 demuestran la utilidad de la mitigación del retardo de glucosa en FIS cuando se usa SCD para calibrar un sensor de glucosa en FIS para la predicción futura de concentraciones de glucosa en FIS.

ES 2 295 926 T3

TABLA 4

Comparación de la calibración de SCD de un punto frente a la calibración factorial usando una muestra de FISE

Ciclo de medición	[G] _{FISE, SCD} (mg/dl)	[G] _{FISE} (mg/dl)	Error absoluto
Aumento	311	296	16
Estable	380	362	18
Descenso	230	216	14

Las mediciones de concentración de glucosa en FIS se pueden usar para predecir la concentración de glucosa en SCD. En general, los médicos pueden preferir usar la concentración de glucosa en SCD como la base para determinar la terapia apropiada para ayudar al control del estado de enfermedad debido a que esto es lo que ha hecho históricamente. Sin embargo, una gran proporción de los sensores de glucosa continuos y mínimamente invasivos que se han comercializado o que están en el proceso de ser comercializados usan principalmente FIS y no sangre. Por lo tanto, hay una necesidad de estimar la concentración de glucosa en sangre capilar usando un sensor de glucosa en FIS continuo o semi-continuo.

La Tabla 5 muestra una comparación de [G]_{FISC,SCD} y [G]_{SCD} para los tres ciclos de medición. Los datos muestran que el error absoluto es relativamente grande cuando se intenta estimar la concentración de glucosa en SCD usando una medición de FISC calibrada con SCD.

TABLA 5

Evaluación de la exactitud de una medición en FISC usando SCD de un punto para estimar la concentración de glucosa en SCD

Ciclo de medición	[G] _{FISC, SCD} (mg/dl)	[G] _{SCD} (mg/dl)	Error absoluto
Aumento	227	311	84
Estable	505	348	157
Descenso	380	195	185

La Tabla 6 muestra una comparación de [G]_{FISC,FISE} y [G]_{SCD} para los tres ciclos de medición. La [G]_{FISC,FISE} representa la concentración de glucosa en una muestra de FISC que se calibró usando una muestra de FISE y una muestra de SCD. Se desarrolló una ecuación 4 para calcular [G]_{FISC,FISE}.

$$\text{ec. 4 } [G]_{FISC,FISE} = i_{FISC} \times \frac{[G]_{SCD,6}}{i_{FISE,6}} = i_{FISE} \times \frac{362}{1171} = i_{FISC} \times 0,309$$

TABLA 6

Evaluación de la exactitud de una medición de FISC usando una muestra de FISE y una muestra de SCD para estimar la concentración de glucosa en SCD

Ciclo de medición	[G] _{FISC, FISE} (mg/dl)	[G] _{SCD} (mg/dl)	Error absoluto
Aumento	165	311	155
Estable	347	348	1
Descenso	261	195	66

ES 2 295 926 T3

Una comparación de la Tabla 5 y 6 muestra que la medición de glucosa en FISC da una mejor estimación de concentración de glucosa en sangre capilar cuando el sensor de FIS se calibra con FISE y SCD. Para el caso en el que se use una muestra de FISE y una muestra de SCD, el error absoluto es menor para los ciclos de medición “estable” y “descendente” en la Tabla 5 en comparación al caso en el que solamente se use una muestra de SCD en la Tabla 6. El error absoluto es mayor para el ciclo de medición “aumento” de la Tabla 6. Sin embargo, el error medio global es menor para el caso de la Tabla 6 que emplea cierta mitigación de retardo (74 mg/dl en Tabla 6 frente a 142 mg/dl en la Tabla 5). Por lo tanto, incluso aunque se recoja y ensaye FISC sin mitigación de retardo todavía hay una mejora en la capacidad de estimar las concentraciones de glucosa capilar si el sensor de FIS se calibra con FISE y SCD.

La Tabla 7 muestra una comparación de $[G]_{\text{FISE}}$ y $[G]_{\text{SCD}}$ para los tres ciclos de medición. Los datos muestran que el error absoluto es menor para estimar la concentración de glucosa en SCD usando una muestra de FISE (de 0 a 35 mg/dl, véase Tabla 7) en vez de una muestra de FISC (de 84 a 185 mg/dl, véase Tabla 5), que se calibraron ambos usando SCD. Por lo tanto, el uso de mitigación de retardo es claramente superior en exactitud cuando se estiman concentraciones de glucosa en sangre capilar usando un sensor de glucosa en FIS.

TABLA 7

Evaluación de la exactitud de una medición en FISE usando una calibración de SCD de un punto para estimar la concentración de glucosa en SCD

Ciclo de medición	$[G]_{\text{FISE, SCD}}$ (mg/dl)	$[G]_{\text{SCD}}$ (mg/dl)	Error absoluto
Aumento	311	311	0
Estable	380	348	32
Descenso	230	195	35

Aunque en este ejemplo se describen tiras de ensayo desechables para medir la glucosa en FIS, el concepto de calibración que se discute en este documento también se aplica a cualquier sensor que mide la glucosa en FIS, especialmente sensores de glucosa semi-continuos y continuos. Las metodologías de calibración que se han descrito previamente muestran que el uso de la mitigación del retardo antes de la calibración mejora la exactitud para estimar concentraciones de glucosa en FISC, FISE o capilar. Por lo tanto, los especialistas en la técnica, una vez que hayan leído la presente descripción, reconocerán que los algoritmos de calibración (ecuaciones) descritos en este ejemplo se pueden emplear en sistemas de acuerdo con realizaciones de la presente invención. Por ejemplo, los algoritmos de calibración se pueden emplear en módulos de muestreo o análisis para calcular concentraciones de glucosa en sangre capilar basándose en los datos de medición en FIS.

Ejemplo 4

Metodología de Mitigación de Retardo de Glucosa en FIS por Ciclación de Anillo de Presión

Veintidós sujetos diabéticos (12 hombres, 10 mujeres, nueve de Tipo 1, 13 de Tipo 2; edad media 53,5 años; Índice de Masa Corporal (IMC) medio 25,4; tiempo medio desde la aparición: 18,0 años) participaron en un ensayo aprobado por un comité ético en el que se realizaron mediciones de glucosa en tres muestras recogidas en intervalos de quince minutos (un ciclo de medición) durante un periodo de cinco a seis horas.

Durante el ensayo se indujo un aumento de glucosa por la ingestión oral de una solución de dextrosa de 75 g (por 12 sujetos, considerados los “sujetos de carga de 75 g”) o con hábitos de alimentación normales (otros 10 sujetos, considerados los “sujetos HAN”). Los sujetos manejaron la ingestión con sus inyecciones de insulina o medicaciones orales recetadas.

Las tres muestras de medición de glucosa eran sangre capilar de dedo muestreada por abertura con lanceta convencional para sangre capilar de dedo, y dos muestras de FIS (muestras de FIS control y de ensayo como se describe a continuación), una de cada brazo de cada sujeto. Todos los tiempos de recogida se registraron por sellado de tiempo por ordenador, dando como resultado pares de datos (tiempo, glucosa) para cada una de las muestras en cada uno de los intervalos de medición. Se midió la glucosa en sangre capilar de dedo por duplicado por dos medidores de glucosa en sangre One Touch® Ultra (disponibles en LifeScan, Milipitas, CA). Los valores de glucosa que se describen en este documento son las medias de las dos lecturas del medidor para cada muestra.

La recogida de las muestras de FIS de cada brazo difirió en la metodología. En un brazo (seleccionado de forma aleatoria), denominado el brazo de FIS control, se recogió cada muestra separada de FIS de un sitio de muestra

ES 2 295 926 T3

diferente en el antebrazo dorsal. Aproximadamente 1 microlitro de FIS se recogió por una aguja de pequeño calibre penetrando por la capa dérmica hasta una profundidad de piel de ~ 2 mm. La aplicación de aproximadamente ~ 15 N de fuerza sobre la piel por un anillo de presión de 5,5 mm de diámetro facilitó la recogida de la muestra de FIS (tiempo de recogida medio 3,0 seg, N = 553), que se depositó posteriormente en la zona de medición de una tira de medición de glucosa modificada One Touch® Ultra para la medición de glucosa. Las tiras se modificaron para ponerse en contacto con un adaptador para el sistema de muestreo de FIS de forma que el FIS se pudo muestrear y depositar directamente en la zona de medición de la tira.

En el otro brazo, denominado el brazo de FIS de ensayo, se montó un dispositivo de recogida de FIS continuo prototipo en el antebrazo dorsal. Este dispositivo, que se adhirió al brazo usando una almohadilla adhesiva de calidad médica, consistía en una aguja de pequeño calibre que penetró por la piel hasta una profundidad de aproximadamente 2 mm, y también un anillo de presión rodeando la aguja, que se presionó al interior de la piel para recoger una muestra de FIS. En este ensayo se recogieron muestras de FIS de 320 nl, equivalentes al volumen movido de la aguja, en tubos capilares de vidrio de 0,5 μ l (disponibles en el mercado en Drummond Scientific, Broomall, PA).

Una vez que se recogió el volumen requerido de FIS, se retiró el tubo capilar y el FIS se colocó en una tira de medición de glucosa modificada One Touch® Ultra para medir la glucosa. Esta segunda modificación de la tira permitió la salida del tubo capilar directa de la muestra en la zona de medición, permitiendo que se midiera un menor volumen de lo habitual para estas tiras. Para ambas mediciones de glucosa en FIS, las tiras de medición modificadas se calibraron prospectivamente con un sucedáneo de FIS de forma que la glucosa en FIS se determinó directamente para las muestras de FIS control y FIS de ensayo.

Para la recogida de las muestras de FIS de ensayo se aplicó presión solamente durante la recogida de la muestra de 320 nl (tiempo de recogida medio 85 seg, N = 530). Después de que se hubiera recogido el volumen requerido, la aplicación de la presión al anillo que rodea la aguja de detuvo, aunque la aguja continuó permaneciendo en la dermis. No se aplicó más presión para el equilibrio de cada intervalo de ciclo de 15 minutos.

Para la comparación de los valores de glucosa en FIS y en sangre en una base temporal, se desea hacer coincidir los tiempos en los que se obtiene cada muestra del cuerpo con su valor de glucosa. Para las muestras de FIS de ensayo, esto significa que se realizó un desplazamiento del eje temporal de un ciclo para tener en cuenta el hecho de que la muestra de FIS de 320 nl recogida de hecho durante un ciclo en particular ha permanecido en la aguja (volumen muerto 320 nl) desde el ciclo de recogida previo. De este modo se puede realizar una medición exacta del retardo fisiológico con respecto a las muestras de sangre de dedo recogidas en el mismo tiempo relativo.

En la Fig. 15 se muestra un gráfico de evolución temporal ejemplar obtenido de un sujeto. Esto muestra los resultados de las mediciones de glucosa en las tres muestras representados frente al tiempo. Con un desplazamiento temporal de un ciclo para el FIS de ensayo, el eje temporal representa de forma exacta el tiempo en el que cada una de las tres muestras se extrajo del cuerpo. El retardo temporal tiene en cuenta el hecho de que, en el caso del FIS de ensayo, la muestra se extrae del cuerpo, pero todavía permanece en el orificio de 320 nl de la cánula, esperando a ser presionada al tubo capilar durante la siguiente medición temporal. Por lo tanto, el gráfico refleja de forma exacta el retardo de glucosa fisiológico entre las muestras de FIS y de sangre.

En las Figs. 16A y 16B se muestra una comparación de todos los datos recogidos de los 22 sujetos, que muestran gráficos de comparación de método superpuestos en una Rejilla de Error de Clarke. En la Tabla 8 se muestran estadísticas de Rejilla de Error de Clarke, estadísticas de regresión (pendiente, punto de corte y coeficiente de correlación, R), error típico entre los valores de sangre y en FIS (Sy.x), porcentaje medio de sesgo y porcentaje medio de error absoluto (MPAE) entre los valores de glucosa en sangre de dedo de referencia y los valores de glucosa en FIS. Por todas las medidas, el FIS de ensayo proporciona una mejor estimación de glucosa en sangre que el FIS control

TABLA 8

Estadísticas	FIS control	FIS de ensayo
% en A	53,9%	72,3%
% en B	39,6%	26,3%
% en C	0,25	0,9%
% en D	6,3%	0,0%
% en E	0,0%	0,0%

ES 2 295 926 T3

pendiente:	0,69	0,99
punto de intersección:	64,7	22,2
Sy,x	52,5	34,1
R	0,81	0,95
sesgo medio (%):	4,9	10,0
MPAE:	22,3	14,6

Se señala que puede haber un sesgo sistemático significativo en las mediciones de FIS de ensayo. La Fig. 17 muestra un gráfico del sesgo de medición de FIS con respecto a los valores de sangre en dedo de referencia para las mediciones de FIS, representados frente al tiempo de recogida de muestra durante el ensayo, donde el tiempo cero es el comienzo de cada ensayo. El gráfico muestra los datos para los doce sujetos de carga de 75 g, ya que el intervalo glucémico y la tendencia eran mayores para estos sujetos que para los sujetos HAN, y de este modo son los que mejor sirven para ilustrar el punto. El patrón de sesgo aproximadamente sinusoidal de las mediciones de FIS control refleja los gráficos de evolución temporal, es decir, sesgo generalmente negativo durante el periodo del aumento de la glucosa en sangre, que se convierte en sesgo generalmente positivos hacia el final del ensayo cuando la glucosa disminuye. Sin embargo, el FIS de ensayo tiene una respuesta de sesgo generalmente plano frente al tiempo del ensayo, con un sesgo medio del 10,7% (10,0% global, incluyendo todos los sujetos, véase Tabla 8). Esta respuesta de sesgo plano indica potencialmente un error simple de calibración, que se puede corregir de forma sencilla restando un 10% de todos los valores de FIS de ensayo.

La Fig. 18 muestra el gráfico de regresión de la glucosa en FIS de ensayo frente a la glucosa en sangre de dedo de referencia cuando se realiza esta corrección de sesgo, un la Tabla 9 muestra la Rejilla de Error de Clarke, la regresión y las estadísticas de error cuando se aplica esta corrección de sesgo de centrado medio a ambos mediciones de FIS de ensayo (corrección de sesgo del 10% de la Tabla 8) y de control (corrección de sesgo del 4,9% de la Tabla 8). La corrección de sesgo para el FIS control tiene poco efecto sobre la exactitud global. Sin embargo, hay una mejora considerable en la exactitud global para el FIS de ensayo cuando aplica la corrección del sesgo. Esto indica que un componente principal del error de las mediciones de FIS de ensayo es probablemente un simple error de calibración, que se puede resolver mediante una metodología de calibración más rigurosa.

TABLA 9

Estadísticas	FIS control con sesgo corr.	FIS de ensayo con sesgo corr.
% en A	54,3%	85,8%
% en B	38,7%	14,2%
% en C	0,2%	0,0%
% en D	6,7%	0,0%
% en E	0,0%	0,0%
pendiente:	0,65	0,89
punto de intersección:	64,0	20,0
Sy,x	53,4	30,7
R	0,79	0,95
sesgo medio (%):	1,2	-1,0
MPAE:	22,2	10,9

ES 2 295 926 T3

El hecho de que las mediciones de FIS control estaban poco afectadas (como es evidente a partir de una comparación de los resultados de FIS control de la Tabla 8 y la Tabla 9) indica que cualquier error de calibración es un componente menor de error para estas mediciones. Estos resultados muestran el potencial de mejora de las mediciones de glucosa en FIS con respecto a las mediciones de glucosa en sangre de dedo cuando se aplica un tratamiento tal como la modulación lenta de anillo de presión al área de muestreo de FIS.

El tiempo de retardo de glucosa medio entre cada una de las muestras de FIS y las muestras de sangre en dedo de referencia se calculó para cada sujeto como un modo para determinar la cantidad de mitigación de retardo conseguida por el dispositivo de extracción de FIS continuo en comparación con el retardo de las muestras de FIS control muestreadas de forma separada. El retardo entre glucosa en FIS y en sangre se midió encontrando el error mínimo entre estas mediciones cuando el eje temporal para las mediciones en FIS se desplaza con respecto al eje temporal de las mediciones en sangre. La distancia (en tiempo) que el eje temporal se desplaza para conseguir el error mínimo es el retardo medio medido para un sujeto particular. Este método se usó previamente para calcular un tiempo de retardo de FIS control medio de 25 minutos en 57 sujetos diabéticos. El método se modificó para el cálculo de sujetos individuales más que un cálculo de conjuntos de datos compuestos. Por ejemplo, las Figs. 19A y 19B muestran los gráficos de error frente a tiempo usados para determinar los tiempos de retardo de FIS control y de ensayo medios para un sujeto en el presente ensayo.

La Tabla 10 muestra un resumen de los tiempos de retardo medios calculados para cada sujeto individual para cada una de las dos muestras de FIS con respecto a la glucosa en sangre de dedo. Solamente se representan 15 de los 22 sujetos en este caso. Para los otros siete sujetos (uno de los 12 en el grupo de carga de 75 g, y seis de los 10 sujetos HAN), no había suficientes datos disponibles para el cálculo o no mostraron suficiente cambio en el intervalo glucémico para realizar una determinación de retardo significativa. Como muestra la tabla, hay una disminución importante en el tiempo de retardo para las muestras de FIS de ensayo con respecto a las muestras de FIS control para cada sujeto. Como media se consiguió una disminución de retardo de 35,8 minutos, cortando el retardo medio de 38,3 a 2,5 minutos, o una disminución del 95% del retardo fisiológico.

TABLA 10

Sujeto	Tipo de ensayo	Retardo de FIS Control (minutos)	Retardo de FIS de ensayo (minutos)	Diferencia de Retardo (minutos)	Mitigación de retardo en %
1	carga de 75 g	38	-3	41	108%
2	carga de 75 g	42	-1	43	102%
3	carga de 75 g	40	15	25	63%
4	carga de 75 g	28	-3	31	111%
5	carga de 75 g	28	6	22	79%
6	carga de 75 g	39	3	36	92%
7	carga de 75 g	60	1	59	98%
8	carga de 75 g	50	9	41	82%
9	carga de 75 g	42	8	34	81%
10	carga de 75 g	40	-8	48	120%
11	carga de 75 g	60	10	50	83%
12	HAN	28	1	27	96%

ES 2 295 926 T3

13	HAN	27	2	25	93%									
14	HAN	27	-8	35	130%									
15	HAN	25	5	20	80%									
<table border="1"> <tr> <td rowspan="2">Todos los sujetos combinados</td> <td>38,3</td> <td>2,5</td> <td>35,8</td> <td>95%</td> </tr> <tr> <td>11,5</td> <td>6,6</td> <td>11,3</td> <td>18%</td> </tr> </table>						Todos los sujetos combinados	38,3	2,5	35,8	95%	11,5	6,6	11,3	18%
Todos los sujetos combinados	38,3	2,5	35,8	95%										
	11,5	6,6	11,3	18%										
<table border="1"> <tr> <td rowspan="2">Sujetos de carga de 75 g</td> <td>42,5</td> <td>3,4</td> <td>39,1</td> <td>93%</td> </tr> <tr> <td>1,3</td> <td>5,6</td> <td>6,2</td> <td>21%</td> </tr> </table>						Sujetos de carga de 75 g	42,5	3,4	39,1	93%	1,3	5,6	6,2	21%
Sujetos de carga de 75 g	42,5	3,4	39,1	93%										
	1,3	5,6	6,2	21%										
<table border="1"> <tr> <td rowspan="2">Sujetos HAN</td> <td>26,8</td> <td>0,0</td> <td>26,8</td> <td>100%</td> </tr> <tr> <td>1,3</td> <td>5,6</td> <td>6,2</td> <td>21%</td> </tr> </table>						Sujetos HAN	26,8	0,0	26,8	100%	1,3	5,6	6,2	21%
Sujetos HAN	26,8	0,0	26,8	100%										
	1,3	5,6	6,2	21%										

De forma interesante, los sesgos naturales entre la glucosa en FIS y en sangre parece que disminuyen significativamente mediante un método que incluye la elevación de la perfusión sanguínea, tal como la metodología de aplicación de anillo de presión modulada aplicada en el ensayo descrito en este documento. Por lo tanto, se plantea la hipótesis de que la aplicación de presión modulada en este ensayo actúa aumentando la perfusión sanguínea alrededor del sitio de muestreo de FIS, actuando de forma que mitiga de forma significativa el retardo fisiológico (es decir, retardo de glucosa en FIS).

Mientras que se han mostrado y descrito en este documento realizaciones preferidas de la presente invención, será obvio para los especialistas en la técnica que tales realizaciones solamente se proporcionan a modo de ejemplo. Los especialistas en la técnica concebirán numerosos variaciones, cambios y sustituciones sin apartarse de la invención.

Un sistema para controlar un analito en fluido intersticial (FIS) de un usuario, comprendiendo el sistema: un cartucho que incluye un módulo de análisis para medir un analito en el FIS del usuario; y un módulo de controlador local en comunicación electrónica con el cartucho, configurado el controlador local para recibir los datos de medición del módulo de análisis y almacenar los datos, en el que el módulo de análisis incluye un sensor de analito configurado para implantarse al menos parcialmente en un sitio diana del usuario, y en el que el módulo de análisis incluye al menos un anillo de presión adaptado para aplicar presión al cuerpo en la proximidad del sitio diana, y en el que el módulo de análisis se configura de tal forma que el anillo de presión es capaz de aplicar la presión de un modo oscilante mientras que se mitiga un retardo de glucosa en FIS. El módulo de análisis de sistema que se ha mencionado anteriormente en este documento emplea un agente químico de mitigación de retardo para mitigar adicionalmente el retardo de glucosa en FIS. El módulo de análisis del sistema que se ha mencionado anteriormente en este documento emplea ultrasonidos para mitigar adicionalmente el retardo de glucosa en FIS. El módulo de análisis del sistema que se ha mencionado anteriormente en este documento emplea calor para mitigar adicionalmente el retardo de glucosa en FIS. El módulo de análisis del sistema que se ha mencionado anteriormente en este documento emplea vacío para mitigar adicionalmente el retardo de glucosa en FIS. El módulo de análisis del sistema que se ha mencionado anteriormente en este documento emplea un potencial eléctrico para mitigar adicionalmente el retardo de glucosa en FIS. El módulo de análisis del sistema que se ha mencionado anteriormente en este documento emplea manipulación mecánica no oscilatoria del cuerpo para mitigar adicionalmente el retardo de glucosa en FIS.

Un sistema para extraer una muestra de fluido corporal y controlar glucosa en la misma, comprendiendo el sistema: un cartucho desechable incluyendo: un módulo de muestreo para extraer una muestra de fluido corporal de un cuerpo; y un módulo de análisis para medir glucosa en la muestra de fluido corporal; y un módulo de controlador local en comunicación electrónica con el cartucho desechable, configurándose el controlador local para recibir los datos de medición del módulo de análisis y almacenar los datos, en el que al menos uno de los módulos de análisis y el módulo de controlador local emplea un algoritmo de calibración que depende de la concentración de glucosa medida de sangre capilar y los datos de medición del módulo de análisis. En el sistema que se ha mencionado anteriormente en este párrafo, la muestra de fluido corporal es una muestra de FIS y los datos de medición del módulo de análisis se obtienen con mitigación de retardo de glucosa en FIS. El módulo de muestreo del sistema que se ha mencionado anteriormente en este párrafo incluye al menos un anillo de presión. El módulo de muestreo del sistema que se ha mencionado anteriormente en este párrafo se configura de tal forma que el anillo de presión es capaz de aplicar la presión de un modo oscilante por lo que se mitiga un retardo de glucosa en FIS. El módulo de muestreo del sistema que se ha mencionado anteriormente en este párrafo incluye un elemento de penetración, al menos un anillo de presión

y el anillo de presión es capaz de aplicar la presión de un modo oscilante por lo que se mitiga un retardo de glucosa en FIS.

5 Un sistema para controlar un analito en un fluido corporal de un usuario, comprendiendo el sistema: un cartucho
desechable que incluye: un módulo de análisis para medir un analito en la muestra de fluido corporal; y un módulo de
controlador local en comunicación electrónica con el cartucho desechable, configurándose el controlador local para
recibir los datos de medición desde el módulo de análisis y almacenar los datos, en el que al menos uno del módulo
de análisis y el módulo de controlador local emplea un algoritmo de calibración que depende de una concentración de
10 glucosa medida de sangre capilar y datos de medición del módulo de análisis. En el sistema que se han mencionado
anteriormente, la muestra de fluido corporal es una muestra de FIS y los datos de medición del módulo de análisis
se obtienen con mitigación de retardo de glucosa en FIS. El módulo de muestreo del sistema que se ha mencionado
anteriormente en este párrafo incluye al menos un anillo de presión. El módulo de muestreo del sistema que se ha
mencionado anteriormente en este párrafo se configura de tal forma que el anillo de presión es capaz de aplicar la
15 presión de un modo oscilante por lo que se mitiga un retardo de glucosa en FIS. El módulo de muestreo del sistema
que se ha mencionado anteriormente en este párrafo incluye elemento de penetración, al menos un anillo de presión y
el anillo de presión es capaz de aplicar la presión de un modo oscilante por lo que se mitiga un retardo de glucosa en
FIS.

20 Un sistema para extraer una muestra de fluido corporal y controlar un analito en la misma, comprendiendo el
sistema: un cartucho desechable incluyendo: un módulo de muestreo para extraer una muestra de fluido corporal de
un cuerpo; y un módulo de análisis para medir un analito en la muestra de fluido corporal; y un módulo de controlador
local en comunicación electrónica con el cartucho desechable, configurándose el controlador local para recibir los
datos de medición del módulo de análisis y almacenar los datos, en el que el módulo de muestreo emplea una técnica de
extracción de muestra basada en microdiálisis. El módulo de muestreo del sistema que se ha mencionado anteriormente
25 en este párrafo está configurado para extraer una muestra de fluido intersticial (FIS) y para medir glucosa en la muestra
de FIS y en el que el módulo de muestreo incluye adicionalmente medios para mitigar el retardo de glucosa en FIS.
El medio para mitigar el retardo de glucosa en FIS del sistema que se ha mencionado anteriormente en este párrafo
emplea un agente químico de mitigación de retardo. El medio para mitigar el retardo de glucosa en FIS del sistema
que se ha mencionado anteriormente en este párrafo emplea ultrasonidos para mitigar el retardo de glucosa en FIS.
30 El medio para mitigar el retardo de glucosa en FIS del sistema que se ha mencionado anteriormente en este párrafo
emplea calor para mitigar el retardo de glucosa en FIS. El medio para mitigar el retardo de glucosa en FIS del sistema
que se ha mencionado anteriormente en este párrafo emplea vacío para mitigar el retardo de glucosa en FIS. El medio
para mitigar el retardo de glucosa en FIS del sistema que se ha mencionado anteriormente en este párrafo emplea un
potencial eléctrico para mitigar el retardo de glucosa en FIS. El medio para mitigar el retardo de glucosa en FIS del
35 sistema que se ha mencionado anteriormente en este párrafo emplea manipulación mecánica del cuerpo para mitigar
el retardo de glucosa en FIS. El medio para mitigar el retardo de glucosa en FIS del sistema que se ha mencionado
anteriormente en este párrafo emplea una combinación de al menos dos de un agente químico de mitigación del
retardo, ultrasonidos, calor, vacío, un potencial eléctrico y manipulación mecánica del cuerpo para mitigar el retardo
de glucosa en FIS.

40 Un sistema para extraer una muestra de fluido corporal y controlar un analito en la misma, comprendiendo el sis-
tema: un cartucho desechable incluyendo: un módulo de muestreo para extraer una muestra de fluido corporal de un
cuerpo; y un módulo de análisis para medir un analito en la muestra de fluido corporal; y un módulo de controlador
local en comunicación electrónica con el cartucho desechable, configurándose el controlador local para recibir los
45 datos de medición del módulo de análisis y almacenar los datos, en el que el módulo de muestreo emplea una técnica
de extracción de muestra basada en ultrafiltración. El módulo de muestreo del sistema que se ha mencionado ante-
riormente en este párrafo está configurado para extraer una muestra de fluido intersticial (FIS) y para medir glucosa
en la muestra de FIS y en el que el módulo de muestreo incluye adicionalmente medios para mitigar el retardo de
glucosa en FIS. El medio para mitigar el retardo de glucosa en FIS del sistema que se ha mencionado anteriormente
50 en este párrafo emplea un agente químico de mitigación de retardo de glucosa en FIS. El medio para mitigar el retardo
de glucosa en FIS del sistema que se ha mencionado anteriormente en este párrafo emplea ultrasonidos para mitigar
el retardo de glucosa en FIS. El medio para mitigar el retardo de glucosa en FIS del sistema que se ha mencionado
anteriormente en este párrafo emplea calor para mitigar el retardo de glucosa en FIS. El medio para mitigar el retardo
de glucosa en FIS del sistema que se ha mencionado anteriormente en este párrafo emplea vacío para mitigar el retardo
55 de glucosa en FIS. El medio para mitigar el retardo de glucosa en FIS del sistema que se ha mencionado anteriormente
en este párrafo emplea un potencial eléctrico para mitigar el retardo de glucosa en FIS. El medio para mitigar el retardo
de glucosa en FIS del sistema que se ha mencionado anteriormente en este párrafo emplea manipulación mecánica
del cuerpo para mitigar el retardo de glucosa en FIS. El medio para mitigar el retardo de glucosa en FIS del sistema
que se ha mencionado anteriormente en este párrafo emplea una combinación de al menos dos de un agente químico
60 de mitigación del retardo, ultrasonidos, calor, vacío, un potencial eléctrico y manipulación mecánica del cuerpo para
mitigar el retardo de glucosa en FIS.

Un sistema para extraer una muestra de fluido corporal y controlar un analito en la misma, comprendiendo el
sistema: un cartucho desechable incluyendo: un módulo de muestreo para extraer una muestra de fluido corporal de
un cuerpo; y un módulo de análisis para medir un analito en la muestra de fluido corporal; y un módulo de controlador
local en comunicación electrónica con el cartucho desechable, configurándose el controlador local para recibir los
datos de medición del módulo de análisis y almacenar los datos, en el que el módulo de muestreo emplea una técnica
de extracción de muestra basada en láser. El módulo de muestreo del sistema que se ha mencionado anteriormente en

ES 2 295 926 T3

emplea un agente químico de mitigación de retardo. El medio para mitigar el retardo de glucosa en FIS del sistema que se ha mencionado anteriormente en este párrafo emplea ultrasonidos para mitigar el retardo de glucosa en FIS. El medio para mitigar el retardo de glucosa en FIS del sistema que se ha mencionado anteriormente en este párrafo emplea calor para mitigar el retardo de glucosa en FIS. El medio para mitigar el retardo de glucosa en FIS del sistema que se ha mencionado anteriormente en este párrafo emplea vacío para mitigar el retardo de glucosa en FIS. El medio para mitigar el retardo de glucosa en FIS del sistema que se ha mencionado anteriormente en este párrafo emplea un potencial eléctrico para mitigar el retardo de glucosa en FIS. El medio para mitigar el retardo de glucosa en FIS del sistema que se ha mencionado anteriormente en este párrafo emplea manipulación mecánica del cuerpo para mitigar el retardo de glucosa en FIS. El medio para mitigar el retardo de glucosa en FIS del sistema que se ha mencionado anteriormente en este párrafo emplea una combinación de al menos dos de un agente químico de mitigación del retardo, ultrasonidos, calor, vacío, un potencial eléctrico y manipulación mecánica del cuerpo para mitigar el retardo de glucosa en FIS.

Un sistema para controlar un analito en un fluido corporal de un usuario, comprendiendo el sistema: un cartucho desechable que incluye un módulo de análisis para medir un analito en la muestra de fluido corporal; y un módulo de controlador local en comunicación electrónica con el cartucho desechable, configurándose el controlador local para recibir los datos de medición del módulo de análisis y almacenar los datos, en el que el módulo de análisis incluye un sensor de analito configurado para implantarse al menos parcialmente en el usuario. El sensor de analito del sistema que se ha mencionado anteriormente en este párrafo es un sensor de analito de glucosa en FIS y en el que el módulo de análisis incluye adicionalmente medios para mitigar el retardo de glucosa. El medio para mitigar el retardo de glucosa en FIS del sistema que se ha mencionado anteriormente en este párrafo es al menos un anillo de presión adaptado para aplicar presión al usuario mientras que el sensor de analito se implanta al menos parcialmente en el usuario.

Se debe entender que se pueden emplear diversas alternativas de las realizaciones de la invención que se describen en este documento al practicar la invención. Se pretende que las siguientes reivindicaciones definan el alcance de la invención y que los métodos y las estructuras dentro del alcance de estas reivindicaciones y sus equivalentes estén cubiertos por las mismas.

30

35

40

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

5 1. Un sistema (10) para extraer una muestra de fluido intersticial (FIS) y controlar un analito en la misma, comprendiendo el sistema:

un cartucho (12) que incluye:

10 un módulo de muestreo (18) adaptado para extraer una muestra de FIS de un sitio diana (SD) de un cuerpo (B), y

un módulo de análisis (20) adaptado para medir un analito en la muestra de FIS; y

15 un módulo de controlador local 14 en comunicación electrónica con el cartucho (12), configurándose el controlador local para recibir los datos de medición del módulo de análisis (20) y almacenar los datos,

en el que

20 el módulo de muestreo (18) incluye un elemento de penetración y al menos un anillo de presión (28; 904; 954 A-C) adaptado para aplicar presión al cuerpo (B) en la proximidad del sitio diana (SD), y

25 el módulo de muestreo (18) se configura de tal forma que el al menos un anillo de presión (28; 904; 954 A-C) es capaz de aplicar la presión de un modo oscilante por lo que se mitiga un retardo de glucosa en FIS de la muestra de FIS extraída por el módulo de muestreo (18),

caracterizado porque el elemento de penetración (902) se fija con respecto al menos un anillo de presión (904) del módulo de muestreo.

30 2. El sistema de la reivindicación 1, en el que el anillo de presión (28; 904; 954 A-C) está configurado para aplicar presión durante aproximadamente 85 segundos de un ciclo de muestreo de aproximadamente 15 minutos.

3. El sistema de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que el módulo de muestreo (18) incluye adicionalmente un elemento de control de la profundidad de penetración.

35 4. El sistema de la reivindicación 3, en el que el elemento de control de la profundidad de la penetración está integrado con al menos un anillo de presión (28; 904; 954 A-C) del módulo de muestreo (18).

5. El sistema de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que el módulo de muestreo (18) emplea un agente químico de mitigación de retardo para mitigar adicionalmente el retardo de glucosa en FIS.

40 6. El sistema de la reivindicación 5, en el que el agente químico de mitigación de retardo es un agente químico histamina.

7. El sistema de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que el módulo de muestreo (18) emplea:

45 ultrasonidos; calor; vacío; un potencial eléctrico o manipulación mecánica no oscilatoria del cuerpo para mitigar adicionalmente el retardo de glucosa en FIS.

8. El sistema de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que el cartucho (12) es desechable.

50

55

60

65

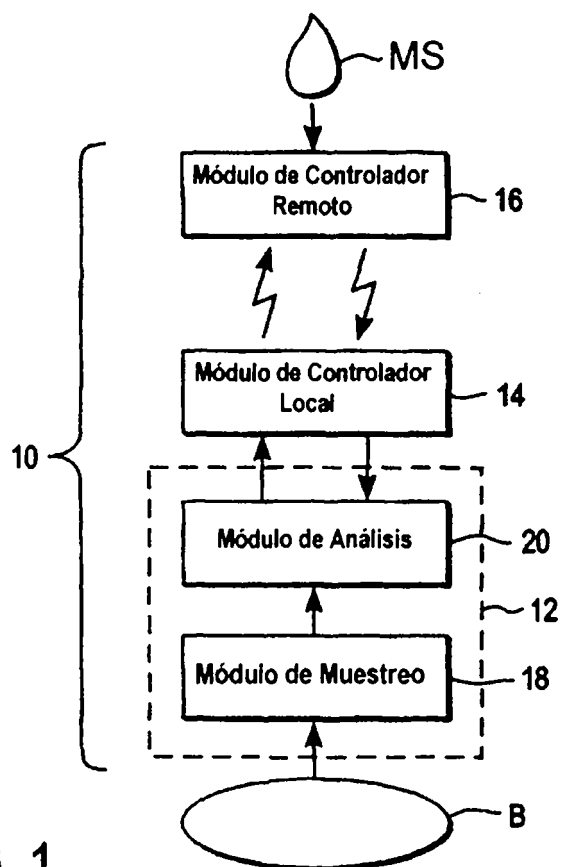


FIG. 1

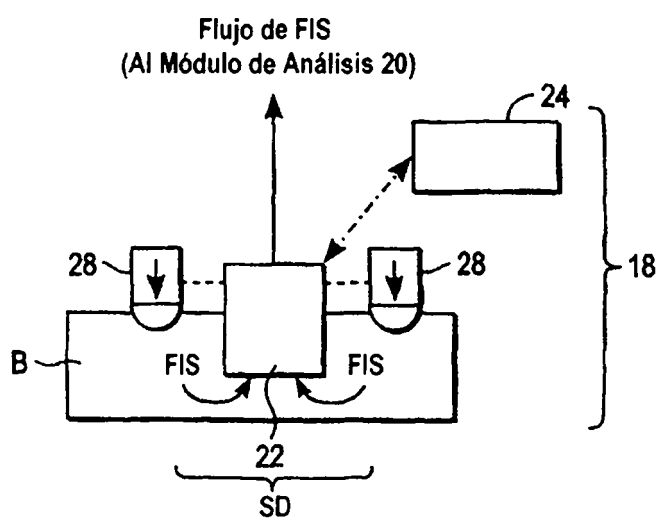


FIG. 2

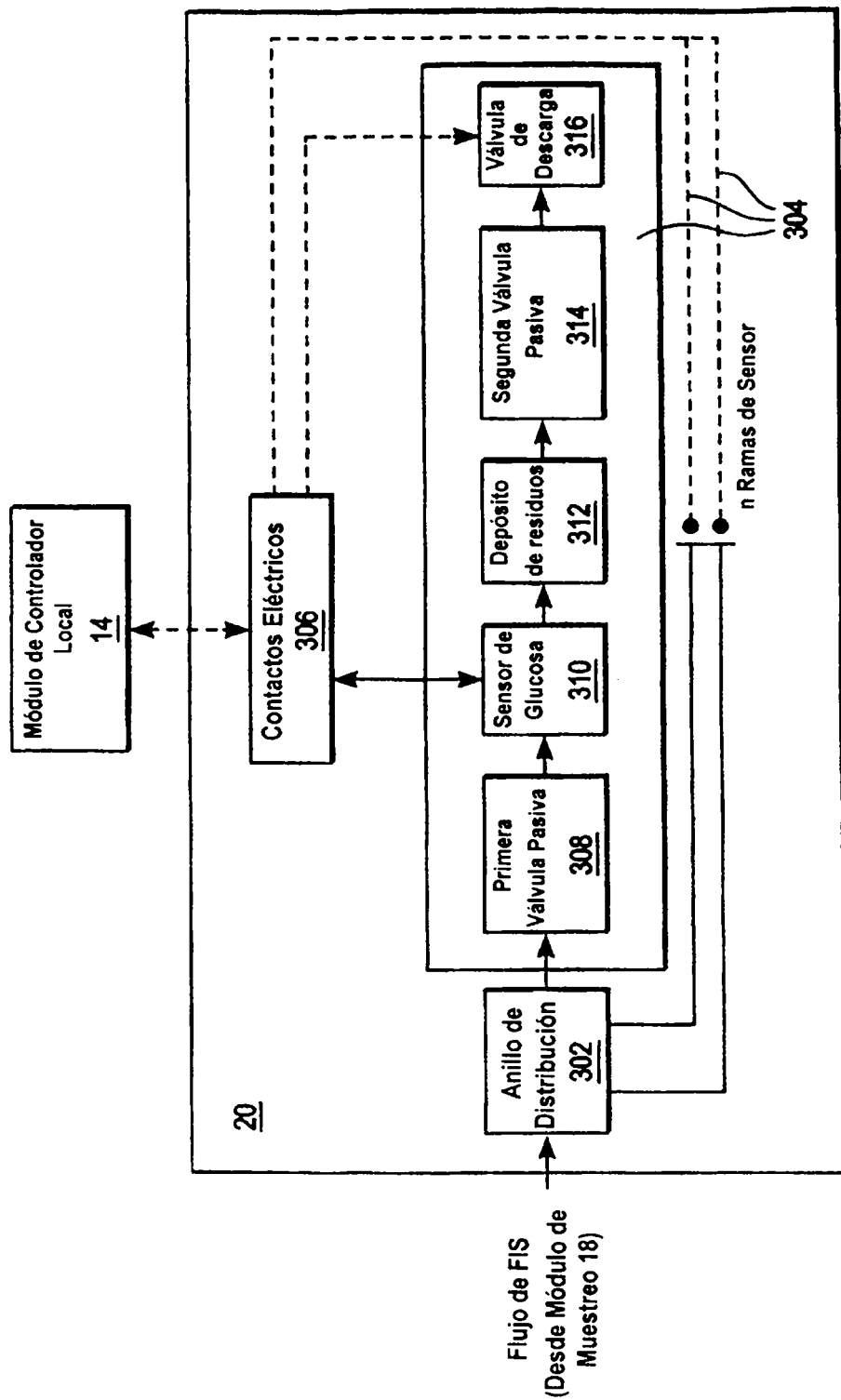


FIG. 3

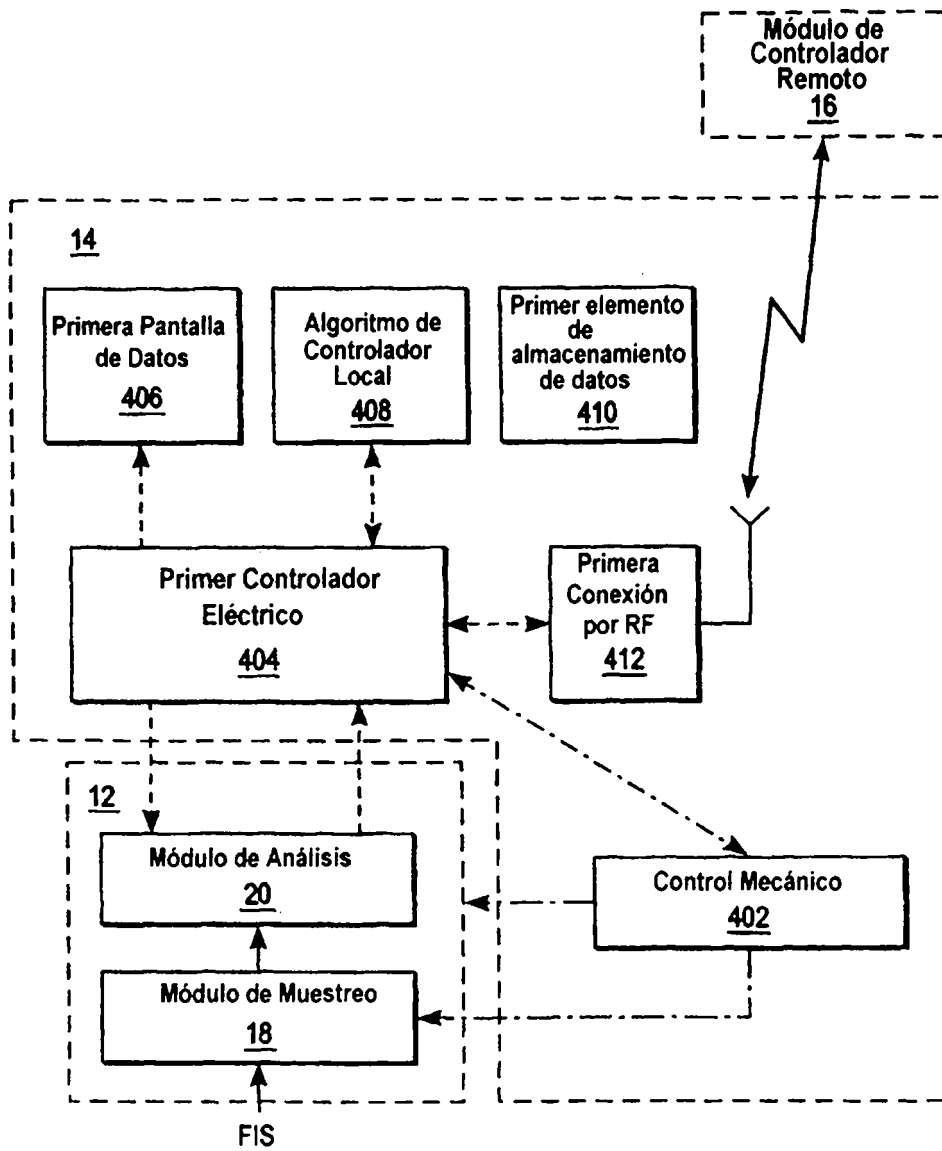


FIG. 4

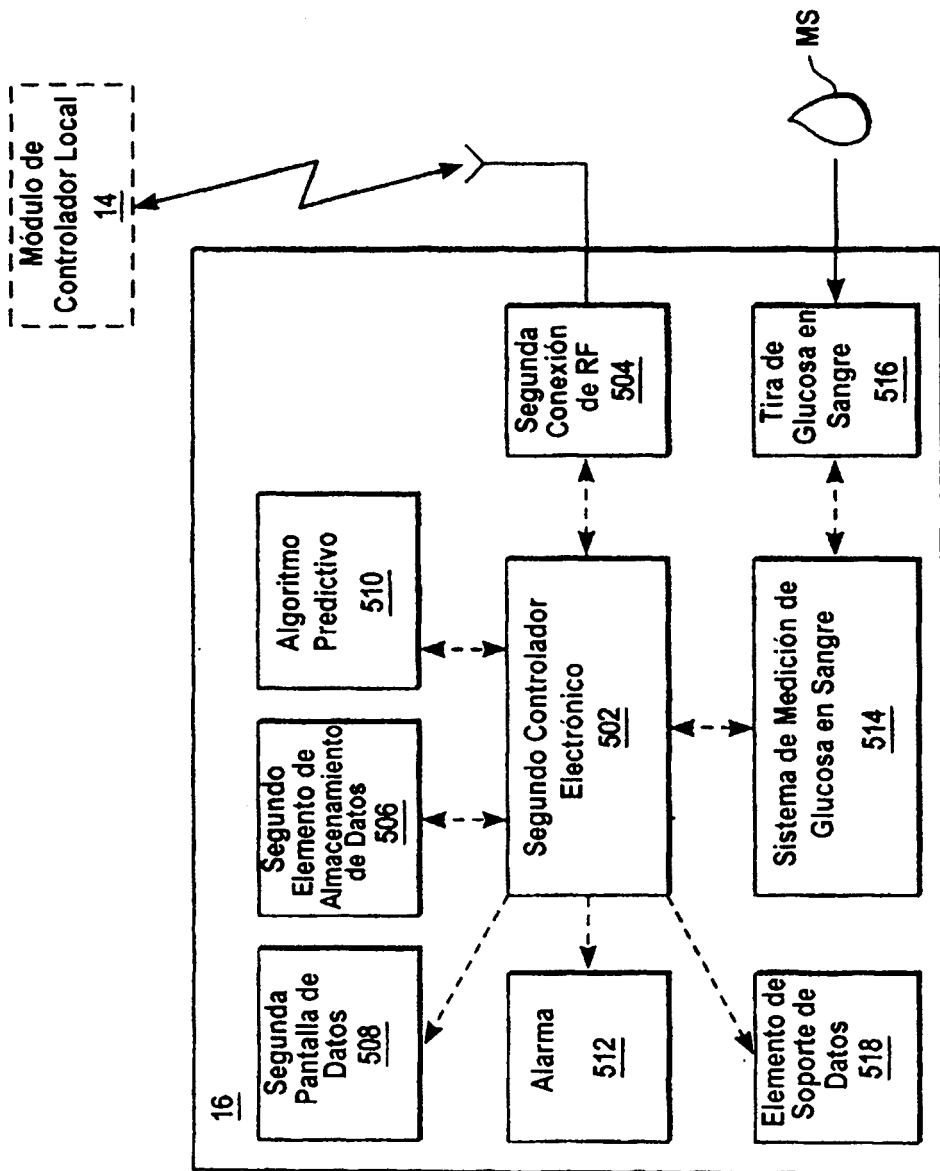
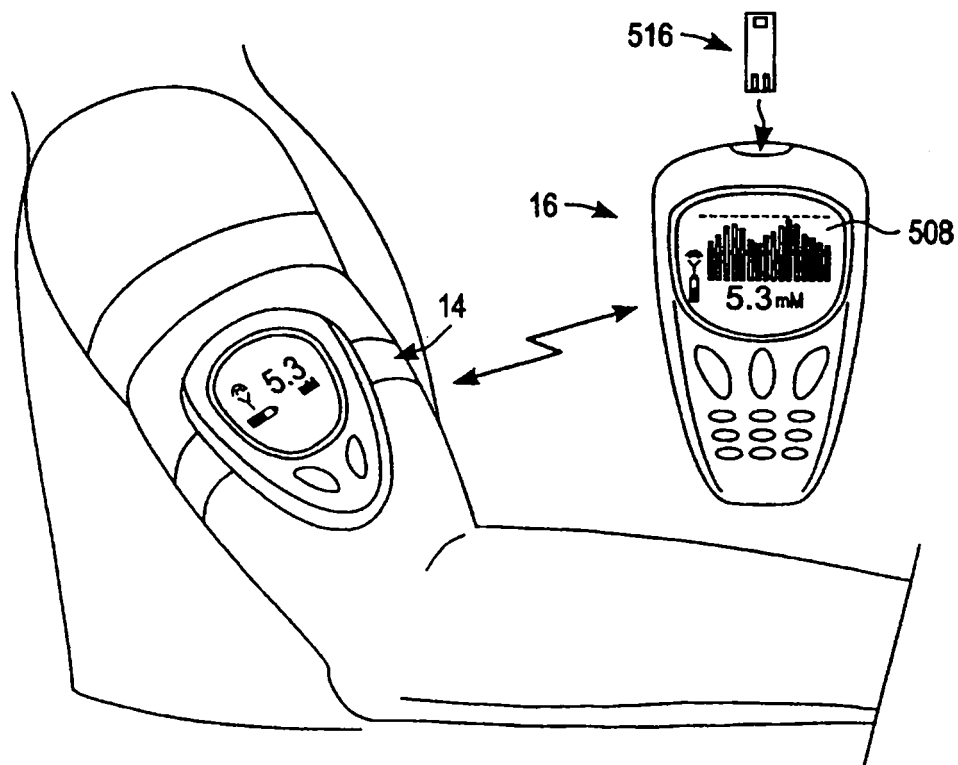
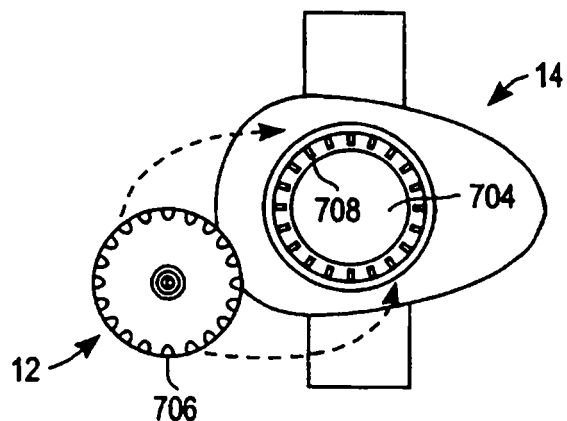
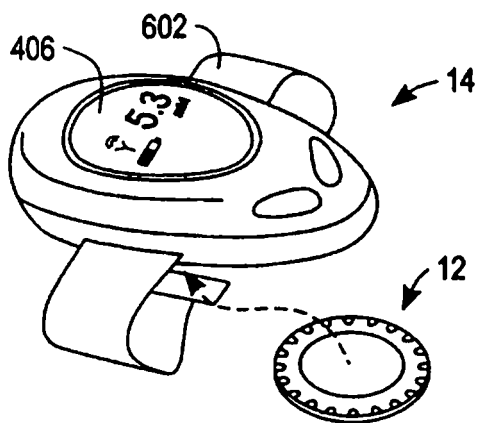


FIG. 5



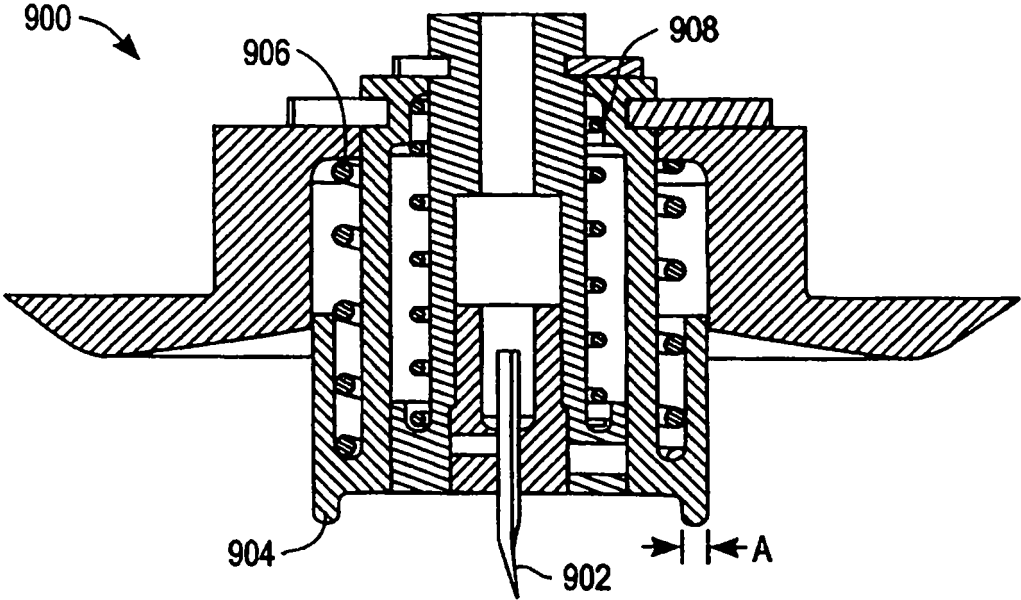


FIG. 9

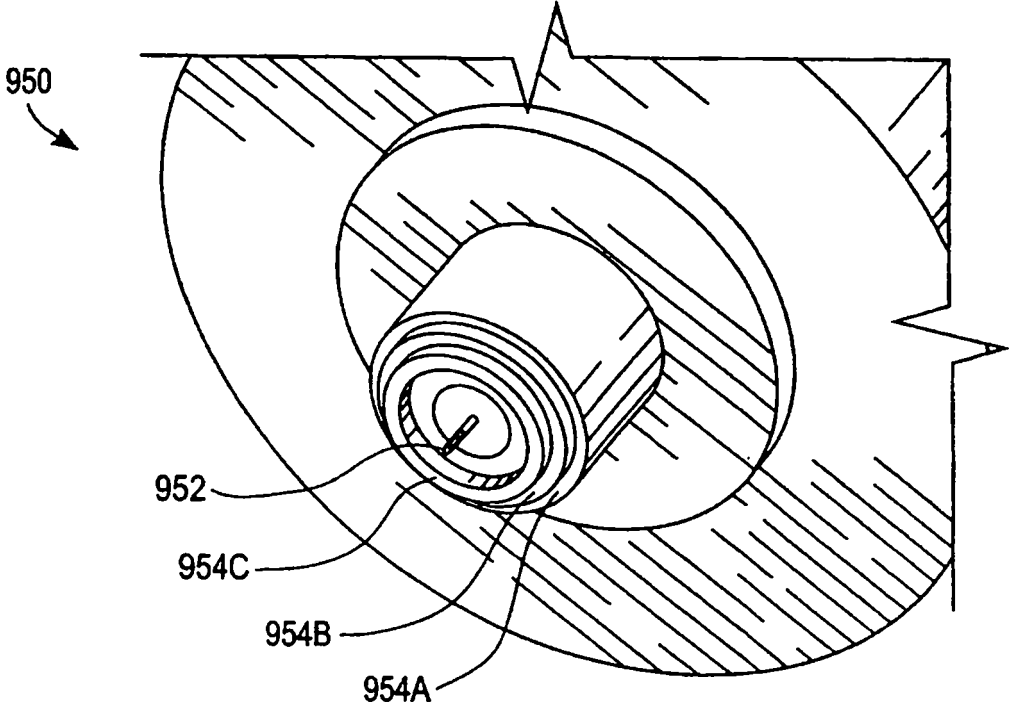


FIG. 10

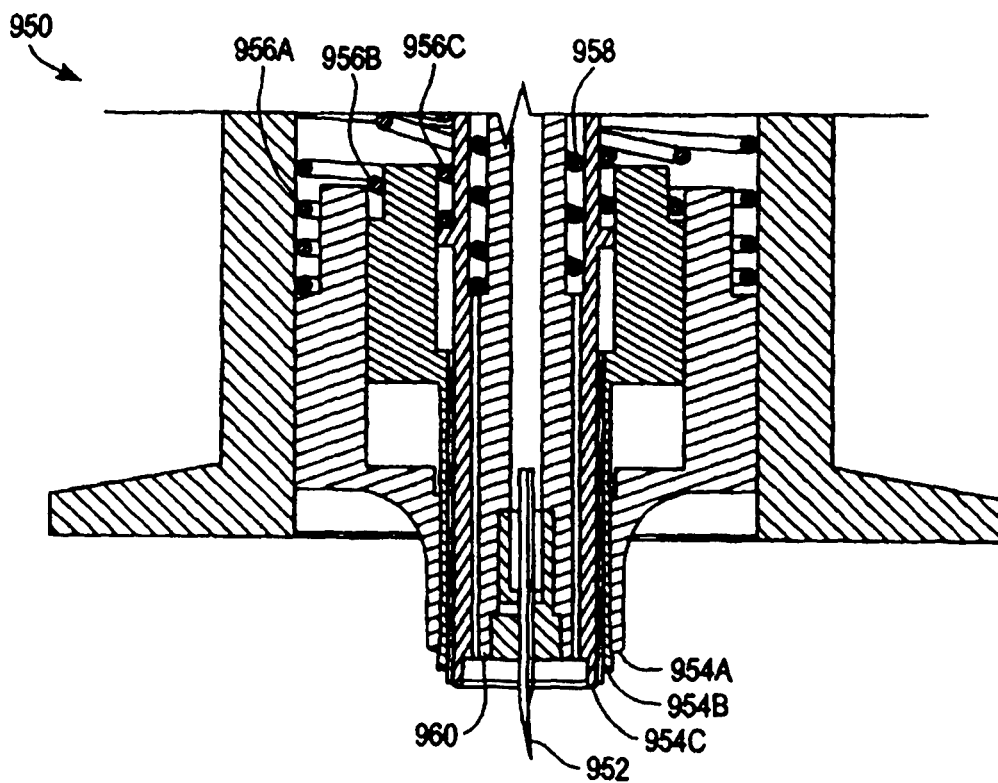


FIG. 11

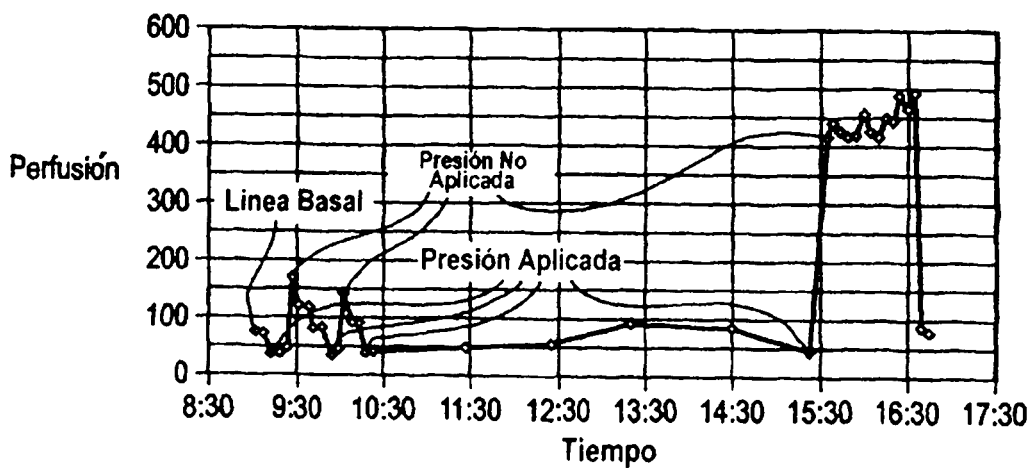


FIG. 12

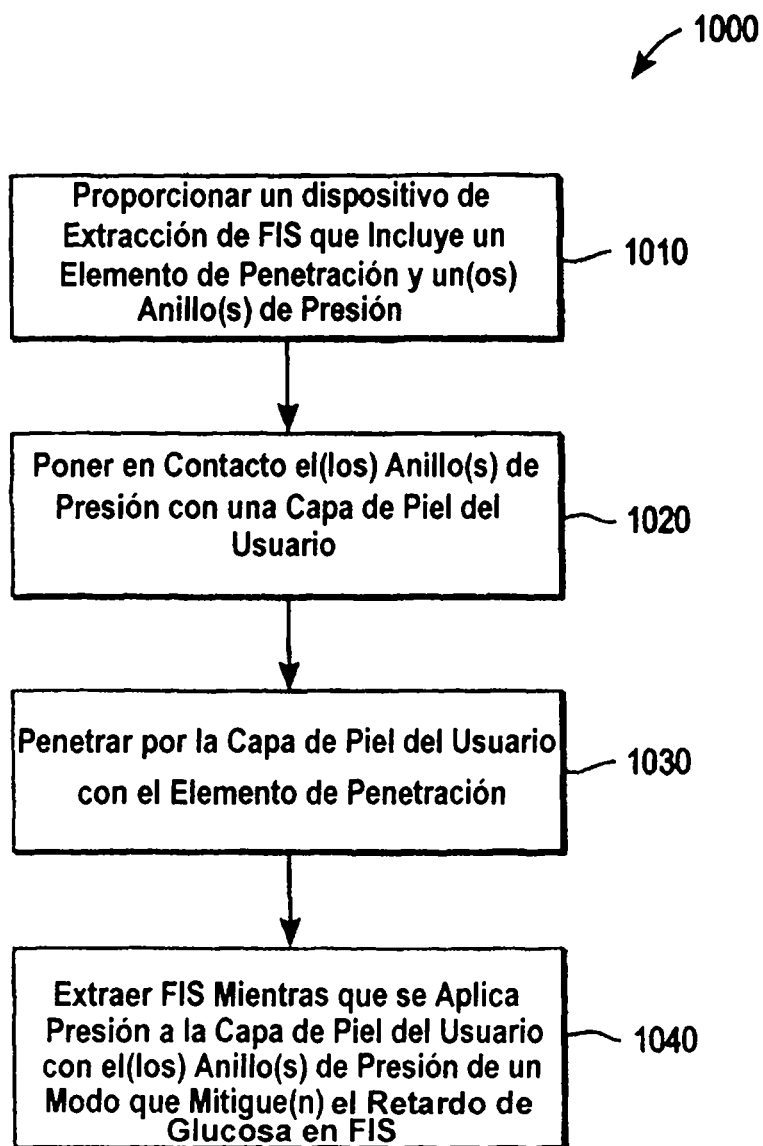


FIG. 13

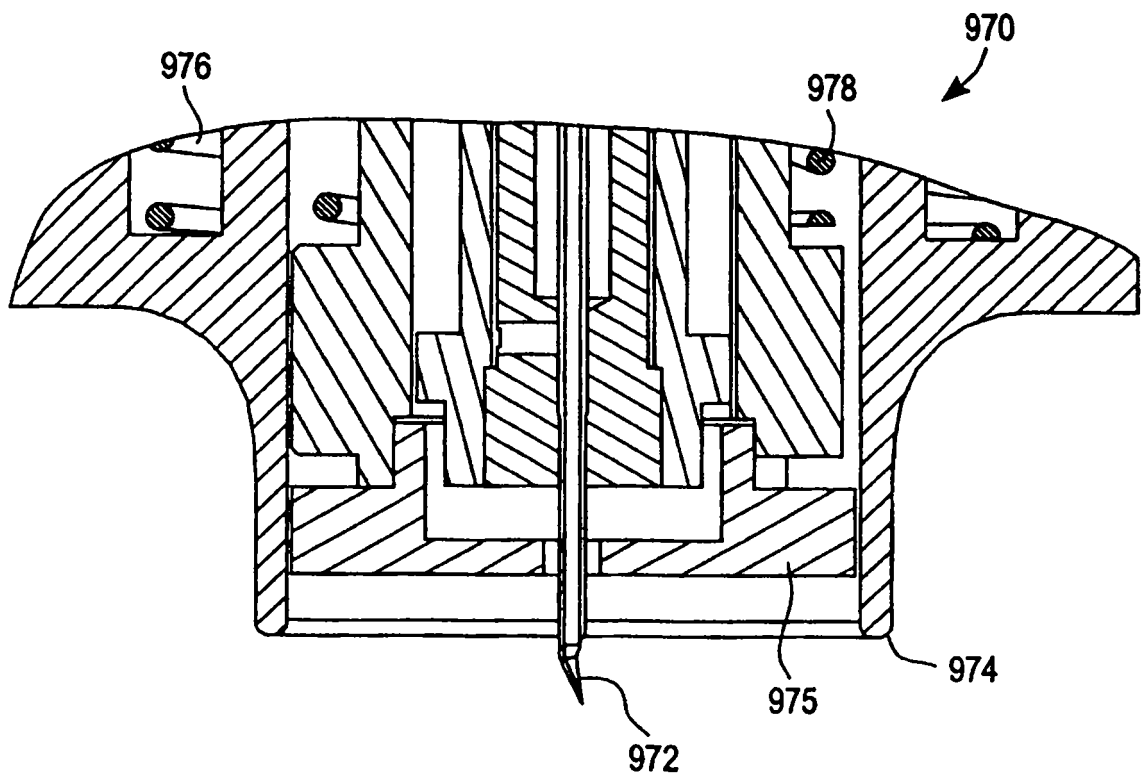


FIG. 14

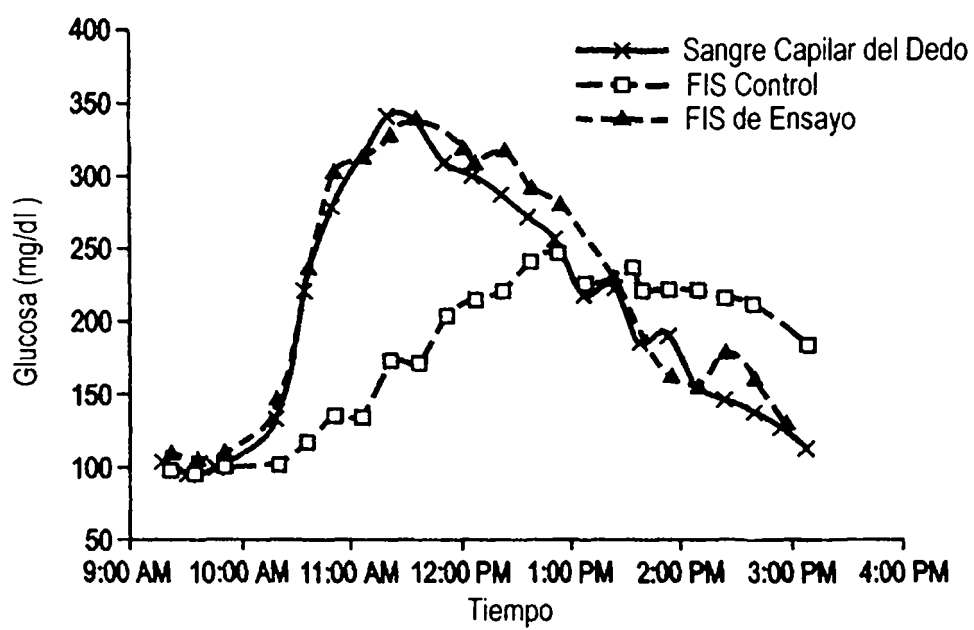


FIG. 15

Glucosa en FIS Control vs. Glucosa en Sangre de Dedo

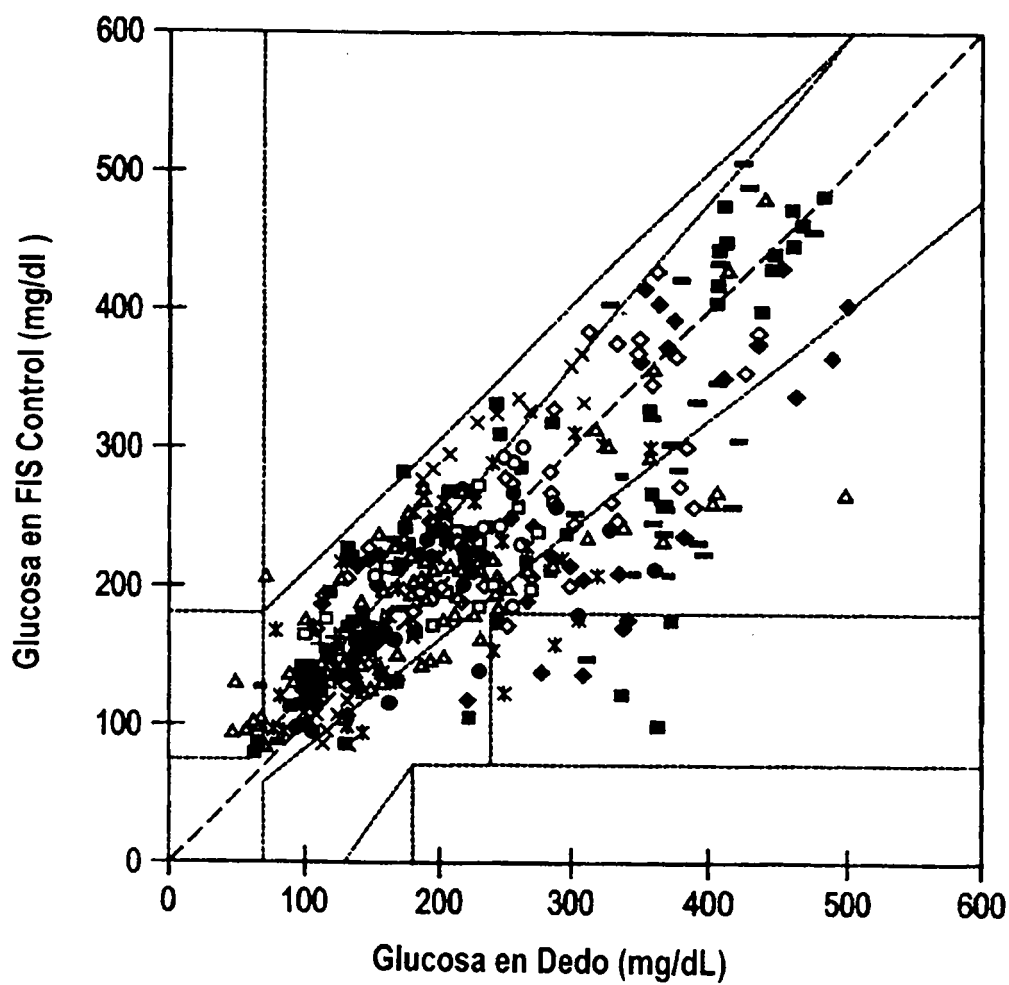


FIG. 16A

Glucosa en FIS de Ensayo vs. Glucosa en Sangre de Dedo

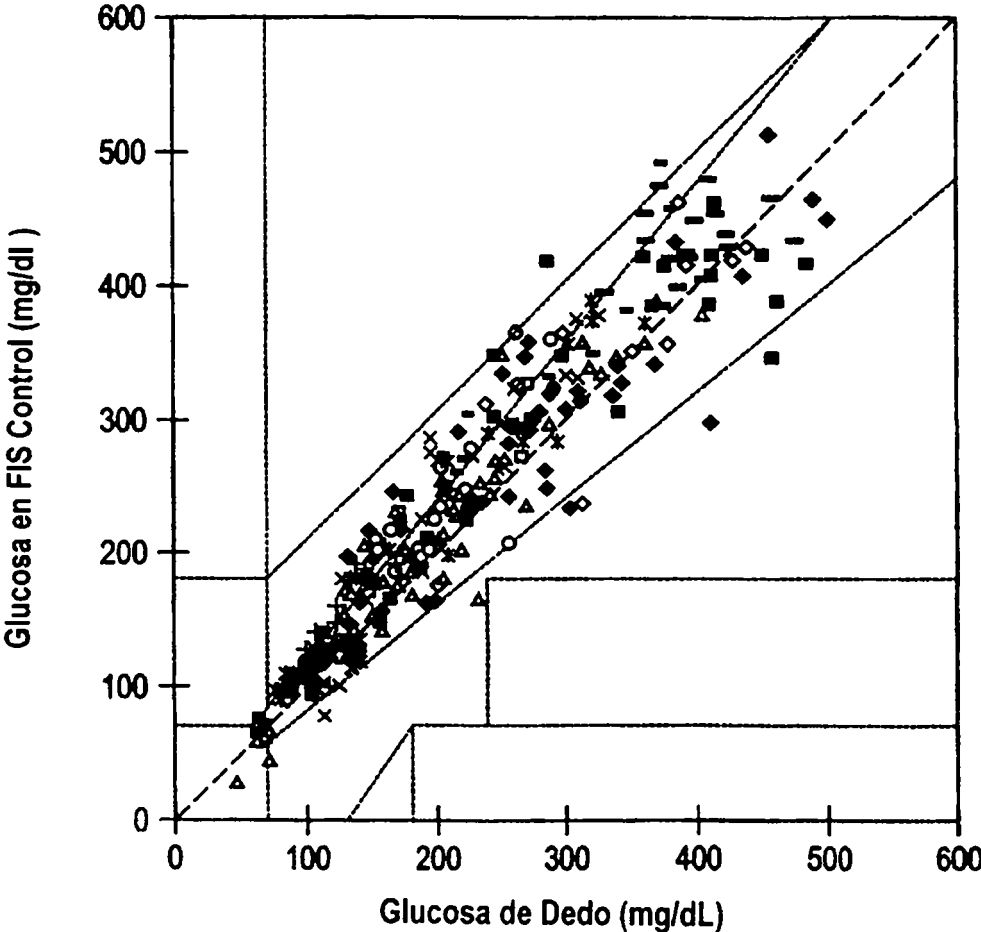


FIG. 16B

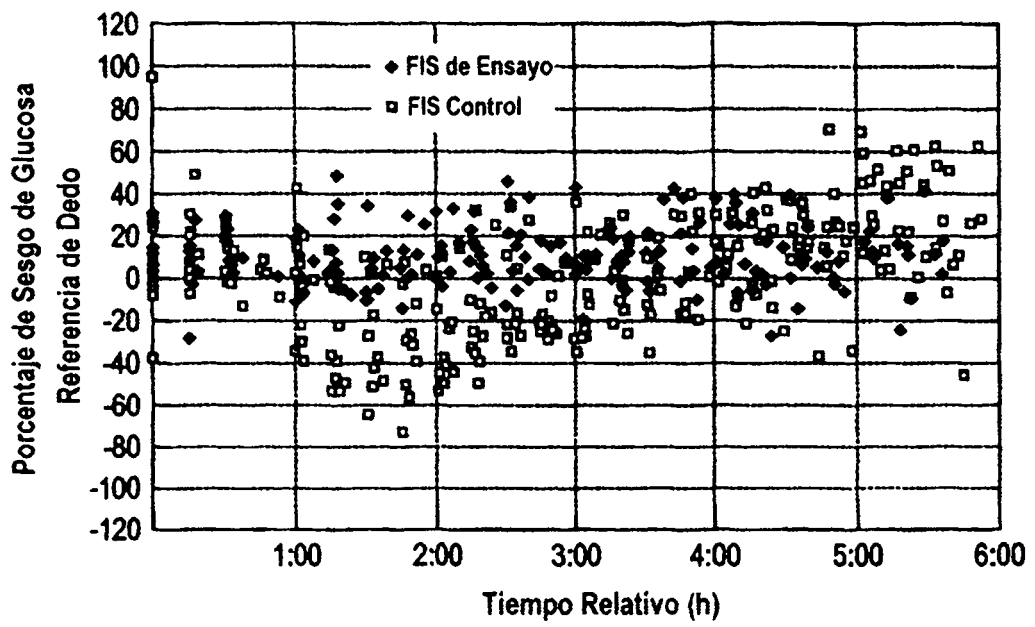


FIG. 17

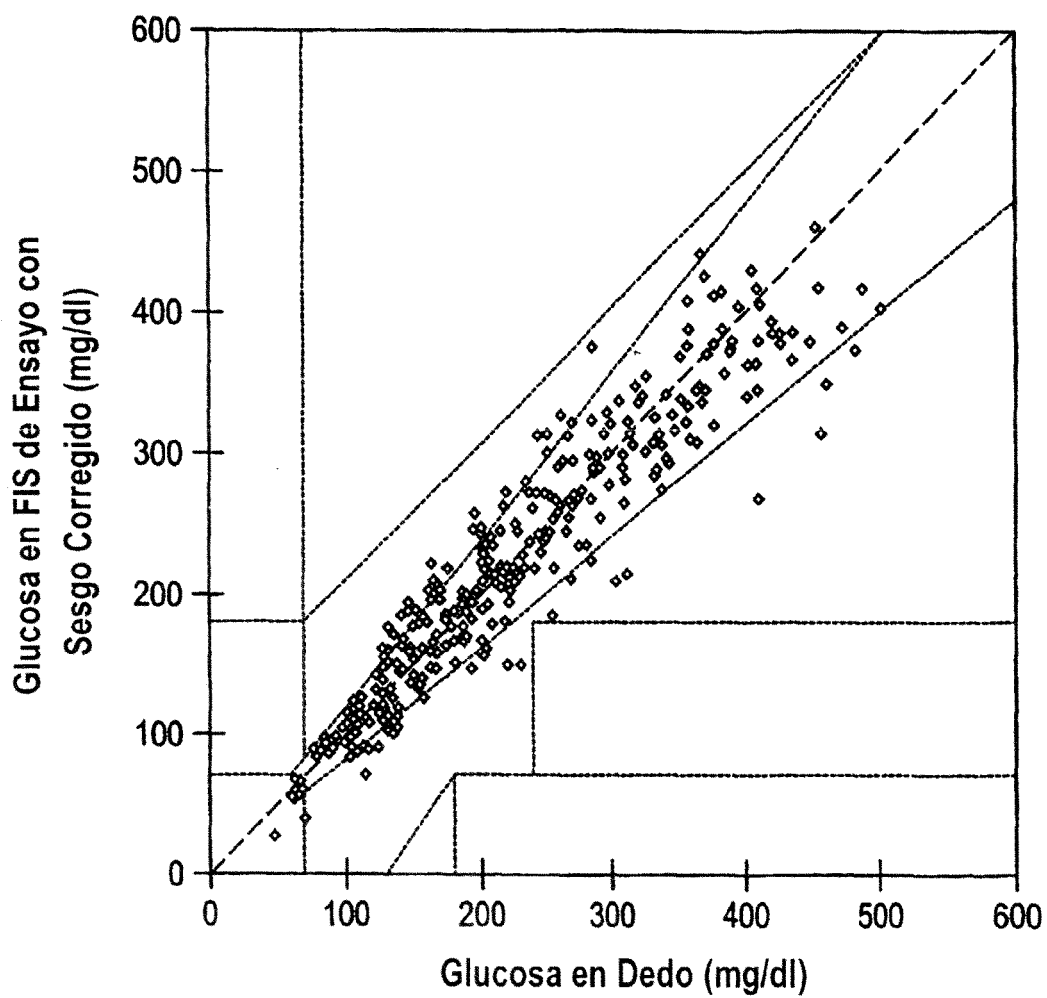


FIG. 18

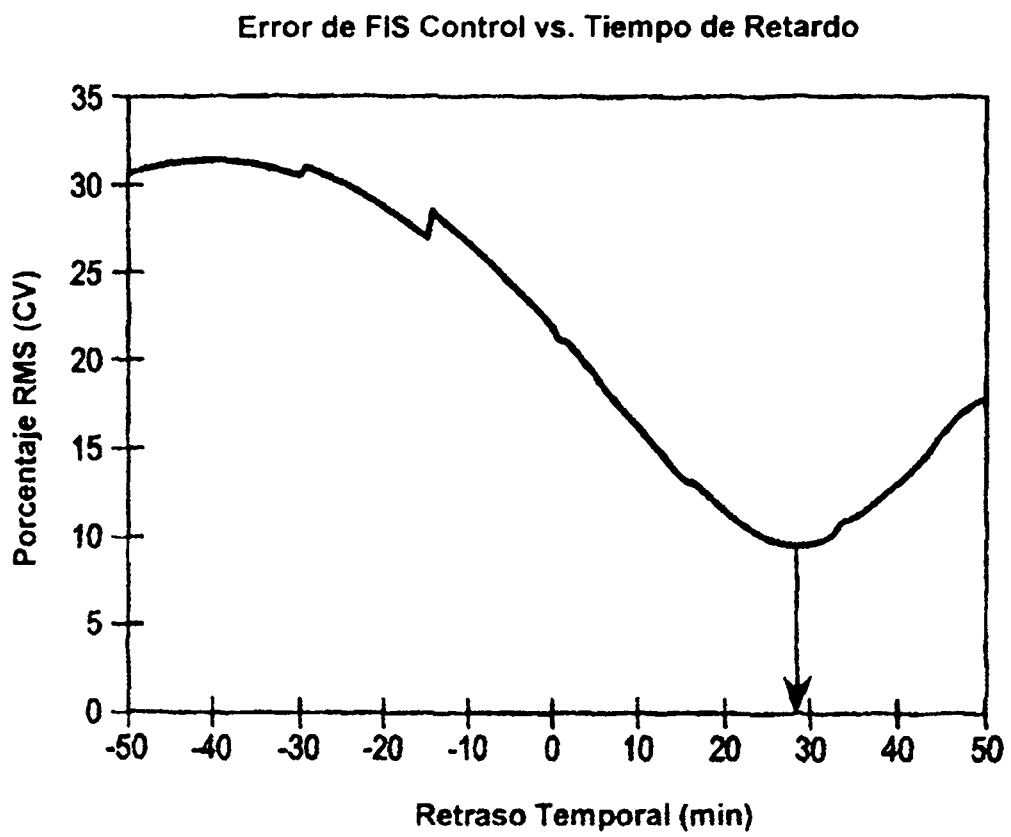


FIG. 19A

Error de FIS de Ensayo vs. Tiempo de Retardo

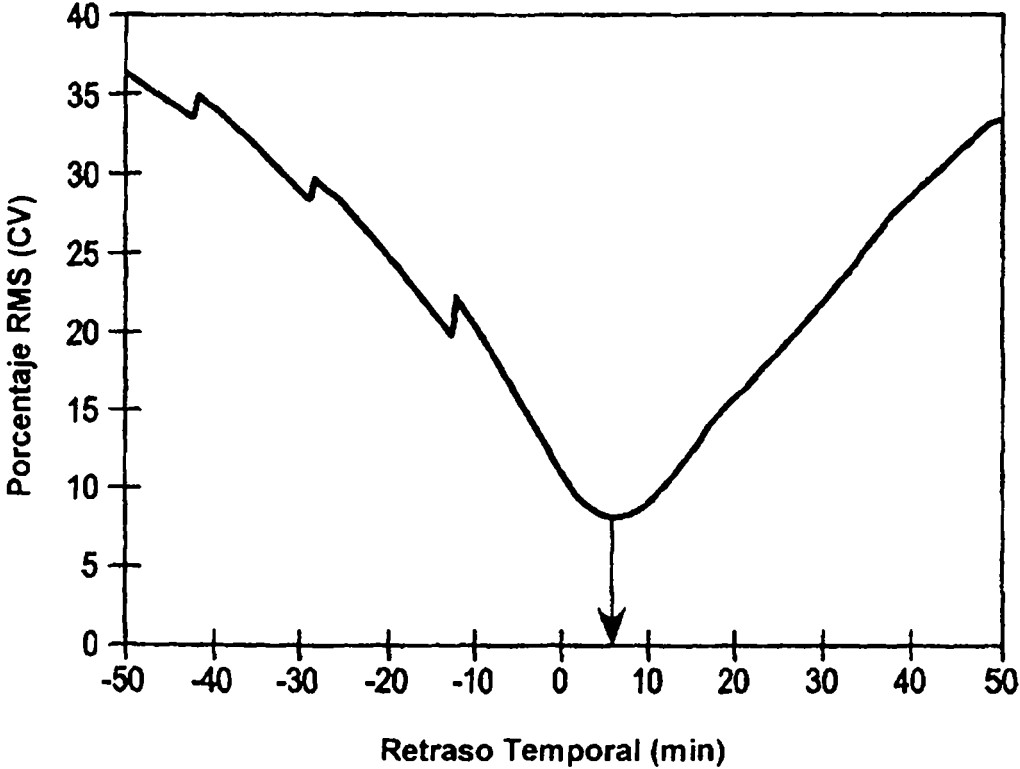


FIG. 19B