

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 958 783**

51 Int. Cl.:

A61B 5/145 (2006.01)

A61B 5/1495 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.08.2018** **PCT/IB2018/056223**

87 Fecha y número de publicación internacional: **21.02.2019** **WO19035073**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.08.2018** **E 18769490 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.07.2023** **EP 3668400**

54 Título: **Procedimiento de calibración individualizada de sensores de analitos**

30 Prioridad:

18.08.2017 US 201762547635 P

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

14.02.2024

73 Titular/es:

ABBOTT DIABETES CARE INC. (100.0%)

**1420 Harbor Bay Parkway
Alameda, California 94502, US**

72 Inventor/es:

**SCOTT, STEVEN;
BENNEL, CHRISTOPHER J.;
BHOGAL, CLAIRE;
CRANFIELD, KATIE A.;
TAUB, MARC B.;
WINTER, BREE M.;
REYNOLDS, OWEN D.;
BABKA, JEAN-PIERRE;
PATEL, DHARMENDRA S.;
THOMAS, CHRISTOPHER A.;
HOSS, UDO;
YAHNKE, MARK S. y
KAHN, TAHIR S.**

74 Agente/Representante:

PONTI & PARTNERS, S.L.P.

ES 2 958 783 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

Procedimiento de calibración individualizada de sensores de analitos

5 CAMPO

[0001] La materia objeto descrita en este documento se refiere generalmente a procedimientos para determinar información de calibración específica para dispositivos médicos individuales, tales como sensores fisiológicos

10 ANTECEDENTES

[0002] Existe un mercado vasto y creciente para monitorizar la salud y el estado de los seres humanos y otros animales vivos. La información que describe la condición física o fisiológica del ser humano se puede utilizar de innumerables maneras para apoyar y mejorar la calidad de vida y diagnosticar y tratar afecciones humanas indeseables.

[0003] Un dispositivo común utilizado para recopilar dicha información es un sensor fisiológico tal como un sensor bioquímico, o un dispositivo capaz de detectar un atributo químico de una entidad biológica. Los sensores bioquímicos se presentan en muchas formas y se pueden usar para detectar atributos en fluidos, tejidos o gases que forman parte de o son producidos por una entidad biológica, tal como un ser humano. Estos sensores bioquímicos se pueden usar en o dentro del propio cuerpo, o se pueden usar en sustancias biológicas que ya se han eliminado del cuerpo.

[0004] El rendimiento de un sensor bioquímico se puede caracterizar de varias formas, y una característica de particular importancia puede ser la precisión de un sensor bioquímico, o el grado en que el sensor bioquímico mide correctamente la concentración o el contenido del producto químico que se mide. La precisión del sensor bioquímico, o el grado en que el valor medido es exacto o refinado, también puede ser importante.

[0005] Aunque los sensores bioquímicos a menudo tienen un diseño complejo y bien estudiado, aún pueden estar sujetos a un grado de variación de rendimiento. Esto puede deberse a una serie de factores, que incluyen variaciones en el proceso de fabricación y variaciones en los materiales constituyentes utilizados para fabricar los sensores. Estas variaciones pueden hacer que los sensores del mismo diseño y proceso de fabricación tengan diferencias medibles en su rendimiento. Por estas y otras razones, existe la necesidad de mejorar el rendimiento de los sensores bioquímicos fabricados. El documento WO 2017/117416 describe procedimientos de calibración en fábrica de sensores.

RESUMEN

[0006] La invención se expone en el conjunto de reivindicaciones adjunto. Los aspectos y/o realizaciones y/o ejemplos descritos en la siguiente descripción pero que no están cubiertos por las reivindicaciones adjuntas se consideran que no forman parte de la presente invención y se describen únicamente a modo de ejemplo. En el presente documento se proporcionan varias modalidades de ejemplo que se pueden utilizar para mejorar el rendimiento de dispositivos médicos tales como sensores bioquímicos, así como los dispositivos y sistemas que utilizan estos sensores. Estas realizaciones de ejemplo se refieren a técnicas mejoradas para evaluar y predecir el rendimiento de los sensores bioquímicos cuando son utilizados por pacientes, profesionales de la salud (HCP) u otros usuarios. Muchas de estas realizaciones de ejemplo pertenecen a la determinación de información de calibración basada en parámetros medidos, registrados u obtenidos de otro modo durante el procedimiento de fabricación.

[0007] Estos parámetros son individualizados o específicos de un sensor discreto, y la información de calibración determinada a partir de ellos también puede ser individualizada o específica de ese sensor discreto.

[0008] En muchas realizaciones de ejemplo, la información de calibración se determina también haciendo referencia a pruebas reales de la capacidad o características de detección de ciertos sensores. Los datos resultantes de esas pruebas pueden usarse con uno o más parámetros obtenidos durante el procedimiento de fabricación para determinar, estimar, extrapolar o predecir de cualquier otra forma el rendimiento del sensor una vez distribuido al usuario. Las pruebas, por ejemplo, pruebas in vitro, utilizadas para evaluar las características de detección son a menudo destructivas, contaminantes o de otra naturaleza, lo que hace que el sensor probado no sea adecuado para su distribución al usuario. En varias realizaciones, las pruebas se llevan a cabo en uno o más sensores y los resultados obtenidos de los mismos se utilizan con el parámetro de fabricación de un sensor diferente no probado para predecir el rendimiento de ese sensor no probado. De esta manera, se puede predecir el rendimiento de un sensor en particular sin someter al sensor a una prueba in vitro.

[0009] La información que representa el rendimiento previsto del sensor se puede incorporar como información de calibración, y esta información de calibración se puede poner a disposición de cualquier dispositivo que busque

utilizar la señal de detección o los datos producidos por el sensor bioquímico para determinar el resultado final de la medición, por ejemplo, la concentración o el contenido de la sustancia que se detecta. Si bien son aplicables a escalas más pequeñas, las realizaciones descritas en este documento son particularmente útiles cuando se aplican a procedimientos de fabricación de gran volumen. Por ejemplo, las realizaciones descritas en el presente documento se pueden aplicar a grupos o lotes de sensores que se fabrican juntos. Por ejemplo, en determinadas realizaciones, un subconjunto de uno o más sensores de ese grupo o lote se somete a pruebas in vitro, y los datos de prueba resultantes se utilizan con uno o más parámetros de fabricación obtenidos de un subconjunto diferente de sensores del mismo grupo o lote para predecir el rendimiento de ese subconjunto diferente de sensores cuando se distribuye a los usuarios.

10 BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

[0010]

- La Fig. 1 es un diagrama de bloques que representa una realización de ejemplo de un sistema de supervisión de analito in vivo.
- 15 La Fig. 2 es un diagrama de bloques que representa una realización de ejemplo de un conjunto de procesamiento de datos.
- La Fig. 3 es un diagrama de bloques que representa una realización de ejemplo de un dispositivo de visualización.
- La Fig. 4 es un diagrama de bloques que representa una realización de ejemplo de un sensor de analitos.
- La Fig. 5A es una vista en perspectiva que representa una realización de ejemplo de un sensor de analitos que penetra a través de la piel.
- 20 La Fig. 5B muestra una vista transversal de una porción del sensor de analitos de la Fig. 5A.
- Las figuras 6-9 son vistas en sección transversal que representan realizaciones de ejemplo de sensores de analitos.
- La Fig. 10A es una vista en sección transversal que representa una realización de ejemplo de un sensor de analitos.
- 25 Las figuras 10B-10C son vistas en sección transversal que representan realizaciones de ejemplo de sensores de analitos como se ve desde la línea A-A de la Fig. 10A.
- La Fig. 11 es una vista conceptual que representa una realización de ejemplo de un sistema de monitorización de analitos.
- La Fig. 12 es un diagrama de bloques que representa una realización de ejemplo de la electrónica en el cuerpo.
- 30 La Fig. 13 es un diagrama de bloques que representa una realización de ejemplo de un dispositivo de visualización.
- La Fig. 14 es un diagrama de flujo que representa una realización de ejemplo de intercambio de información dentro de un sistema de monitorización de analitos.
- Las figuras 15A, 15B y 16 son vistas de arriba hacia abajo que representan realizaciones de ejemplo de sensores de analitos in vitro.
- 35 La Fig. 17 es una vista en despiece que representa una realización de ejemplo de un sensor de analitos in vitro.
- La Fig. 18A es una vista en perspectiva que representa una realización de ejemplo de un medidor de analitos in vitro.
- La Fig. 18B es una vista frontal que representa una realización de ejemplo de un medidor de analitos in vitro.
- La figura 19A es un gráfico que representa un ejemplo de una sensibilidad in vitro de un sensor de analitos.
- 40 La Fig. 19B es un gráfico que representa ejemplos de diferentes sensibilidades para sensores de analitos.
- Las figuras 20A-20C son diagramas de flujo que representan realizaciones de ejemplo de procedimientos para calibrar un dispositivo médico capaz de detectar un atributo biomédico.
- La figura 21A es una vista de arriba hacia abajo que representa una realización de ejemplo de una porción de un sensor de analitos.
- 45 Las figuras 21B-21C son vistas en sección transversal que representan realizaciones de ejemplo de una porción de un sensor de analitos como se ve a lo largo de la línea 21BC-21BC de la figura 21A.
- La figura 22A es una vista de arriba hacia abajo que representa una realización de ejemplo de una porción de un sensor de analitos.
- Las figuras 22B-22C son vistas en sección transversal que representan realizaciones de ejemplo de una porción de un sensor de analitos como se ve a lo largo de la línea 22BC-22BC de la figura 22A.
- 50 La Fig. 23A es una vista en perspectiva que representa una realización de ejemplo de una porción de un sensor de analitos.
- La Fig. 23B es una vista en sección transversal que representa una realización de ejemplo de una porción de un sensor de analitos tomada a lo largo de la línea 23B-23B de la Fig. 23A.
- 55 La Fig. 24 es una vista en sección transversal que representa una realización de ejemplo de un sensor in vivo.
- La Fig. 25A es una vista en perspectiva que representa una realización de ejemplo de un sensor de analitos.
- La Fig. 25B es una vista en sección transversal que representa una realización de ejemplo de un sensor de analitos tomada a lo largo de la línea 25B-25B de la Fig. 25A.
- La Fig. 26A es un gráfico de ejemplo de datos de prueba in vitro.
- 60 La Fig. 26B es un gráfico de ejemplo de sensibilidades correspondientes a los datos de prueba in vitro de la Fig. 26A.
- Las figuras 27A-27F son diagramas de flujo que representan realizaciones de ejemplo de procedimientos para determinar información de calibración individualizada.
- Las figuras 28A-28B son diagramas de flujo que representan realizaciones de ejemplo adicionales de

procedimientos relacionados con la determinación de información de calibración individualizada.

La Fig. 29A es un diagrama de bloques que representa una realización de ejemplo de un sistema informático que se puede utilizar para implementar las realizaciones de calibración descritas en el presente documento.

Las figuras 29B-29D son diagramas de bloques que representan el procedimiento conceptual y los flujos de información con respecto a la fabricación de sensores bioquímicos.

Las figuras 30A-30B son gráficos que representan conjuntos de datos de ejemplo que demuestran asociaciones estadísticamente significativas entre la sensibilidad in vivo y ciertos parámetros de fabricación.

Las figuras 31A-31B son gráficos que representan conjuntos de datos de muestra utilizados en la evaluación de determinadas realizaciones de ejemplo.

Las figuras 32A-32F son vistas esquemáticas que representan realizaciones de ejemplo de un sustrato de sensor en diversas etapas de fabricación.

Las figuras 33A-B son fotografías de arriba hacia abajo que representan realizaciones de ejemplo de sustratos de sensor.

Las figuras 34A-34B son fotografías de arriba hacia abajo que representan realizaciones de ejemplo de elementos de detección formados en sustratos de sensor.

Las figuras 35A-35D son vistas esquemáticas que representan realizaciones de ejemplo de áreas modificadas en sustratos de sensor. Las figuras 36A-36B son diagramas de flujo que representan realizaciones de ejemplo de procedimientos de fabricación de uno o más elementos de detección.

Las figuras 37A-37B son vistas esquemáticas que representan una realización de ejemplo de un sustrato de sensor en diversas etapas de fabricación.

La Fig. 37C es una vista en sección transversal tomada a lo largo de la línea 37C-37C de la Fig. 37B;

Las figuras 37D-F son secciones transversales de realizaciones de ejemplo adicionales de un sustrato de sensor.

La Fig. 37G es una vista esquemática de arriba hacia abajo de una realización de ejemplo de un sustrato de sensor.

La Fig. 37H es una vista en sección transversal tomada a lo largo de la línea 37H-37H de la Fig. 37G;

Las figuras 38A-38D son secciones transversales de realizaciones de ejemplo de un sustrato de sensor con agentes electroquímicos depositados sobre el mismo.

Las figuras 39A-39B son fotografías que representan una realización de ejemplo de un instrumento de apisonamiento.

Las figuras 40A-40B son fotografías que representan realizaciones de ejemplo de sustratos de sensor que tienen un pozo en ellos.

Las figuras 41A Y 41B son fotografías de arriba hacia abajo que representan una realización de ejemplo de un pozo en un sustrato de sensor antes y después de la dispersión del agente.

Las figuras 42A Y 42B son fotografías de arriba hacia abajo que representan una realización de ejemplo de un pozo en un sustrato de sensor antes y después de la dispersión del agente.

La Fig. 43 es una serie de fotografías de arriba hacia abajo que representan varios ejemplos de dispersión de agente en sustratos de sensor con y sin pozos.

Las figuras 44A-44B son diagramas de flujo que representan realizaciones de ejemplo de procedimientos de fabricación de uno o más elementos de detección.

40 DESCRIPCIÓN DETALLADA

[0011] La materia descrita en el presente documento generalmente se refiere a avances en técnicas para calibrar dispositivos médicos capaces de detectar uno o más atributos bioquímicos, así como sistemas y dispositivos para realizar estas técnicas de calibración. En muchas realizaciones, las técnicas permiten la determinación de información de calibración individualizada que varía entre y es característico de dispositivos médicos individuales, en lugar de un único valor de calibración que se determina para grupos de dispositivos médicos en su conjunto. Hay muchas clases de dispositivos médicos que detectan atributos bioquímicos y, por lo tanto, hay muchas aplicaciones con las que se puede utilizar esta materia objeto. Varias de estas clases de dispositivos médicos se describirán en este documento, pero estos son simplemente ejemplos y no constituyen una enumeración exhaustiva de todas las clases de dispositivos médicos con los que la presente materia objeto encuentra utilidad.

[0012] Los dispositivos médicos capaces de detectar o monitorizar los niveles químicos en los fluidos corporales a menudo se pueden clasificar como parte de sistemas in vivo o sistemas in vitro. Los sistemas in vivo incluyen uno o más dispositivos médicos que detectan uno o más atributos bioquímicos del fluido corporal que está dentro del cuerpo humano, a menudo implantando parcial o totalmente el dispositivo médico (por ejemplo, un sensor) dentro del cuerpo humano. Un ejemplo común es un sensor de analitos in vivo útil para monitorizar los niveles de analitos en el cuerpo humano. Estos sensores de analitos pueden diseñarse para detectar glucosa u otros analitos que son particularmente relevantes en la monitorización de una afección diabética.

[0013] Los sistemas in vitro incluyen uno o más dispositivos médicos que detectan uno o más atributos bioquímicos de fluidos corporales, tales como sangre, plasma, orina, etc., que se han extraído del cuerpo humano, u otras sustancias tales como una muestra de biopsia homogeneizada. Los sistemas in vitro también pueden denominarse sistemas ex vivo. Un ejemplo común es un sensor de analitos in vitro, tal como una tira reactiva. Las tiras reactivas in vitro también se pueden diseñar para detectar y medir glucosa u otros analitos que son particularmente

relevantes para controlar una afección diabética.

[0014] Los sistemas y dispositivos que incorporan o utilizan datos de dispositivos médicos in vivo o in vitro se denominan ampliamente en el presente documento sistemas de monitorización bioquímica y dispositivos de monitorización bioquímica, respectivamente. Los sistemas y dispositivos que incorporan o utilizan datos de dispositivos médicos que están diseñados para detectar el nivel de un analito (por ejemplo, glucosa) se denominan en este documento sistemas de monitorización de analitos y dispositivos de monitorización de analitos, respectivamente.

[0015] Las realizaciones de ejemplo relacionadas con estas técnicas de calibración se presentarán por referencia a su aplicación a dispositivos médicos in vivo y dispositivos médicos in vitro. La mayoría de las realizaciones se describen con respecto a dispositivos médicos in vivo, particularmente, sensores de analitos in vivo. Esto es simplemente para facilitar la presentación de las características y aspectos de estas realizaciones de ejemplo, y no pretende limitar estas técnicas de calibración para usar solo con sensores de analitos in vivo. De hecho, como ya se ha señalado, la presente materia objeto es ampliamente aplicable a otros tipos de dispositivos médicos, una serie de realizaciones de los cuales también se describirán explícitamente.

[0016] Determinadas realizaciones de ejemplo relacionadas con estas técnicas de calibración permiten la determinación de información de calibración individualizada específica de un sensor individual y, si se desea, el uso posterior de esa información de calibración individualizada para calibrar una salida del sensor individual. En muchas realizaciones, la información de calibración individualizada es específica de cada dispositivo médico individual dentro de un grupo o lote de fabricación común y puede variar entre cada dispositivo médico individual con el grupo común. Estas realizaciones contrastan con los enfoques en los que se determina un único valor de calibración para un grupo o lote de dispositivos médicos en su conjunto, de modo que cada dispositivo médico en el grupo de fabricación común tiene el mismo valor de calibración.

[0017] En algunas realizaciones de ejemplo, se determina una característica de detección de un primer subconjunto (por ejemplo, una muestra o subconjunto de referencia) de dispositivos médicos. Para los sensores de analitos, esta característica de detección puede ser, por ejemplo, una sensibilidad del sensor al analito. La característica de detección se puede determinar con pruebas in vitro (o uso in vivo) del primer subconjunto de dispositivos médicos. Cada una de estas características se describirá más detalladamente a continuación. Se miden uno o más parámetros de fabricación individualizados de cada dispositivo médico en un segundo subconjunto diferente de dispositivos médicos (por ejemplo, un subconjunto de distribución destinado a la distribución desde el fabricante a terceros usuarios). En algunas realizaciones de ejemplo, los subconjuntos de referencia y distribución se toman del mismo lote de producción. La medición del parámetro de fabricación individualizado puede realizarse, por ejemplo, por el fabricante durante o después del procedimiento de fabricación. El parámetro de fabricación individualizado puede correlacionarse directa o indirectamente con la característica de detección del dispositivo médico, y en este documento se describen numerosos ejemplos de dichos parámetros de fabricación individualizados.

[0018] La información de calibración individualizada se determina independientemente para cada dispositivo médico dentro del subconjunto de distribución de dispositivos médicos utilizando al menos el parámetro de fabricación individualizado de cada dispositivo dentro del subconjunto de distribución y la característica de detección del subconjunto de referencia. Esto da como resultado información de calibración que es específica de cada dispositivo médico en el subconjunto de distribución y que puede variar entre los dispositivos médicos a partir de la variación del parámetro de fabricación individualizado. En algunas realizaciones, se utilizan dos o más parámetros de fabricación individualizados para determinar la información de calibración. En algunas realizaciones, se utilizan uno o más parámetros de fabricación cualitativos, ya sea solos o junto con un parámetro de fabricación individualizado cuantitativo.

[0019] Como se comentará con más detalle en este documento, los estudios han confirmado que las realizaciones de la presente materia objeto dan como resultado mejoras tangibles en la precisión de las mediciones de detección bioquímica realizadas por los dispositivos médicos. Esto representa una mejora en el funcionamiento de los propios dispositivos médicos calibrados, lo que a su vez da lugar a una mejora en el funcionamiento de los sistemas de monitorización y/o dispositivos de monitorización que incorporan estos dispositivos médicos, así como una mejora en el funcionamiento de los dispositivos informáticos que procesan o utilizan de cualquier otro modo los datos de precisión mejorados producidos por los dispositivos médicos calibrados. También se confirmaron mejoras mediante la disminución de las variaciones entre dispositivos médicos, al igual que mejoras en el rendimiento de fabricación de los dispositivos médicos.

[0020] Antes de describir las realizaciones relacionadas con técnicas de calibración individualizadas en detalle, es deseable, en primer lugar, describir realizaciones de ejemplo de sistemas de monitorización de analitos in vivo y sistemas de monitorización de analitos in vitro, así como ejemplos de sus operaciones, todas las cuales pueden utilizarse con realizaciones de estas técnicas de calibración.

Realizaciones de ejemplo de los sistemas de monitorización de analitos in vivo

[0021] Hay varios tipos de sistemas de monitorización de analitos utilizados con sensores in vivo. Los sistemas de "monitorización continua de analitos" (por ejemplo, sistemas de "monitorización continua de glucosa"), por ejemplo, son sistemas in vivo que pueden transmitir datos desde un dispositivo de control de sensor a un dispositivo lector de manera continua o repetida sin indicaciones, por ejemplo, de manera automática de acuerdo con una planificación. Los sistemas de "monitorización puntual de analitos" (por ejemplo, sistemas de "monitorización puntual de glucosa" o simplemente sistemas "puntuales"), como otro ejemplo, son sistemas in vivo que pueden transferir datos de un dispositivo de control de sensor en respuesta a una exploración o solicitud de datos iniciada por el usuario mediante un dispositivo lector (por ejemplo, un escáner), tal como con un protocolo de comunicación de campo cercano (NFC) o de identificación por radiofrecuencia (RFID).

[0022] Un sensor de analitos in vivo puede implantarse parcial o totalmente dentro del cuerpo humano de modo que haga contacto con el fluido corporal en el usuario y detecte los niveles de analitos en el mismo. El sensor puede ser parte del dispositivo de control de sensor que reside en el cuerpo del usuario y contiene los componentes electrónicos y la fuente de alimentación que habilitan y controlan la detección de analitos. El dispositivo de control de sensor, y variaciones del mismo, también puede denominarse "unidad de control de sensor", dispositivo o unidad "electrónico/a en el cuerpo", dispositivo o unidad "en el cuerpo" o dispositivo o unidad de "comunicación de datos de sensor", o dispositivo o unidad transmisor/a, por nombrar algunos ejemplos. El término "en el cuerpo" o "en cuerpo" se refiere a cualquier dispositivo que reside directamente en el cuerpo o en estrecha proximidad al cuerpo, tal como un dispositivo ponible (por ejemplo, gafas, brazalete, correa o pulser, banda para el cuello o collar, etc.).

[0023] Los sistemas de monitorización in vivo también pueden incluir uno o más dispositivos lectores que reciban datos de analitos detectados desde el dispositivo de control de sensor. Estos dispositivos lectores pueden procesar, retransmitir y/o mostrar los datos de analitos detectados, en cualquier número de formas. Estos dispositivos, y variaciones de los mismos, pueden denominarse "dispositivos lectores portátiles", "dispositivos lectores" (o simplemente, "lectores"), "dispositivos de visualización", "componentes electrónicos portátiles" (o dispositivos portátiles), dispositivos o unidades de "procesamiento de datos portátiles", "receptores de datos", dispositivos o unidades "receptores/as" (o simplemente receptores), dispositivos o unidades de "retransmisión", dispositivos o unidades "remotos/as", dispositivos o unidades "acompañantes", dispositivos o unidades de "interfaz humana", por nombrar algunos. Los dispositivos informáticos, como, por ejemplo, los ordenadores personales, se pueden utilizar como un dispositivo lector.

[0024] Los sistemas de monitorización de analitos in vivo también se pueden utilizar con dispositivos médicos in vitro. Por ejemplo, un dispositivo lector puede incorporar o combinarse con un puerto para recibir una tira reactiva in vitro que transporte un fluido corporal del usuario, que puede analizarse para determinar el nivel de analitos del usuario.

Sensores in vivo

[0025] Los sensores in vivo se pueden formar en un sustrato, por ejemplo, un sustrato sustancialmente plano o un sustrato redondeado o cilíndrico no plano. En muchas realizaciones, el sensor comprende al menos una estructura eléctricamente conductora, por ejemplo, un electrodo. Las realizaciones del sensor pueden ser realizaciones de un solo electrodo (por ejemplo, que no tienen más de un electrodo) o realizaciones de múltiples electrodos (por ejemplo, que tienen exactamente dos, exactamente tres o más electrodos). Las realizaciones del sensor a menudo incluirán un electrodo de trabajo, y también pueden incluir al menos un contraelectrodo (o contraelectrodo/electrodo de referencia), y/o al menos un electrodo de referencia (o en el electrodo de referencia/contraelectrodo). Los electrodos se pueden disponer como regiones discretas aisladas eléctricamente por regiones aislantes, y se pueden conectar eléctricamente a circuitos para recibir (y opcionalmente acondicionar y/o procesar) las señales eléctricas producidas por los electrodos. Los electrodos pueden tener superficies planas (por ejemplo, relativamente planas) o no planas (por ejemplo, relativamente curvadas o redondeadas, tales como superficies semihemisféricas, cilíndricas o irregulares y combinaciones de las mismas). Los electrodos pueden disponerse en capas o concéntricamente o de cualquier otro modo.

[0026] Por consiguiente, las realizaciones incluyen dispositivos y sistemas de monitorización de analitos que incluyen un sensor de analitos, al menos una porción del cual se puede colocar debajo de la superficie de la piel del usuario para la detección in vivo de un analito, tal como glucosa, lactato y similares, en un fluido corporal. Las realizaciones incluyen sensores de analitos totalmente implantables y sensores de analitos en los que solo una porción del sensor se coloca debajo de la piel y una porción del sensor reside por encima de la piel, por ejemplo, para el contacto con un dispositivo de control de sensor (que puede incluir un transmisor), un receptor/unidad de visualización, transceptor, procesador, etc. El sensor puede ser, por ejemplo, posicionable a través de una superficie cutánea exterior de un usuario para la monitorización continua o periódica (periódica de acuerdo con un intervalo regular, un intervalo irregular, un programa, repeticiones frecuentes, etc.) de un nivel de un analito en el fluido corporal del usuario (por ejemplo, fluido intersticial, fluido subcutáneo, fluido dérmico, sangre u otro fluido corporal de interés). Para los objetos de esta descripción, la monitorización continua y la monitorización periódica se usarán indistintamente, a menos que

se indique lo contrario. La respuesta del sensor puede correlacionarse y/o convertirse en niveles de analitos en la sangre u otros fluidos. En determinadas realizaciones, un sensor de analitos puede colocarse en contacto con un fluido intersticial para detectar el nivel de glucosa; dicha glucosa detectada puede utilizarse para inferir el nivel de glucosa en el flujo sanguíneo del paciente. Los sensores de analitos pueden insertarse en una vena, arteria u otra parte del cuerpo que contenga fluido. Las realizaciones de los sensores de analitos pueden configurarse para monitorizar el nivel de analitos a lo largo de un período de tiempo que puede variar desde minutos, horas, días, semanas o más.

[0027] Son de interés los sensores de analitos, tales como los sensores de glucosa, que son capaces de detectar in vivo un analito durante una hora o más, por ejemplo, unas pocas horas o más, por ejemplo, unos pocos días o más, por ejemplo, tres o más días, por ejemplo, cinco días o más, por ejemplo, siete días o más, por ejemplo, varias semanas o más, o un mes o más. Los niveles futuros de analitos pueden predecirse en función de la información obtenida, por ejemplo, el nivel de analitos actual en el tiempo t_0 , el índice de cambio del analito, etc. Las alarmas predictivas pueden notificar al usuario los niveles pronosticados de analitos que pueden ser motivo de preocupación antes de que el nivel de analitos alcance el nivel futuro. Esto proporciona al usuario la oportunidad de tomar medidas correctivas.

[0028] En una realización electroquímica, el sensor se coloca, por vía transcutánea, por ejemplo, en un sitio subcutáneo de modo que el fluido subcutáneo del sitio entre en contacto con el sensor. En otras realizaciones in vivo, la colocación de al menos una porción del sensor puede ser en un vaso sanguíneo. El sensor funciona para electrolizar un analito de interés en el fluido o sangre subcutáneos de modo que se genere una corriente entre el electrodo de trabajo y el contraelectrodo. Se determina un valor para la corriente asociada con el electrodo de trabajo. Si se usan múltiples electrodos de trabajo, se pueden determinar los valores de corriente de cada uno de los electrodos de trabajo. Se puede usar un microprocesador para recopilar estos valores de corriente determinados periódicamente o para procesar adicionalmente estos valores.

[0029] Si se determina con éxito una concentración de analitos, puede mostrarse, almacenarse, transmitirse y/o procesarse de otro modo para proporcionar información útil. A modo de ejemplo, la señal no procesada o las concentraciones de analitos se pueden usar como base para determinar una tasa de cambio en la concentración de analitos, que no debe cambiar a una tasa mayor que una cantidad umbral predeterminada. Si la tasa de cambio de la concentración de analitos excede el umbral predefinido, se puede mostrar o transmitir una indicación para indicar este hecho. En determinadas realizaciones, se activa una alarma para alertar a un usuario si la tasa de cambio de la concentración de analitos excede el umbral predefinido.

[0030] Como se demuestra en este documento, las presentes realizaciones son útiles en relación con un dispositivo que se usa para medir o monitorizar un analito (por ejemplo, glucosa), tal como cualquiera de dichos dispositivos descritos en el presente documento. Las realizaciones descritas en este documento se pueden usar para monitorizar y/o procesar información con respecto a cualquier número de uno o más analitos diferentes. Los analitos que se pueden monitorizar incluyen, entre otros, acetilcolina, amilasa, bilirrubina, dióxido de carbono, colesterol, gonadotropina coriónica, hemoglobina glicosilada (HbA1c), creatina quinasa (por ejemplo, CK-MB), creatina, creatinina, ADN, fructosamina, glucosa, derivados de glucosa, glutamina, hormonas de crecimiento, hormonas, cetonas, cuerpos de cetona, lactato, oxígeno, peróxido, antígeno prostático específico, proteínas, protrombina, ARN, hormona estimulante de la tiroides y troponina y cualquier combinación de estos. La concentración de fármacos tales como, por ejemplo, antibióticos (por ejemplo, gentamicina, vancomicina y similares), digitoxina, digoxina, fármacos adictivos, teofilina y warfarina, también se puede monitorizar. En aquellas realizaciones que monitorizan más de un analito, los analitos pueden monitorizarse en el mismo momento o en tiempos diferentes. Estos procedimientos también se pueden usar en relación con un dispositivo que se usa para medir o monitorizar otro analito (por ejemplo, cetonas, cuerpos cetónicos, HbA1c y similares), que incluye oxígeno, dióxido de carbono, proteínas, fármacos u otro resto de interés, por ejemplo, o cualquier combinación de los mismos, que se encuentra en el fluido corporal, que incluye fluido subcutáneo, fluido dérmico, fluido intersticial u otro fluido corporal de interés, por ejemplo, o cualquier combinación de los mismos. En general, el dispositivo está en buen contacto, como un contacto completo y sustancialmente continuo, con el fluido corporal.

[0031] Según realizaciones de la presente descripción, el sensor de medición es uno adecuado para la medición electroquímica de concentración de analitos, por ejemplo concentración de glucosa, en un fluido corporal. En estas realizaciones, el sensor de medición incluye al menos un electrodo de trabajo y un contraelectrodo. Otras realizaciones pueden incluir además un electrodo de referencia. El electrodo de trabajo se asocia típicamente con una enzima sensible a la glucosa. También se puede incluir un mediador. En determinadas realizaciones, el peróxido de hidrógeno, que puede caracterizarse como un mediador, se produce por una reacción del sensor y puede usarse para inferir la concentración de glucosa. En algunas realizaciones, un fabricante añade un mediador al sensor, por ejemplo, se incluye con el sensor antes de su uso. El mediador redox puede estar dispuesto con respecto al electrodo de trabajo y es capaz de transferir electrones entre un compuesto y un electrodo de trabajo, ya sea directa o indirectamente. El mediador redox puede estar, por ejemplo, inmovilizado en el electrodo de trabajo, por ejemplo, atrapado en una superficie o unido químicamente a una superficie.

[0032] Las realizaciones de la presente descripción incluyen dispositivos, sistemas, kits y procedimientos de monitorización de analitos in vivo y fabricación de dispositivos, sistemas y kits de monitorización de analitos. Se incluyen en el cuerpo (por ejemplo, al menos una porción de un dispositivo, sistema o un componente del mismo se mantiene en el cuerpo de o en estrecha proximidad a un usuario para monitorizar un analito), dispositivos de monitorización fisiológica configurados para la medición/monitorización en tiempo real del nivel de analito deseado, tal como un nivel de glucosa durante uno o más períodos de tiempo predeterminados, tal como uno o más períodos de tiempo de monitorización predeterminados. Las realizaciones incluyen sensores de analitos colocados transcutáneamente que se acoplan eléctricamente con la electrónica proporcionada en un alojamiento que está diseñado para unirse al cuerpo de un usuario, por ejemplo, a una superficie de la piel de un usuario, durante la vida útil de los sensores de analitos o períodos de tiempo de monitorización predeterminados. Por ejemplo, el montaje de componentes electrónicos en el cuerpo incluye componentes electrónicos que están acoplados operativamente a un sensor de analitos y se proporcionan en un alojamiento para su colocación en el cuerpo de un usuario.

[0033] Dicho dispositivo y sistema con sensores de analitos proporcionan una monitorización continua o periódica del nivel de analitos que se ejecuta automáticamente o semiautomáticamente mediante lógica de control o rutinas programadas o programables en los dispositivos o sistemas de monitorización. Como se usa en esta invención, la monitorización continua, automática y/o periódica se refiere a la monitorización o detección in vivo de los niveles de analitos con sensores de analitos colocados transcutáneamente.

[0034] En ciertas realizaciones, los resultados del nivel de analitos monitorizado in vivo se comunican automáticamente desde una unidad electrónica a otro dispositivo o componente del sistema. Es decir, cuando los resultados están disponibles, los resultados se transmiten automáticamente a un dispositivo de visualización (u otro dispositivo de interacción del usuario) del sistema, por ejemplo, de acuerdo con un programa de comunicación de datos fijo o dinámico ejecutado por el sistema. En otras realizaciones, los resultados del nivel de analitos monitorizado in vivo no se comunican, transfieren o emiten automáticamente a uno o más dispositivos o componentes del sistema. En dichas realizaciones, los resultados se proporcionan solo en respuesta a una consulta al sistema. Es decir, los resultados se comunican a un componente o un dispositivo del sistema solo en respuesta a la consulta o solicitud de dichos resultados. En ciertas realizaciones, los resultados de la monitorización in vivo pueden registrarse o almacenarse en una memoria del sistema y solo comunicarse o transferirse a otro dispositivo o componente del sistema después de uno o más períodos de tiempo de monitorización predeterminados.

[0035] Las realizaciones incluyen software y/o hardware para transformar cualquiera de los dispositivos, componentes o sistemas en cualquiera de los otros dispositivos, componentes o sistemas, donde dicha transformación puede ser configurable por el usuario después de la fabricación. Los módulos de transformación que incluyen hardware y/o software para lograr dicha transformación pueden acoplarse a un determinado sistema para transformarlo.

[0036] Las realizaciones incluyen electrónica acoplada a sensores de analitos que proporcionan funcionalidades para hacer funcionar los sensores de analitos con objeto de monitorizar los niveles de analitos durante un período de tiempo de monitorización predeterminado tal como, por ejemplo, aproximadamente 30 días (o más en determinadas realizaciones), aproximadamente 14 días, aproximadamente 10, aproximadamente 5 días, aproximadamente 1 día, menos de aproximadamente 1 día. En ciertas realizaciones, la vida útil de cada sensor de analitos puede ser igual o diferente de los períodos de tiempo de monitorización predeterminados. Los componentes de la electrónica que proporcionan las funcionalidades para hacer funcionar los sensores de analitos en determinadas realizaciones incluyen lógica de control o microprocesadores acoplados a una fuente de alimentación tal como una batería para accionar los sensores de analitos in vivo para llevar a cabo reacciones electroquímicas con el fin de generar señales resultantes que se corresponden con los niveles de analitos monitorizados.

[0037] La electrónica también puede incluir otros componentes tales como una o más unidades de almacenamiento de datos o memoria (volátil y/o no volátil), componente(s) de comunicación para comunicar información correspondiente al nivel de analitos monitorizado in vivo a un dispositivo de visualización automáticamente cuando la información está disponible, o selectivamente en respuesta a una solicitud de datos de la información del nivel de analitos monitorizado. La comunicación de datos entre los dispositivos de visualización y la electrónica acoplada al sensor en ciertas realizaciones se implementa en serie (por ejemplo, la transferencia de datos entre ellos no se realiza al mismo tiempo), o en paralelo. Por ejemplo, el dispositivo de visualización en ciertas realizaciones está configurado para transmitir una señal o paquete de datos a la electrónica acoplada al sensor, y al recibir la señal o paquete de datos transmitido, la electrónica acoplada al sensor se comunica de nuevo con el dispositivo de visualización. En ciertas realizaciones, un dispositivo de visualización puede configurarse para proporcionar potencia de RF y datos/señales continuamente, y detectar o recibir uno o más paquetes o señales de datos de retorno de la electrónica acoplada al sensor cuando está dentro de un rango de potencia de RF predeterminado desde el dispositivo de visualización. En ciertas realizaciones, el dispositivo de visualización y la electrónica acoplada al sensor pueden configurarse para transmitir uno o más paquetes de datos al mismo tiempo.

[0038] Las realizaciones también incluyen electrónica programada para almacenar o registrar una o más unidades de almacenamiento de datos o datos de memoria asociados con el nivel de analitos monitorizado durante la

vida útil del sensor o durante un período de tiempo de monitorización. Durante el período de tiempo de monitorización, la información correspondiente al nivel de analitos monitorizado puede almacenarse pero no mostrarse o emitirse durante la vida útil del sensor, y los datos almacenados pueden recuperarse posteriormente de la memoria al final de la vida útil del sensor o después de la expiración del período de tiempo de monitorización predeterminado, por ejemplo, para análisis clínicos, gestión de terapia, etc.

[0039] En ciertas realizaciones, el período de tiempo de monitorización predeterminado es el mismo que el período de tiempo de vida útil del sensor, de modo que cuando expira una vida útil del sensor de analitos (por lo tanto, ya no se utiliza para la monitorización del nivel de analitos in vivo), finaliza el período de tiempo de monitorización predeterminado. En ciertas realizaciones, el periodo de tiempo de monitorización predeterminado puede incluir múltiples periodos de tiempo de vida útil de sensor, de manera que cuando expira una vida útil de sensor de analitos, el periodo de tiempo de monitorización predeterminado no ha terminado, y el sensor de analitos expirado se sustituye por otro sensor de analitos durante el mismo periodo de tiempo de monitorización predeterminado. El período de tiempo de monitorización predeterminado en determinadas realizaciones incluye el reemplazo de múltiples sensores de analitos para su uso.

[0040] La información de tendencia de nivel de analitos en ciertas realizaciones se genera o construye en función de la información de nivel de analitos almacenada que abarca un período de tiempo (por ejemplo, correspondiente a un período de tiempo de temperatura u otro) y se comunica al dispositivo de visualización. La información de tendencia en ciertas realizaciones se emite gráficamente y/o audiblemente y/o táctilmente, y/o numéricamente y/o de cualquier otra manera presentada en una interfaz de usuario del dispositivo de visualización para proporcionar una indicación de la variación del nivel de analitos durante este período de tiempo.

[0041] Las realizaciones incluyen la comunicación inalámbrica de información del nivel de analitos desde un dispositivo electrónico en el cuerpo a un segundo dispositivo, como, por ejemplo, un dispositivo de visualización. Los ejemplos de protocolos de comunicación entre la electrónica del cuerpo y el dispositivo de visualización pueden incluir protocolos de identificación por radiofrecuencia (RFID) o protocolos de comunicación por RF. Los protocolos de RFID de ejemplo incluyen, de modo no taxativo, protocolos de comunicación de campo cercano (NFC) que incluyen rangos de comunicación cortos (por ejemplo, aproximadamente 12 pulgadas o menos, o aproximadamente 6 pulgadas o menos, o aproximadamente 3 pulgadas o menos, o aproximadamente 2 pulgadas o menos (respectivamente, aproximadamente 30,48 cm o menos, aproximadamente 15,24 cm o menos, aproximadamente 7,62 cm o menos, o aproximadamente 5,08 cm o menos)), protocolos de comunicación inalámbrica de alta frecuencia, protocolos de comunicación de campo lejano (por ejemplo, usando sistemas de comunicación de frecuencia ultra alta (UHF)) para proporcionar señales o datos de la electrónica en el cuerpo a dispositivos de visualización.

[0042] Los protocolos de comunicación en ciertas realizaciones usan frecuencia de 433 MHz, frecuencia de 13,56 MHz, frecuencia de 2,45 GHz u otras frecuencias adecuadas para la comunicación inalámbrica entre la electrónica en el cuerpo que incluye electrónica acoplada a un sensor de analitos, y uno o más dispositivos de visualización y/u otros dispositivos tales como un ordenador personal. Si bien se describieron anteriormente ciertas frecuencias de transmisión de datos y/o rangos de comunicación de datos, dentro del alcance de la presente descripción, se pueden usar otras frecuencias de transmisión de datos y/o rangos de comunicación de datos adecuados entre los diversos dispositivos en el sistema de monitorización de analitos.

[0043] Las realizaciones incluyen sistemas de gestión de datos que incluyen, por ejemplo, una red de datos y/o un ordenador personal y/o un terminal de servidor y/o uno o más ordenadores remotos que están configurados para recibir datos recopilados o almacenados desde el dispositivo de visualización para presentar información de analitos y/o procesamiento adicional junto con la monitorización fisiológica para la gestión de la salud. Por ejemplo, un dispositivo de visualización puede incluir uno o más puertos de comunicación (cableados o inalámbricos) para la conexión a una red de datos o un terminal informático para transferir datos relacionados con analitos recopilados o almacenados a otro dispositivo y/o ubicación. Los datos relacionados con analitos en ciertas realizaciones se transmiten directamente desde la electrónica acoplada al sensor de analitos a un ordenador personal, terminal de servidor y/o ordenadores remotos a través de la red de datos.

[0044] De esta manera, la información de analitos solo se proporciona o es evidente para un usuario (proporcionada en un dispositivo de interfaz de usuario) en algunas realizaciones cuando el usuario lo desea, aunque un sensor de analitos in vivo monitoriza automática y/o continuamente el nivel de analitos in vivo, es decir, el sensor monitoriza automáticamente el analito tal como glucosa en un intervalo de tiempo predefinido durante su vida útil. Por ejemplo, un sensor de analitos puede colocarse in vivo y acoplarse a la electrónica en el cuerpo durante un período de detección determinado, por ejemplo, alrededor de 14 días, alrededor de 21 días o alrededor de 30 días o más. En determinadas realizaciones, la información de analitos derivada de sensores se transmite automáticamente desde los componentes electrónicos de sensor a un dispositivo de monitor remoto o dispositivo de visualización para su emisión a un usuario durante el período de 14 días según un cronograma programado en la electrónica en el cuerpo (por ejemplo, aproximadamente cada 1 minuto o aproximadamente cada 5 minutos o aproximadamente cada 10 minutos, o similares). En determinadas realizaciones, la información de analitos derivada del sensor solo se comunica desde el

conjunto de electrónica del sensor a un dispositivo de monitor remoto o dispositivo de visualización en momentos determinados por el usuario, por ejemplo, cuando un usuario decide verificar la información de analitos. En tales momentos, se activa un sistema de comunicaciones y a continuación se envía información derivada del sensor desde la electrónica en el cuerpo al dispositivo remoto o dispositivo de visualización. Por ejemplo, usando comunicación
5 RFID, en una realización, el usuario coloca el dispositivo de visualización muy cerca de la electrónica en el cuerpo acoplada al sensor de analitos y recibe la información de nivel de analitos en tiempo real (y/o histórica) de la electrónica en el cuerpo (en lo sucesivo denominada lectura "bajo demanda").

[0045] Aún en otras realizaciones, la información se puede comunicar desde el primer dispositivo al segundo
10 dispositivo de forma automática y/o continua cuando la información de analitos está disponible, y el segundo dispositivo almacena o registra la información recibida sin presentar o emitir la información al usuario. En dichas realizaciones, la información es recibida por el segundo dispositivo desde el primer dispositivo cuando la información está disponible (por ejemplo, cuando el sensor detecta el nivel de analitos según un cronograma). Sin embargo, la información recibida se almacena inicialmente en el segundo dispositivo y solo se emite a una interfaz de usuario o un componente de
15 salida del segundo dispositivo (por ejemplo, pantalla) tras la detección de una solicitud de la información en el segundo dispositivo.

[0046] Por consiguiente, en ciertas realizaciones, una vez que el conjunto de electrónica del sensor se coloca en el cuerpo de forma que al menos una porción del sensor in vivo está en contacto con el fluido corporal y el sensor
20 está acoplado eléctricamente a la unidad electrónica, la información de analitos derivada del sensor se puede comunicar desde la electrónica en el cuerpo a un dispositivo de visualización bajo demanda mediante la alimentación en el dispositivo de visualización (o se puede alimentar continuamente) y la ejecución de un algoritmo de software almacenado y al que se accede desde una memoria del dispositivo de visualización, para generar uno o más comandos de solicitud, señal de control o paquete de datos para enviar a la electrónica en el cuerpo. El algoritmo de software
25 ejecutado bajo, por ejemplo, el control del microprocesador o circuito integrado específico de la aplicación (ASIC) del dispositivo de visualización puede incluir rutinas para detectar la posición de la electrónica en el cuerpo con respecto al dispositivo de visualización para iniciar la transmisión del comando de solicitud, señal de control y/o paquete de datos generado.

[0047] Los dispositivos de visualización también pueden incluir programación almacenada en la memoria para su ejecución por uno o más microprocesadores y/o ASIC para generar y transmitir uno o más comandos de solicitud, señales de control o paquetes de datos para enviar a la electrónica en el cuerpo en respuesta a una activación por parte del usuario de un mecanismo de entrada en el dispositivo de visualización, tal como presionar un botón en el dispositivo de visualización, activar un botón programable asociado con la función de comunicación de datos, y así
30 sucesivamente. El mecanismo de entrada se puede proporcionar de manera alternativa o adicional en o sobre la electrónica en el cuerpo que se puede configurar para la activación del usuario. En determinadas realizaciones se pueden usar comandos de voz o señales audibles para solicitar o indicar al microprocesador o ASIC que ejecute la o las rutinas de software almacenadas en la memoria para generar y transmitir uno o más comandos de solicitud, señales de control o paquetes de datos al dispositivo en el cuerpo. En las realizaciones que se activan por voz o responden a
35 comandos de voz o señales audibles, la electrónica en el cuerpo y/o el dispositivo de visualización incluye un micrófono, un altavoz y rutinas de procesamiento almacenadas en las memorias respectivas de la electrónica en el cuerpo y/o el dispositivo de visualización para procesar los comandos de voz y/o señales audibles. En determinadas realizaciones el posicionamiento del dispositivo en el cuerpo y el dispositivo de visualización dentro de una distancia predeterminada (por ejemplo, proximidad cercana) entre sí inicia una o más rutinas de software almacenadas en la
40 memoria del dispositivo de visualización para generar y transmitir un comando de solicitud, señal de control o paquete de datos.

[0048] Se pueden enviar diferentes tipos y/o formas y/o cantidades de información para cada lectura bajo demanda, que incluyen, de modo no taxativo, una o más de la información de nivel de analitos actual (es decir,
50 información de nivel de analitos obtenida en tiempo real o la más reciente que corresponda temporalmente al momento en que se inicia la lectura), tasa de cambio de un analito durante un período de tiempo predeterminado, tasa de la velocidad de cambio de un analito (aceleración en la velocidad de cambio), información de analitos histórica correspondiente a la información de analitos obtenida antes de una lectura dada y almacenada en la memoria del conjunto. Parte o la totalidad de la información en tiempo real, histórica, de velocidad de cambio, de tasa de velocidad
55 de cambio (como aceleración o desaceleración) puede enviarse a un dispositivo de visualización para una lectura dada. En determinadas realizaciones el tipo y/o forma y/o cantidad de información enviada a un dispositivo de visualización puede estar preprogramada y/o ser no modificable (por ejemplo, preestablecida en la fabricación), o puede no estar preprogramada y/o no ser modificable de modo que pueda seleccionarse y/o cambiarse en el campo una o más veces (por ejemplo, mediante la activación de un interruptor del sistema, etc.).

[0049] Por consiguiente, en determinadas realizaciones, para cada lectura bajo demanda, un dispositivo de visualización emitirá un valor de analitos derivado del sensor actual (en tiempo real) (por ejemplo, en formato numérico), una velocidad actual de cambio de analito (por ejemplo, en forma de un indicador de velocidad del analito tal como una flecha que apunta en una dirección para indicar la velocidad actual) y los datos del historial de tendencias

de analito en función de las lecturas del sensor adquiridas por y almacenadas en la memoria de la electrónica en el cuerpo (por ejemplo, en forma de una traza gráfica). Adicionalmente, la lectura o medición de temperatura en la piel o en el sensor asociada con cada lectura bajo demanda se puede comunicar desde la electrónica en el cuerpo al dispositivo de visualización. Sin embargo, la lectura o medición de temperatura puede no ser emitida o mostrada en el dispositivo de visualización, sino más bien, utilizada junto con una rutina de software ejecutada por el dispositivo de visualización para corregir o compensar la resultado de la medición de analito al usuario en el dispositivo de visualización.

[0050]

Tal como se describe, las realizaciones incluyen sensores de analitos in vivo y electrónica en el cuerpo que juntos proporcionan conjuntos electrónicos de sensores que se pueden colocar en el cuerpo. En determinadas realizaciones, los sensores de analitos in vivo están completamente integrados con la electrónica en el cuerpo (conectados de forma fija durante la fabricación), mientras que en otras realizaciones son separados pero conectables después de la fabricación (por ejemplo, antes, durante o después de la inserción del sensor en un cuerpo). La electrónica en el cuerpo puede incluir un sensor de glucosa in vivo, electrónica, batería y una antena encapsulada (excepto para la porción de sensor que es para el posicionamiento in vivo) en un alojamiento impermeable que incluye o se puede acoplar a una almohadilla adhesiva. En determinadas realizaciones, el alojamiento resiste la inmersión en aproximadamente un metro de agua durante al menos 30 minutos. En determinadas realizaciones, el alojamiento resiste el contacto subacuático continuo, por ejemplo, durante más de aproximadamente 30 minutos, y continúa funcionando adecuadamente según su uso previsto, por ejemplo, sin daños por agua en los componentes electrónicos del alojamiento donde el alojamiento es adecuado para la inmersión en agua.

[0051]

Las realizaciones incluyen dispositivos de inserción de sensores, a los que también se puede hacer referencia en este documento como unidades de suministro de sensores, o similares. Los dispositivos de inserción pueden retener conjuntos de electrónica en el cuerpo completamente en un compartimento interior, es decir, un dispositivo de inserción puede «precargarse» con conjuntos de electrónica en el cuerpo durante el procedimiento de fabricación (por ejemplo, la electrónica en el cuerpo puede empaquetarse en un compartimento interior estéril de un dispositivo de inserción). En dichas realizaciones, los dispositivos de inserción pueden formar paquetes de conjuntos de sensores (que incluyen paquetes estériles) para uso previo o nuevos conjuntos de electrónica en el cuerpo y dispositivos de inserción configurados para aplicar conjuntos de electrónica en el cuerpo a cuerpos receptores.

[0052]

Las realizaciones incluyen dispositivos de visualización portátiles, como dispositivos separados y espaciados de un conjunto de electrónica en el cuerpo, que recopilan información de los conjuntos y proporcionan lecturas de analito derivadas de sensores a los usuarios. Se puede hacer referencia a dichos dispositivos de varias maneras que ya se han expuesto. Determinadas realizaciones pueden incluir un medidor de analitos in vitro integrado. En determinadas realizaciones, los dispositivos de visualización incluyen uno o más puertos de comunicación por cable o inalámbricos, tales como USB, serie, paralelo o similares, configurados para establecer comunicación entre un dispositivo de visualización y otra unidad (por ejemplo, electrónica en el cuerpo, unidad de alimentación para recargar una batería, un PC, etc.). Por ejemplo, un puerto de comunicación del dispositivo de visualización puede permitir cargar una batería del dispositivo de visualización con un cable de carga respectivo y/o intercambio de datos entre un dispositivo de visualización y su software informático compatible.

[0053]

El software informático compatible en determinadas realizaciones incluye, por ejemplo, de modo no taxativo, un programa de software de gestión de datos independiente o habilitado para conexión de red, residente o en ejecución en un dispositivo de visualización, ordenador personal, un terminal de servidor, por ejemplo, para realizar análisis de datos, gráficos, almacenamiento de datos, archivo de datos y comunicación de datos, así como sincronización de datos. El software informático en ciertas realizaciones también puede incluir software para ejecutar funciones actualizables en el campo para actualizar el firmware de un dispositivo de visualización y/o en la unidad electrónica en el cuerpo para actualizar el software residente en el dispositivo de visualización y/o la unidad electrónica en el cuerpo, por ejemplo, con versiones de firmware que incluyen características adicionales y/o incluyen errores de software o errores corregidos, etc.

[0054]

Las realizaciones incluyen programación integrada en un medio legible por ordenador, es decir, software de aplicación basado en ordenador (también se puede denominar en este documento software informático o programación o similar) que procesa información de analitos obtenida del sistema y/o datos autoinformados por el usuario. El software de aplicación se puede instalar en un ordenador host, tal como un teléfono móvil, PC, un dispositivo de interfaz humana habilitado para Internet, como, por ejemplo, un teléfono habilitado para Internet, un asistente digital personal o similares, mediante un dispositivo de visualización o una unidad electrónica en el cuerpo. La programación informática puede transformar los datos adquiridos y almacenados en un dispositivo de visualización o en la unidad de cuerpo para que la utilice un usuario.

[0055]

Como se describe en detalle a continuación, las realizaciones incluyen dispositivos, sistemas, kits y/o procedimientos para monitorizar uno o más parámetros fisiológicos, tales como, por ejemplo, pero no limitado a, niveles de analitos, niveles de temperatura, frecuencia cardíaca, nivel de actividad del usuario, durante un período de tiempo de monitorización predeterminado. También se proporcionan procedimientos de fabricación. Los períodos de tiempo

de monitorización predeterminados pueden ser menores que alrededor de 1 hora, o pueden incluir alrededor de 1 hora o más, por ejemplo, alrededor de unas pocas horas o más, por ejemplo, alrededor de unos pocos días o más, por ejemplo, alrededor de 3 o más días, por ejemplo, alrededor de 5 días o más, por ejemplo, alrededor de 7 días o más, por ejemplo, alrededor de 10 días o más, por ejemplo, alrededor de 14 días o más, por ejemplo, alrededor de varias

5 semanas, por ejemplo, alrededor de 1 mes o más. En determinadas realizaciones, después de la expiración del período de tiempo de monitorización predeterminado, una o más características del sistema se pueden desactivar o deshabilitar automáticamente en el dispositivo de visualización y/o conjunto de electrónica en el cuerpo.

[0056] Por ejemplo, un período de tiempo de monitorización predeterminado puede comenzar con la colocación

10 del sensor in vivo y en contacto con un fluido corporal tal como fluido intersticial, y/o con el inicio (o encendido al modo operativo completo) de la electrónica en el cuerpo. La inicialización de la electrónica en el cuerpo puede implementarse con un comando generado y transmitido por un dispositivo de visualización en respuesta a la activación de un interruptor y/o colocando el dispositivo de visualización dentro de una distancia predeterminada (por ejemplo, proximidad cercana) a la electrónica en el cuerpo, o mediante la activación manual del usuario de un interruptor en la

15 unidad electrónica en el cuerpo, por ejemplo, presionando un botón, o dicha activación puede ser causada por el dispositivo de inserción, por ejemplo, como se describe en la publicación de patente estadounidense n.º 2011/0213225A1.

[0057] Cuando se inicializa en respuesta a un comando recibido de un dispositivo de visualización, la

20 electrónica en el cuerpo recupera y ejecuta desde su rutina de software de memoria para conectar completamente los componentes de la electrónica en el cuerpo, colocando efectivamente la electrónica en el cuerpo en modo operativo completo en respuesta a la recepción del comando de activación del dispositivo de visualización. Por ejemplo, antes de la recepción del comando del dispositivo de visualización, una porción de los componentes en la electrónica en el cuerpo puede ser alimentada por su fuente de energía interna, tal como una batería, mientras que otra porción de los

25 componentes de la electrónica en el cuerpo puede estar desconectada o mantenida en un estado de baja energía, que incluye un estado sin energía, modo inactivo, o todos los componentes pueden estar en un modo inactivo, modo apagado. Al recibir el comando, la porción restante (o todos) de los componentes de la electrónica en el cuerpo se cambia al modo activo, completamente operativo.

[0058] Las realizaciones de la electrónica en el cuerpo pueden incluir una o más placas de circuito impreso con la electrónica que incluye la lógica de control implementada en ASIC, microprocesadores, memoria y similares, y sensores de analitos que se pueden colocar transcutáneamente que forman un conjunto único. La electrónica en el cuerpo puede configurarse para proporcionar una o más señales o paquetes de datos asociados con un nivel de analitos monitorizado tras la detección de un dispositivo de visualización del sistema de monitorización de analitos

30 dentro de una proximidad predeterminada durante un período de tiempo (por ejemplo, alrededor de 2 minutos, por ejemplo, 1 minuto o menos, por ejemplo, alrededor de 30 segundos o menos, por ejemplo, alrededor de 10 segundos o menos, por ejemplo, alrededor de 5 segundos o menos, por ejemplo, alrededor de 2 segundos o menos) y/o hasta que se produzca una confirmación, tal como una notificación audible y/o visual y/o táctil (por ejemplo, vibratoria), en el dispositivo de visualización que indica la adquisición exitosa de la señal relacionada con el analito de la electrónica en

40 el cuerpo. También se puede producir una notificación de distinción para la adquisición infructuosa en determinadas realizaciones.

[0059] En determinadas realizaciones, el nivel de analitos monitorizado puede correlacionarse y/o convertirse en niveles de glucosa en sangre u otros fluidos corporales. Dicha conversión se puede lograr con la electrónica en el

45 cuerpo, pero en muchas realizaciones se logrará con la electrónica del dispositivo de visualización.

[0060] Con referencia ahora a la Fig. 1, el sistema de monitorización de analitos 100 incluye un sensor de analitos 101, una unidad de procesamiento de datos 102 conectable al sensor 101 y una unidad receptora principal o dispositivo de visualización 104. En algunos casos, el dispositivo de visualización principal 104 está configurado para

50 comunicarse con la unidad de procesamiento de datos 102 a través de un enlace de comunicación 103. En determinadas realizaciones, el dispositivo de visualización principal 104 puede estar configurado además para transmitir datos a un terminal de procesamiento de datos 105 que evalúa o, de alguna otra manera, procesa o formatea los datos recibidos por el dispositivo de visualización principal 104. El terminal de procesamiento de datos 105 puede estar configurado para recibir datos directamente desde el conjunto de procesamiento de datos 102 a través de un

55 enlace de comunicación 107 que puede configurarse opcionalmente en comunicación bidireccional. Además, el conjunto de procesamiento de datos 102 puede incluir electrónica y un transmisor o un transceptor para transmitir y/o recibir datos hacia y/o desde el dispositivo de visualización principal 104, y/o el terminal de procesamiento de datos 105 y/o, opcionalmente, el conjunto de recepción o dispositivo de visualización secundario 106.

[0061] Como también se muestra en la Fig. 1, hay un dispositivo de visualización secundario opcional 106 que

60 está acoplado de forma operativa al enlace de comunicación 103 y está configurado para recibir los datos transmitidos desde el conjunto de procesamiento de datos 102. El dispositivo de visualización secundario 106 puede estar configurado para comunicarse con el dispositivo de visualización principal 104, así como también con el terminal de procesamiento de datos 105. En ciertas realizaciones, el dispositivo de visualización secundario 106 puede

configurarse para la comunicación inalámbrica bidireccional con cada uno de los dispositivos de visualización principal 104 y el terminal de procesamiento de datos 105. Como se analiza en más detalle a continuación, en determinadas realizaciones el dispositivo de visualización secundario 106 puede ser un receptor afuncional en comparación con el dispositivo de visualización principal 104, por ejemplo, el dispositivo de visualización secundario 106 puede incluir un número limitado o mínimo de funciones y características en comparación con el dispositivo de visualización principal 104. Como tal, el dispositivo de visualización secundario 106 puede incluir un alojamiento compacto más pequeño (en una o más, incluidas todas las dimensiones), o integrado en un dispositivo tal como un reloj de pulsera, banda de brazo, PDA, reproductor de mp3, teléfono móvil, etc., por ejemplo. De manera alternativa, el dispositivo de visualización secundario 106 puede configurarse con funciones y características iguales o, sustancialmente, similares a las del dispositivo de visualización principal 104. El dispositivo de visualización secundario 106 puede incluir una parte de acoplamiento que encaja con una unidad de base de acoplamiento para su colocación, por ejemplo, en la cabecera para la monitorización nocturna, y/o un dispositivo de comunicación bidireccional. Una base de acoplamiento puede recargar una fuente de alimentación.

15 **[0062]** Solamente un sensor de analitos 101, el conjunto de procesamiento de datos 102 y el terminal de procesamiento de datos 105 se muestran en la realización del sistema de monitorización de analitos 100 ilustrado en la Fig. 1. Sin embargo, un experto en la técnica observará que el sistema de monitorización de analitos 100 puede incluir más de un sensor 101 y/o más de un conjunto de procesamiento de datos 102, y/o más de un terminal de procesamiento de datos 105. Pueden colocarse múltiples sensores en un paciente para la monitorización de analitos al mismo tiempo o en momentos diferentes. En determinadas realizaciones, la información de analitos obtenida por un primer sensor colocado en un usuario se puede emplear a modo de comparación con la información de analitos obtenida por un segundo sensor. Esto puede ser útil para confirmar o validar la información de analitos obtenida de uno o ambos sensores. Esta redundancia puede ser útil si la información de analitos se considera en las decisiones críticas relacionadas con la terapia. En determinadas realizaciones, se puede utilizar un primer sensor para calibrar un segundo sensor.

[0063] En un entorno de componentes múltiples, cada componente puede configurarse para ser identificado de manera única por uno o más de los otros componentes en el sistema, de manera que el conflicto de comunicación pueda resolverse fácilmente entre los diversos componentes dentro del sistema de monitorización de analitos 100. Por ejemplo, pueden utilizarse identificadores únicos, canales de comunicación y similares.

[0064] En determinadas realizaciones, el sensor 101 está colocado físicamente en, o sobre, el cuerpo de un usuario cuyo nivel de analitos está siendo monitorizado. El sensor 101 puede estar configurado para, al menos, muestrear periódicamente el nivel de analitos del usuario y convertir el nivel de analitos muestreado en una señal correspondiente para la transmisión mediante el conjunto de procesamiento de datos 102. El conjunto de procesamiento de datos 102 se puede acoplar al sensor 101 de manera que ambos dispositivos se colocan en, o sobre, el cuerpo del usuario, con al menos una porción del sensor de analitos 101 colocado transcutáneamente. El conjunto de procesamiento de datos 102 puede incluir un elemento de fijación, como un adhesivo o similar, a fin de asegurarlo al cuerpo del usuario. Se puede usar un punto de soporte (no se muestra), que puede unirse al usuario y acoplarse con al conjunto de procesamiento de datos 102. Por ejemplo, un punto de soporte puede incluir una superficie adhesiva. El conjunto de procesamiento de datos 102 realiza funciones de procesamiento de datos, donde dichas funciones pueden incluir, pero no están limitadas a, filtrado y codificación de señales de datos, cada una de las cuales corresponde a un nivel de analitos muestreado del usuario para la transmisión al dispositivo de visualización principal 104 mediante el enlace de comunicación 103. En una realización, el sensor 101 o el conjunto de procesamiento de datos 102 o un conjunto combinado de procesamiento de datos/sensores puede ser implantable completamente debajo de la superficie de la piel del usuario.

[0065] En ciertas realizaciones, el dispositivo de visualización principal 104 puede incluir una sección de interfaz analógica que incluye un receptor de radiofrecuencia (RF) y una antena configurada para comunicarse con el conjunto de procesamiento de datos 102 a través del enlace de comunicación 103 y una sección de procesamiento de datos para procesar los datos recibidos desde el conjunto de procesamiento de datos 102 tal como decodificación de datos, detección y corrección de errores, generación del reloj de datos, recuperación de bits de datos, etc., o cualquier combinación de los mismos.

55 **[0066]** En funcionamiento, el dispositivo de visualización principal 104 en determinadas realizaciones está configurado para sincronizarse con el conjunto de procesamiento de datos 102 e identificar de manera única el conjunto de procesamiento de datos 102, en función de, por ejemplo, una información de identificación del conjunto de procesamiento de datos 102 y, posteriormente, recibir periódicamente las señales transmitidas desde el conjunto de procesamiento de datos 102 asociadas con los niveles de analitos monitorizados y detectados por el sensor 101.

60 **[0067]** Con referencia de nuevo a la Fig. 1, el terminal de procesamiento de datos 105 puede incluir un ordenador personal, un ordenador portátil tal como un laptop o un dispositivo portátil (por ejemplo, asistentes digitales personales (PDA), un teléfono tal como un teléfono móvil (por ejemplo, un teléfono móvil multimedia y con acceso a Internet, como un iPhone®, un Blackberry®, un teléfono Android o un teléfono similar), reproductor de mp3 (por

ejemplo, un iPod™, etc.), un buscapersonas y similares) y/o un dispositivo de administración de fármacos (por ejemplo, una bomba de infusión), cada uno de los cuales puede estar configurado para la comunicación de datos con los dispositivos de visualización a través de una conexión cableada o inalámbrica. Adicionalmente, el terminal de procesamiento de datos 105 puede estar conectado además a una red de datos (no se muestra) para almacenar, recuperar, actualizar y/o analizar los datos correspondientes al nivel de analitos detectado en el usuario.

[0068] El terminal de procesamiento de datos 105 puede incluir un dispositivo de administración de fármacos (por ejemplo, una bomba de infusión), tal como una bomba de infusión de insulina o similar, que puede configurarse para administrar un fármaco (por ejemplo, insulina) al usuario, y que puede configurarse para comunicarse con el dispositivo de visualización principal 104 y recibir, entre otros, el nivel de analitos que se ha medido. De manera alternativa, el dispositivo de visualización principal 104 puede configurarse para integrar un dispositivo de infusión en el mismo de manera que el dispositivo de visualización principal 104 esté configurado para administrar un fármaco adecuado (por ejemplo, insulina) a los usuarios, por ejemplo, para administrar y modificar perfiles basales, así como para determinar los bolos adecuados para su administración en función de, entre otros, los niveles de analitos detectados y recibidos desde el conjunto de procesamiento de datos 102. Un dispositivo de infusión puede ser un dispositivo externo o un dispositivo interno, como, por ejemplo, un dispositivo completamente implantable en un usuario.

[0069] En ciertas realizaciones, el terminal de procesamiento de datos 105, que puede incluir un dispositivo de infusión, por ejemplo, una bomba de insulina, puede configurarse para recibir las señales de analitos desde el conjunto de procesamiento de datos 102, y así, incorporar las funciones del dispositivo de visualización principal 104, incluido el procesamiento de datos para administrar la terapia de insulina en el paciente y la monitorización de analitos. En determinadas realizaciones, el enlace de comunicación 103, así como una o más de las otras interfaces de comunicación que se muestran en la Fig. 1, puede utilizar uno o más protocolos de comunicación RF, un protocolo de comunicación por infrarrojos, un protocolo de comunicación por Bluetooth, un protocolo de comunicación inalámbrico 802.11x, o un protocolo de comunicación inalámbrico equivalente que permita la comunicación segura e inalámbrica de varios conjuntos (por ejemplo, según los requisitos de la Ley de Transferibilidad y Responsabilidad del Seguro Sanitario (HIPPA), mientras se evitan posibles colisiones e interferencias de datos.

[0070] La Fig. 2 muestra un diagrama de bloque de una realización de un conjunto de procesamiento de datos 102 del sistema de monitorización de analitos que se muestra en la Fig. 1. Los componentes de entrada y/o interfaz de usuario pueden estar incluidos o un conjunto de procesamiento de datos puede estar libre de los componentes de entrada y/o interfaz de usuario. En ciertas realizaciones, uno o más circuitos integrados específicos de la aplicación (ASIC) (por ejemplo, que tienen circuitos de procesamiento y memoria no transitoria para almacenar instrucciones de software para su ejecución por los circuitos de procesamiento) pueden usarse para implementar una o más funciones o rutinas asociadas a las operaciones del conjunto de procesamiento de datos (y/o dispositivo de visualización) usando, por ejemplo, una o más máquinas de estado y búferes.

[0071] Como se puede observar en la realización de la Fig. 2, el sensor de analitos 101 (Fig. 1) incluye cuatro contactos, tres de los cuales son electrodos; el electrodo de trabajo (W) 210, el electrodo de referencia (R) 212 y el contraelectrodo (C) 213, cada uno acoplado operativamente a la interfaz analógica 201 del conjunto de procesamiento de datos 102. Esta realización también muestra un contacto de protección opcional (G) 211. Pueden emplearse menos o más electrodos. Por ejemplo, las funciones del contraelectrodo y el electrodo de referencia pueden ser servidas por un solo contraelectrodo/electrodo de referencia. En algunos casos, puede haber más de un electrodo de trabajo y/o electrodo de referencia y/o contraelectrodo, etc.

[0072] La Fig. 3 es un diagrama de bloque de una realización de un conjunto de recepción/monitorización, como el dispositivo de visualización principal 104 del sistema de monitorización de analitos de la Fig. 1. El dispositivo de visualización principal 104 incluye uno o más de: una interfaz de tira reactiva 301, un receptor de RF 302, una entrada de usuario 303, una sección de detección de temperatura opcional 304 y un reloj 305, cada uno de los cuales está acoplado operativamente a una sección de procesamiento y almacenamiento 307 (que puede incluir circuitos de procesamiento y una memoria no transitoria que almacena instrucciones de software para su ejecución por los circuitos de procesamiento). El dispositivo de visualización principal 104 también incluye una fuente de alimentación 306 acoplada de forma operativa a una sección de monitorización y conversión de energía 308. Además, la sección de conversión y monitorización de energía 308 también está acoplada a la sección de procesamiento y almacenamiento 307. Además, también se muestra una sección de comunicación en serie del receptor 309, y una salida 310, cada una acoplada de forma operativa a la sección de procesamiento y almacenamiento 307. El dispositivo de visualización principal 104 puede incluir componentes de entrada y/o interfaz de usuario o puede estar libre de componentes de entrada y/o interfaz de usuario.

[0073] En determinadas realizaciones, la interfaz de la tira reactiva 301 incluye una porción de prueba de analitos (por ejemplo, una porción de prueba de nivel de glucosa) que recibe una prueba de analitos en la sangre (u otra muestra de fluido corporal) o información relacionada con la misma. Por ejemplo, la interfaz de la tira reactiva 301 puede incluir un puerto de la tira reactiva que recibe una tira reactiva (por ejemplo, una tira reactiva de glucosa). El

dispositivo puede determinar el nivel de analitos de la tira reactiva y, opcionalmente, visualizar (o indicar de algún modo) el nivel de analitos en la salida 310 del dispositivo de visualización principal 104. Se puede emplear cualquier tira reactiva adecuada, por ejemplo, tiras reactivas que solo requieren una cantidad muy pequeña (por ejemplo, 3 microlitros o menos, por ejemplo, 1 microlitro o menos, por ejemplo, 0,5 microlitros o menos, por ejemplo, 0,1 microlitros o menos), de muestra aplicada a la tira para obtener información precisa sobre la glucosa. La información sobre la glucosa obtenida por un dispositivo de prueba de glucosa in vitro puede usarse para una variedad de propósitos, cálculos, etc. Por ejemplo, la información puede usarse para calibrar el sensor 101 (Fig. 1), confirmar los resultados del sensor 101 para aumentar la confianza del mismo (por ejemplo, en casos en los que la información obtenida por el sensor 101 se emplea en decisiones relacionadas con la terapia), etc.

[0074] En realizaciones adicionales, el conjunto de procesamiento de datos 102 y/o el dispositivo de visualización principal 104 y/o el dispositivo de visualización secundario 106, y/o el terminal de procesamiento de datos/dispositivo de infusión 105 pueden configurarse para recibir el valor de analitos de forma inalámbrica a través de un enlace de comunicación desde, por ejemplo, un medidor de glucosa en la sangre. En realizaciones adicionales, un usuario que manipula o utiliza el sistema de monitorización de analitos 100 puede introducir manualmente el valor de analitos con, por ejemplo, una interfaz de usuario (por ejemplo, un teclado, teclado táctil, comandos de voz y similares) incorporada en el conjunto o los conjuntos de procesamiento de datos 102, el dispositivo de visualización principal 104, el dispositivo de visualización secundario 106 o el terminal de procesamiento de datos/dispositivo de infusión 105.

[0075] La Fig. 4 muestra esquemáticamente una realización de un sensor de analitos 400 según las realizaciones de la presente descripción. Esta realización del sensor incluye los electrodos 401, 402 y 403 sobre una base 404. Los electrodos (y/u otras características) pueden aplicarse o, de cualquier otro modo procesarse, usando cualquier tecnología adecuada, por ejemplo, deposición química de vapor (CVD), deposición física de vapor, pulverización, pulverización reactiva, impresión, recubrimiento, ablación (por ejemplo, ablación por láser), pintura, recubrimiento por inmersión, grabado y similares. Los materiales conductores incluyen, entre otros, aluminio, carbono (incluido grafito), cobalto, cobre, galio, oro, indio, iridio, hierro, plomo, magnesio, mercurio (como una amalgama), níquel, niobio, osmio, paladio, platino, renio, rodio, selenio, silicio (por ejemplo, silicio policristalino dopado), plata, tantalio, estaño, titanio, tungsteno, uranio, vanadio, zinc, circonio, mezclas de los mismos y aleaciones, óxidos o compuestos metálicos de estos elementos.

[0076] El sensor de analitos 400 puede implantarse en su totalidad en un usuario o puede configurarse de modo tal que solo una porción (interna) se posicione dentro de un usuario y otra porción (externa) se posicione fuera de un usuario. Por ejemplo, el sensor 400 puede incluir una primera porción que puede posicionarse encima de una superficie de la piel 410 y una porción que se posiciona debajo de la superficie de la piel. En tales realizaciones, la porción externa puede incluir contactos (conectados a los electrodos respectivos de la segunda porción por medio de trazas) para conectarse con otro dispositivo, también externo al usuario, como un dispositivo de control de sensor. Si bien la realización de la Fig. 4 muestra tres electrodos uno al lado del otro en la misma superficie de la base 404, se contemplan otras configuraciones, por ejemplo, menos o más electrodos, algunos o todos los electrodos en superficies diferentes de la base o presentes en otra base, algunos o todos los electrodos apilados juntos, electrodos de diferentes materiales y dimensiones, etc.

[0077] La Fig. 5A muestra una vista en perspectiva de una realización de un sensor de analitos 500 que presenta una primera porción (la cual, en esta realización, puede estar caracterizada como una porción principal) posicionable encima de una superficie de la piel 510, y una segunda porción (la cual, en esta realización, puede estar caracterizada como una porción menor) que incluye una punta de inserción 530, posicionable debajo de la superficie de la piel, por ejemplo, penetrando a través de la piel y dentro de, por ejemplo, un espacio subcutáneo 520, en contacto con el biofluido del usuario, como el fluido intersticial. Las porciones de contacto de un electrodo de trabajo 511, un electrodo de referencia 512 y un contraelectrodo 513 se posicionan en la primera porción del sensor 500 situada encima de la superficie de la piel 510. El electrodo de trabajo 501, un electrodo de referencia 502 y un contraelectrodo 503 se muestran en la segunda porción 500 y, particularmente, en la punta de inserción 530. Las trazas pueden proporcionarse desde los electrodos en la punta 530 a los contactos, como se muestra en la Fig. 5A. Debe entenderse que pueden proporcionarse más o menos electrodos en un sensor. Por ejemplo, un sensor puede incluir más de un electrodo de trabajo y/o los contraelectrodos y electrodos de referencia pueden ser un único contraelectrodo/electrodo de referencia, etc.

[0078] La Fig. 5B muestra una vista transversal de una porción del sensor 500 de la Fig. 5A. Los electrodos 501, 509/502 y 503 del sensor 500, así como también el sustrato y las capas dieléctricas se proporcionan en una configuración o construcción en capas. Por ejemplo, como se muestra en la Fig. 5B, en una realización, el sensor 500 (como el sensor de analitos 101 de la Fig. 1), incluye una capa de sustrato 504 y una primera capa conductora 501, tal como de carbono, oro, etc., dispuesta en al menos una porción de la capa de sustrato 504 y que puede proporcionar el electrodo de trabajo. También se muestra una región de detección 508 dispuesta en al menos una porción de la primera capa conductora 501.

[0079] Una primera capa de aislamiento 505, como una primera capa dieléctrica en ciertas realizaciones, se dispone o estratifica en al menos una porción de la primera capa conductora 501 y, además, una segunda capa conductora 509 puede disponerse o apilarse por encima de al menos una porción de la primera capa de aislamiento (o capa dieléctrica) 505. Como se muestra en la Fig. 5B, la segunda capa conductora 509, junto con un segundo material conductor 502, tal como una capa de plata/cloruro de plata (Ag/AgCl), puede proporcionar el electrodo de referencia.

[0080] Una segunda capa de aislamiento 506, tal como una segunda capa dieléctrica en ciertas realizaciones puede disponerse o estratificarse en al menos una porción de la segunda capa conductora 509. Además, una tercera capa conductora 503 puede estar dispuesta en al menos una porción de la segunda capa de aislamiento 506 y puede proporcionar el contraelectrodo 503. Por último, una tercera capa de aislamiento 507 puede disponerse o estratificarse en al menos una porción de la tercera capa conductora 503. De esta manera, el sensor 500 puede estratificarse de tal manera que al menos una porción de cada una de las capas conductoras esté separada mediante una capa de aislamiento respectiva (por ejemplo, una capa dieléctrica). Las realizaciones de las Figuras 5A y 5B muestran las capas que tienen diferentes longitudes. En ciertos casos, algunas o todas las capas pueden presentar las mismas o diferentes longitudes y/o anchos.

[0081] En ciertas realizaciones, algunos o todos los electrodos 501, 502, 503 pueden proporcionarse en la misma cara del sustrato 504 en la construcción en capas, como se describió anteriormente, o, de manera alternativa, pueden proporcionarse de una manera coplanaria, de modo tal que dos o más electrodos pueden posicionarse en el mismo plano (por ejemplo, uno junto al otro (por ejemplo, en paralelo) o en un ángulo relativo al otro) en el sustrato 504. Por ejemplo, los electrodos coplanarios pueden incluir un espacio apropiado entre ellos y/o incluir un material dieléctrico o un material aislante dispuesto entre las capas/los electrodos conductores.

[0082] Además, en ciertas realizaciones, uno o más de los electrodos 501, 501.502, 503 pueden disponerse en lados opuestos del sustrato 504. En dichas realizaciones de sensores de doble cara, las almohadillas de contacto pueden estar en el mismo lado o en lados diferentes del sustrato. Por ejemplo, un electrodo puede estar en un primer lado y su contacto respectivo puede estar en un segundo lado, por ejemplo, una traza que conecta el electrodo y el contacto pueden atravesar el sustrato.

[0083] Las realizaciones de una configuración de sensor apilado de doble cara que se pueden utilizar en relación con la presente descripción se describen a continuación con referencia a las Fig. 6/8. La Fig. 6 muestra una vista en sección transversal de una porción distal de un sensor de analitos de doble cara 600. El sensor de analitos 600 incluye un sustrato base aislante al menos generalmente plano 601, por ejemplo, un sustrato base dieléctrico al menos generalmente plano, que tiene una primera capa conductora 602 que cubre sustancialmente la totalidad de una primera área de superficie, por ejemplo, el área de superficie superior, del sustrato aislante 601, por ejemplo, la capa conductora se extiende sustancialmente a toda la longitud del sustrato hasta el borde distal y a través de todo el ancho del sustrato de borde lateral a borde lateral. Una segunda capa conductora 603 cubre sustancialmente la totalidad de una segunda superficie, por ejemplo, el lado inferior, del sustrato base aislante 601. Sin embargo, una o ambas capas conductoras pueden terminar de manera proximal al borde distal y/o pueden presentar un ancho que es menor a aquel del sustrato 601, donde el ancho termina una distancia seleccionada desde los bordes laterales del sustrato, cuya distancia puede ser equidistante o variar de cada uno de los bordes laterales.

[0084] Una de la primera o segunda capa conductora, por ejemplo, la primera capa conductora 602, puede configurarse para incluir el electrodo de trabajo del sensor. La capa conductora opuesta, aquí, la segunda capa conductora 603, puede estar configurada para incluir un contraelectrodo y/o electrodo de referencia. Cuando la capa conductora 603 sirve como electrodo de referencia o contraelectrodo, pero no ambos, se puede proporcionar opcionalmente un tercer electrodo en un área de superficie de la porción proximal del sensor (no se muestra), en un sustrato separado, o como una capa conductora adicional colocada por encima o por debajo de la capa conductora 602 o 603 y separada de esas capas por una capa o capas aislantes. Por ejemplo, en algunas realizaciones, donde el sensor de analitos 600 está configurado para implantarse parcialmente, la capa conductora 603 puede configurarse para incluir un electrodo de referencia, y un tercer electrodo (no mostrado) y presente solo en una porción proximal no implantada del sensor puede configurarse para incluir el contraelectrodo del sensor.

[0085] Una primera capa aislante 604 cubre al menos una porción de la capa conductora 602 y una segunda capa aislante 605 cubre al menos una porción de la capa conductora 603. En una realización, al menos una de la primera capa aislante 604 y la segunda capa aislante 605 no se extiende hasta el extremo distal del sensor de analitos 600, dejando una región expuesta de la capa o capas conductoras.

[0086] La Fig. 7 muestra una vista en sección transversal de una porción distal de un sensor de analitos de doble cara 700. que incluye un sustrato base aislante al menos generalmente plano 701, por ejemplo, un sustrato base dieléctrico al menos generalmente plano, que tiene una primera capa conductora 702 que cubre sustancialmente la totalidad de una primera área de superficie, por ejemplo, el área de superficie superior, del sustrato aislante 701, por ejemplo, la capa conductora se extiende sustancialmente por toda la longitud del sustrato hasta el borde distal y a

través de todo el ancho del sustrato desde el borde lateral hasta el borde lateral. Una segunda capa conductora 703 cubre sustancialmente la totalidad de una segunda superficie, por ejemplo, el lado inferior, del sustrato base aislante 701. Sin embargo, una o ambas capas conductoras pueden terminar de manera proximal al borde distal y/o pueden presentar un ancho que es menor a aquel del sustrato aislante 701, donde el ancho termina una distancia seleccionada desde los bordes laterales del sustrato, cuya distancia puede ser equidistante o variar de cada uno de los bordes laterales.

[0087] En la realización de la Fig. 7, la capa conductora 702 está configurada para incluir un electrodo de trabajo que incluye una región de detección 702A dispuesta en al menos una porción de la primera capa conductora 702 como se muestra y como se analiza con mayor detalle a continuación. Si bien se muestra una única región de detección 702A, debe observarse que en otras realizaciones se puede utilizar una pluralidad de elementos de detección separados espacialmente.

[0088] En la realización de la Fig. 7, la capa conductora 703 está configurada para incluir un electrodo de referencia que incluye una capa secundaria de material conductor 703A, por ejemplo, Ag/AgCl, dispuesta sobre una porción distal de la capa conductora 703.

[0089] Una primera capa aislante 704 cubre una porción de la capa conductora 702 y una segunda capa aislante 705 cubre una porción de la capa conductora 703. La primera capa aislante 704 no se extiende hasta el extremo distal del sensor de analitos 700 dejando una región expuesta de la capa conductora donde se coloca la región de detección 702A. En cuanto a la capa aislante 705 en el electrodo inferior/de referencia del sensor, la misma puede extenderse con cualquier longitud adecuada de la sección distal del sensor, es decir; que puede extenderse toda la longitud de las capas tanto principal como secundaria o sus porciones. Por ejemplo, como se ilustra en la Fig. 7, la capa aislante inferior 705 se extiende por toda el área de superficie inferior del material conductor secundario 703A, pero termina de manera proximal hasta el extremo distal de la longitud de la capa conductora 703. Cabe señalar que al menos los extremos del material conductor secundario 703A que se extienden a lo largo de los bordes laterales del sustrato 701 no están cubiertos por la capa aislante 705 y, como tales, están expuestos al ambiente durante el uso operativo.

[0090] En una realización alternativa, como se muestra en la Fig. 8, el sensor de analitos 800 tiene una capa aislante 804 en el lado del electrodo de trabajo de un sustrato base aislante 801, que puede proporcionarse antes de la región de detección 802A, por lo que la capa aislante 804 tiene al menos dos porciones separadas entre sí en la capa conductora 802. La región de detección 802A, a continuación, se proporciona en el espacio entre las dos porciones. Se pueden proporcionar más de dos porciones separadas, por ejemplo, cuando se desea una pluralidad de componentes o capas de detección. La capa aislante inferior 805 tiene una longitud que termina proximalmente de la capa conductora secundaria 803A en la capa conductora principal inferior 803. Pueden proporcionarse capas conductoras y dieléctricas adicionales en cualquiera o ambas caras de los sensores, como se describió anteriormente.

[0091] Mientras que las figuras 6-8 representan o se describen en el presente documento como capaces de proporcionar los electrodos de trabajo y de referencia en una configuración en capas particular, debe observarse que el posicionamiento relativo de estas capas puede modificarse. Por ejemplo, se puede proporcionar una capa de contraelectrodo en un lado de un sustrato base aislante mientras que las capas de electrodo de trabajo y de referencia se proporcionan en una configuración apilada en el lado opuesto del sustrato base aislante. Además, se puede proporcionar una cantidad de electrodos diferente a la ilustrada en las Figs. 6-8 ajustando el número de capas conductoras y aislantes. Por ejemplo, se puede proporcionar un sensor de 3 o cuatro electrodos.

[0092] Por último, una o más membranas, que pueden funcionar como una o más de una capa de modulación de flujo de analitos y/o una capa de eliminación de interferentes y/o una capa biocompatible, analizadas con más detalles a continuación, pueden proporcionarse con, en o alrededor del sensor, por ejemplo, como una o más de la(s) capa(s) más externas. Los expertos en la materia reconocerán fácilmente que la membrana puede adoptar muchas formas. La membrana puede incluir solo un componente o múltiples componentes. La membrana puede tener una forma globular, tal como si abarcara una región terminal del sensor (por ejemplo, los lados laterales y la punta terminal). La membrana puede tener una estructura generalmente plana y puede caracterizarse como una capa. Las membranas planas pueden ser lisas o pueden tener variaciones superficiales (topológicas) menores. La membrana también se puede configurar como otras estructuras no planas. Por ejemplo, la membrana puede tener una forma cilíndrica o una forma parcialmente cilíndrica, una forma hemisférica u otra forma parcialmente esférica, una forma irregular u otra forma redondeada o curva.

[0093] En ciertas realizaciones, como se ilustra en la Fig. 7, una primera capa de membrana 706 puede proporcionarse únicamente sobre la región de detección 702A en el electrodo de trabajo 702 para modular la velocidad de difusión o flujo del analito hacia la región de detección. Para las realizaciones en las que una capa de membrana se proporciona sobre un único componente/material, puede ser adecuado hacerlo con la misma configuración y procedimiento de rayado que se usa para otros materiales/componentes. Aquí, el material de membrana 706 preferentemente presenta un ancho mayor que aquel del componente de detección 702A. Ya que actúa para limitar el

flujo del analito hacia el área activa del sensor y, por consiguiente, contribuye a la sensibilidad del sensor, controlar el grosor de la membrana 706 es importante. La proporción de la membrana 706 en forma de una franja/banda facilita el control de su grosor. Una segunda capa de membrana 707, que recubre el área de superficie restante de la cola del sensor, puede proporcionarse además para que sirva como un recubrimiento conformado biocompatible y proporcione
5 bordes suaves en todo el sensor. En otras realizaciones del sensor, como se ilustra en la Fig. 8, una única membrana homogénea 806 puede recubrirse sobre toda el área de superficie del sensor, o al menos cubrir ambas caras de la porción de cola distal. Cabe señalar que, para recubrir los bordes distal y laterales del sensor, es posible que el material de membrana tenga que ser aplicado posteriormente a la singularización de los precursores del sensor. En algunas realizaciones, el sensor de analitos se recubre por inmersión después de la singularización para aplicar una o más
10 membranas. Alternativamente, el sensor de analitos podría estar recubierto con una boquilla de ranura en la que cada lado del sensor de analitos está recubierto por separado.

[0094] La Fig. 9 muestra una vista en sección transversal de una porción distal de un sensor de analitos de doble cara de ejemplo 900 según una realización de la presente descripción, donde el sensor de analitos de doble
15 cara incluye un sustrato base aislante al menos generalmente plano 901, por ejemplo, un sustrato base dieléctrico al menos generalmente plano, que tiene una primera capa conductora 902. Una segunda capa conductora 903 se coloca en un primer lado, por ejemplo, el lado inferior, del sustrato base aislante 901. Aunque se representa como extendiéndose al borde distal del sensor, una o ambas capas conductoras pueden terminar de manera proximal al borde distal y/o pueden presentar un ancho que es menor que el del sustrato 901, donde el ancho termina una distancia
20 seleccionada desde los bordes laterales del sustrato, cuya distancia puede ser equidistante o variar de cada uno de los bordes laterales. Véase, por ejemplo, el conjunto de sensor de analitos 900, analizado con más detalle a continuación, en el que se proporcionan una primera y segunda capas conductoras que definen electrodos, que incluyen, por ejemplo, trazas de electrodo, que tienen anchuras que son menores que las del sustrato base aislante.

[0095] En la realización de la Fig. 9, la capa conductora 903 está configurada para incluir un electrodo de trabajo que incluye una región de detección 908 dispuesta en al menos una porción de la capa conductora 903, cuya
25 región de detección se analiza con mayor detalle a continuación. Cabe señalar que se puede utilizar una pluralidad de componentes o capas de detección separados espacialmente en la formación del electrodo de trabajo, por ejemplo, se pueden proporcionar uno o más "puntos" o áreas de detección en la capa conductora 903, como se muestra en el presente documento, o se puede usar un único componente de detección (no mostrado).
30

[0096] En la realización de la Fig. 9, la capa conductora 906 está configurada para incluir un electrodo de referencia que incluye una capa secundaria de material conductor 906A, por ejemplo, Ag/AgCl, dispuesta en una
35 porción distal de la capa conductora 906. Al igual que las capas conductoras 902 y 903, la capa conductora 906 puede terminar de manera proximal al borde distal y/o puede presentar un ancho que es menor que el del sustrato 901, donde el ancho termina una distancia seleccionada desde los bordes laterales del sustrato, cuya distancia puede ser equidistante o variar de cada uno de los bordes laterales, como se indica con mayor detalle más adelante en referencia a las Figs. 10A-10C.

[0097] En la realización que se muestra en la Fig. 9, la capa conductora 902 está configurada para incluir un contraelectrodo. Una primera capa aislante 904 cubre una porción de la capa conductora 902 y una segunda capa
40 aislante 905 cubre una porción de la capa conductora 903. La primera capa aislante 904 no se extiende hasta el extremo distal del sensor de analitos 900 dejando una región expuesta de la capa conductora 902 que actúa como el contraelectrodo. Una capa aislante 905 cubre una porción de la capa conductora 903 dejando una región expuesta de
45 la capa conductora 903 donde se coloca la región de detección 908. Tal como se analizó anteriormente, se pueden proporcionar múltiples componentes o capas de detección separados espacialmente (tal como se muestra) en algunas realizaciones, mientras que en otras realizaciones se puede proporcionar una única región de detección. La capa aislante 907 en un primer lado, por ejemplo, el lado inferior del sensor (en la vista proporcionada por la Figura 9),
50 puede extenderse a cualquier longitud adecuada de la sección distal del sensor, por ejemplo, puede extenderse a toda la longitud de ambas capas conductoras 906 y 906A o partes de las mismas. Por ejemplo, como se ilustra en las Fig. 9, la capa aislante inferior 907 se extiende por toda el área de superficie inferior del material conductor secundario 906A, pero termina de manera proximal al extremo distal de la longitud de la capa conductora 906. Cabe señalar que al menos los extremos del material conductor secundario 906A que se extienden a lo largo de los bordes laterales del sustrato 901 no están cubiertos por la capa aislante 907 y, como tales, están expuestos al ambiente durante el uso
55 operativo.

[0098] En otras realizaciones del sensor, como se ilustra en la Fig. 9, una membrana homogénea 909 puede recubrirse sobre toda el área de superficie del sensor, o al menos cubrir ambas caras de la porción de cola distal. Cabe señalar que, para recubrir los bordes distal y laterales del sensor, es posible que el material de membrana tenga
60 que ser aplicado posteriormente a la singularización de los precursores del sensor. En algunas realizaciones, el sensor de analitos se recubre por inmersión después de la singularización para aplicar una o más membranas (o para aplicar una membrana en varias etapas). Alternativamente, el sensor de analitos podría estar recubierto con una boquilla de ranura en la que cada lado del sensor de analitos está recubierto por separado. La membrana 909 se muestra en la Fig. 9 con una forma cuadrada que coincide con las variaciones superficiales subyacentes, pero también puede tener

una forma más globular o amorfa.

[0099] Cuando se fabrican sensores en capas, puede ser deseable utilizar capas aislantes relativamente delgadas para reducir el ancho total del sensor. Por ejemplo, con referencia a la Fig. 9, las capas aislantes 904, 905 y 907 pueden ser relativamente delgadas con respecto a la capa de sustrato aislante 901. Por ejemplo, las capas aislantes 904, 905 y 907 pueden tener un espesor en el intervalo de 20-25 μ m, mientras que la capa de sustrato 901 tiene un espesor en el intervalo de 0,1 a 0,15 mm. Sin embargo, durante la singularización de los sensores, donde dicha singularización se logra cortando a través de dos o más capas conductoras que están separadas por dichas capas aislantes delgadas, puede producirse un cortocircuito entre las dos capas conductoras.

[0100] Un procedimiento para abordar este problema potencial es proporcionar una de las capas conductoras, por ejemplo, capas de electrodos, al menos en parte como un electrodo relativamente estrecho, que incluye, por ejemplo, una traza conductora relativamente estrecha, de tal manera que durante el proceso de singularización el sensor se corta a cada lado del electrodo estrecho de tal manera que un electrodo se corta sin cortar a través del electrodo estrecho.

[0101] Por ejemplo, con referencia a las Figs. 10A-10C, se representa un sensor 1000 que incluye capas aislantes 1003 y 1005. Las capas aislantes 1003 y 1005 pueden ser delgadas con respecto a la capa de sustrato base aislante generalmente plana 1001, o viceversa. Por ejemplo, las capas aislantes 1003 y 1005 pueden tener un espesor en el intervalo de 15-30 μ m, mientras que la capa de sustrato 1001 tiene un espesor en el intervalo de 0,1 a 0,15mm. Dichos sensores pueden fabricarse en láminas en las que una única lámina incluye una pluralidad de sensores. Sin embargo, tal proceso generalmente requiere la singularización de los sensores antes de su uso. Cuando dicha singularización requiere cortar a través de dos o más capas conductoras que están separadas por capas aislantes, puede producirse un cortocircuito entre las dos capas conductoras, particularmente si las capas aislantes son delgadas. Con el fin de evitar dicho cortocircuito, se pueden cortar menos que todas las capas conductoras durante el proceso de singularización. Por ejemplo, al menos una de las capas conductoras puede proporcionarse al menos en parte como un electrodo, por ejemplo, incluyendo una traza conductora, que tiene un ancho estrecho en relación con una o más de otras capas conductoras, de modo que durante el proceso de singularización se corta una primera capa conductora separada de una segunda capa conductora solo por una capa aislante delgada, por ejemplo, una capa aislante que tiene un espesor en el intervalo de 15-30 μ m, mientras que no se corta una segunda capa conductora.

[0102] Por ejemplo, con referencia a las Figs. 10A y 10C, un sensor 1000 incluye un sustrato base aislante al menos generalmente plano 1001. Situada en el sustrato de base aislante al menos generalmente plano 1001 hay una primera capa conductora 1002. Una primera capa aislante relativamente delgada 1003, por ejemplo, una capa aislante que tiene un espesor en el intervalo de 15-30 μ m, se coloca en la primera capa conductora 1002 y la segunda capa conductora 1004 se coloca en la capa aislante relativamente delgada 1003. Finalmente, una segunda capa aislante relativamente delgada 1005, por ejemplo, una capa aislante que tiene un espesor en el intervalo de 15-30 μ m, se coloca sobre la segunda capa conductora 1004.

[0103] Como se muestra en la Fig. 10B, la primera capa conductora 1002 puede ser un electrodo que tiene un ancho estrecho con respecto a la capa conductora 1004, como se muestra en la sección transversal de la Fig. 10B tomada en las líneas A-A. Alternativamente, la segunda capa conductora 1004 puede ser un electrodo conductor que tiene un ancho estrecho con respecto a la capa conductora 1002, como se muestra en la sección transversal de la Fig. 10C tomada en las líneas A-A. Las líneas de corte de singularización 1006 se muestran en las Fig. 10B y 10C. El sensor se puede singularizar, por ejemplo, cortando a cada lado del electrodo conductor relativamente estrecho, por ejemplo, en las regiones 1007, como se muestra en las Fig. 10B y 10C. Con referencia a la Fig. 10B, la singularización mediante corte a lo largo de las líneas de corte de singularización 1006 da como resultado el corte a través de la capa conductora 1004, pero no de la capa conductora 1002. Con referencia a la Fig. 10C, la singularización mediante corte a lo largo de las líneas de corte de singularización 1006 da como resultado el corte a través de la capa conductora 1002, pero no de la capa conductora 1004.

[0104] Una realización de una región de detección puede describirse como el área mostrada esquemáticamente en la Fig. 5B como 508 y la Fig. 9 como 908. Como se señaló anteriormente, la región de detección puede proporcionarse como un único componente de detección como se muestra en la Fig. 5B como 508, la Fig. 7 como 702A y la Fig. 8 como 802A, o proporcionarse como una pluralidad de componentes de detección como se muestra en la Fig. 9 como 908. Una pluralidad de componentes de detección o "puntos" de detección se describe en la publicación de solicitud de patente estadounidense n.º 2012/0150005.

[0105] El término "región de detección" es un término amplio y puede describirse como el área química activa del biosensor. Los expertos en la materia reconocerán fácilmente que la región de detección puede adoptar muchas formas. La región de detección puede incluir solo un componente, o múltiples componentes (por ejemplo, tal como la región de detección 908 de la Fig. 9). En la realización de la Fig. 5B, por ejemplo, la región de detección es una estructura generalmente plana y puede caracterizarse como una capa. Las regiones de detección planas pueden ser lisas o pueden tener variaciones superficiales (topológicas) menores. La región de detección también puede ser una

estructura no plana. Por ejemplo, la región de detección puede tener una forma cilíndrica o una forma parcialmente cilíndrica, una forma hemisférica u otra forma parcialmente esférica, una forma irregular u otra forma redondeada o curva. La formulación de la región de detección, que puede incluir un agente transductor de glucosa, puede incluir, por ejemplo, entre otros constituyentes, un mediador redox, tal como, por ejemplo, un peróxido de hidrógeno o un complejo de metal de transición, tal como un complejo que contiene rutenio o un complejo que contiene osmio, y una enzima sensible al analito, tal como, por ejemplo, una enzima sensible a la glucosa (por ejemplo, glucosa oxidasa, glucosa deshidrogenasa, etc.) o una enzima sensible al lactato (por ejemplo, lactato oxidasa). En algunas realizaciones, la región de detección incluye glucosa oxidasa. La región de detección también puede incluir otros componentes opcionales, tal como, por ejemplo, un polímero y un reticulante de epóxido de cadena corta, bifuncional, tal como polietilenglicol (PEG).

[0106] En determinados casos, la enzima sensible al analito se distribuye por toda la región de detección. Por ejemplo, la enzima sensible al analito puede distribuirse uniformemente en toda la región de detección, de tal manera que la concentración de la enzima sensible al analito es sustancialmente la misma en toda la región de detección. En algunos casos, la región de detección puede tener una distribución homogénea de la enzima sensible al analito. En ciertas realizaciones, el mediador redox se distribuye por toda la región de detección. Por ejemplo, el mediador redox puede distribuirse uniformemente en toda la región de detección, de tal manera que la concentración del mediador redox es sustancialmente la misma en toda la región de detección. En algunos casos, la región de detección puede tener una distribución homogénea del mediador redox. En determinadas realizaciones, tanto la enzima sensible al analito como el mediador redox se distribuyen uniformemente por toda la región de detección, como se describió anteriormente.

[0107] Como se señaló anteriormente, los sensores de analitos pueden incluir una enzima sensible al analito para proporcionar un componente de detección o región de detección. Algunos analitos, tales como el oxígeno, se pueden electrooxidar o electroreducir directamente en un sensor, y más específicamente al menos en un electrodo de trabajo de un sensor. Otros analitos, tales como glucosa y lactato, requieren la presencia de al menos un agente de transferencia de electrones y/o al menos un catalizador para facilitar la electrooxidación o electroreducción del analito. También se pueden usar catalizadores para aquellos analitos, tales como oxígeno, que se pueden electrooxidar o electroreducir directamente sobre el electrodo de trabajo. Para estos analitos, cada electrodo de trabajo incluye una región de detección (véase, por ejemplo, la región de detección 508 de la Fig. 5B) próxima a o sobre una superficie de un electrodo de trabajo. En muchas realizaciones, una región de detección se forma cerca o solo en una pequeña porción de al menos un electrodo de trabajo.

[0108] La región de detección puede incluir uno o más componentes contruidos para facilitar la oxidación o reducción electroquímica del analito. La región de detección puede incluir, por ejemplo, un catalizador para catalizar una reacción del analito y producir una respuesta en el electrodo de trabajo, un agente de transferencia de electrones para transferir electrones entre el analito y el electrodo de trabajo (u otro componente), o ambos.

[0109] Se puede usar un abanico de configuraciones de región de detección diferentes. La región de detección a menudo se encuentra en contacto con o cerca de un electrodo, como el electrodo de trabajo. En ciertas realizaciones, la región de detección se deposita sobre el material conductor del electrodo de trabajo. La región de detección puede extenderse más allá del material conductor del electrodo de trabajo. En algunos casos, la región de detección también puede extenderse sobre otros electrodos, por ejemplo, sobre el contraelectrodo y/o el electrodo de referencia (o si se proporciona el contraelectrodo/electrodo de referencia).

[0110] Una región de detección que está en contacto directo con el electrodo de trabajo puede contener un agente de transferencia de electrones para transferir electrones directa o indirectamente entre el analito y el electrodo de trabajo, así como un catalizador para facilitar una reacción del analito. Por ejemplo, se puede formar un electrodo de glucosa, lactato u oxígeno que tiene una región de detección que contiene un catalizador, tal como glucosa oxidasa, glucosa deshidrogenasa, lactato oxidasa o lacasa, respectivamente, y un agente de transferencia de electrones que facilita la electrooxidación de la glucosa, el lactato o el oxígeno, respectivamente.

[0111] En otras realizaciones, la región de detección no se deposita directamente en el electrodo de trabajo. En lugar de eso, la región de detección 508 (Fig. 5), por ejemplo, puede estar espaciada del electrodo de trabajo y separada del electrodo de trabajo, por ejemplo, mediante una capa de separación. Una capa de separación puede incluir una o más membranas o películas o una distancia física. Además de separar el electrodo de trabajo de la región de detección, la capa de separación también puede actuar como una capa limitante del transporte en masa, y/o una capa de eliminación de interferentes y/o una capa biocompatible.

[0112] En ciertas realizaciones que incluyen más de un electrodo de trabajo, uno o más de los electrodos de trabajo podrían no presentar una región de detección correspondiente, o podrían presentar una región de detección que no contiene uno o más componentes (por ejemplo, un agente de transferencia de electrones y/o un catalizador) necesarios para electrolizar el analito. Por consiguiente, la señal en este electrodo de trabajo puede corresponder a la señal de fondo que puede eliminarse de la señal del analito obtenida de uno o más de otros electrodos de trabajo

asociados a las regiones de detección totalmente funcionales mediante, por ejemplo, la sustracción de la señal.

[0113] En ciertas realizaciones, la región de detección incluye uno o más agentes de transferencia de electrones. Los agentes de transferencia de electrones que pueden emplearse son iones o moléculas electrorreducibles y electrooxidables que presentan potenciales redox y están algunos cientos de milivoltios por encima o por debajo del potencial redox del electrodo de calomel estándar (SCE). El agente de transferencia de electrones puede ser orgánico, organometálico o inorgánico. Los ejemplos de especies redox orgánicas son las quinonas y especies que, en su estado oxidado, tienen estructuras quinoides, tales como azul del Nilo e indofenol. Los ejemplos de especies redox organometálicas son metallocenos tales como el ferroceno. Ejemplos de especies redox inorgánicas son hexacianoferrato (III), hexamina de rutenio, etc. Los ejemplos adicionales incluyen los descritos en las Patentes de EE. UU. N.º 6.736.957, 7.501.053 y 7.754.093.

[0114] En ciertas realizaciones, los agentes de transferencia de electrones presentan estructuras o cargas que evitan o sustancialmente reducen la pérdida de difusión del agente de transferencia de electrones durante el período de tiempo en el que se analiza la muestra. Por ejemplo, los agentes de transferencia de electrones incluyen, entre otros, especies redox, por ejemplo, unidas a un polímero que puede, a su vez, estar dispuesto en o cerca del electrodo de trabajo. La unión entre las especies redox y el polímero puede ser covalente, coordinada o iónica. Si bien cualquier especie redox orgánica, organometálica o inorgánica puede unirse a un polímero y usarse como un agente de transferencia de electrones, en ciertas realizaciones, la especie redox es un compuesto o complejo de metal de transición, por ejemplo, compuestos o complejos de osmio, rutenio, acero y cobalto. Se reconocerá que muchas especies redox descritas para el uso con un componente polimérico también pueden usarse, sin un componente polimérico.

[0115] Las realizaciones de agentes de transferencia de electrones poliméricos contienen una especie redox unida covalentemente en una composición polimérica. Un ejemplo de este tipo de mediador es el poli(vinilferroceno). Otro tipo de agente de transferencia de electrones contiene una especie redox unida iónicamente. Este tipo de mediador puede incluir un polímero cargado y acoplado a una especie redox cargada de manera opuesta. Los ejemplos de este tipo de mediador incluyen un polímero con carga negativa acoplado a una especie redox con carga positiva, como un catión de polipiridilo de osmio o rutenio. Otro ejemplo de un mediador unido iónicamente es un polímero cargado positivamente, tal como poli(4-vinilpiridina) o poli(1-vinilimidazol) cuaternizados, acoplado a una especie redox cargada negativamente, tal como ferricianida o ferrocianida. En otras realizaciones, los agentes de transferencia de electrones incluyen especies redox unidas de manera coordinante a un polímero. Por ejemplo, el mediador se puede formar mediante coordinación de un complejo de 2,2'-bipiridilo de osmio o cobalto a poli(1-vinilimidazol) o poli(4-vinilpiridina).

[0116] Los agentes de transferencia de electrones adecuados son los complejos de metal de transición de osmio con uno o más ligandos, con cada ligando presentando un heterociclo que contiene nitrógeno, como 2,2'-bipiridina, 1,10-fenantrolina, 1-metilo, 2-piridil biimidazol, o los derivados de los mismos. Los agentes de transferencia de electrones también pueden presentar uno o más ligandos unidos covalentemente en un polímero, con cada ligando presentando al menos un heterociclo que contiene nitrógeno, como piridina, imidazol o derivados de los mismos. Un ejemplo de un agente de transferencia de electrones incluye (a) un polímero o copolímero que presenta grupos funcionales de imidazol o piridina, y (b) cationes de osmio en complejos con dos ligandos, con cada ligando conteniendo 2,2'-bipiridina, 1,10-fenantrolina o derivados de los mismos, sin que los dos ligandos sean necesariamente los mismos. Algunos derivados de 2,2'-bipiridina para la formación de complejos con el catión de osmio incluyen, entre otros, 4,4'-dimetil-2,2'-bipiridina y mono, di y polialcoxi-2,2'-bipiridinas, tal como 4,4'-dimetoxi-2,2'-bipiridina. Los derivados de 1,10-fenantrolina para la formación de complejos con el catión de osmio incluyen, entre otros, 4,7-dimetil-1,10-fenantrolina y mono, di y polialcoxi-1,10-fenantrolinas, tales como 4,7-dimetoxi-1,10-fenantrolina. Los polímeros para la formación de complejos con el catión de osmio incluyen, entre otros, los polímeros y copolímeros de poli(1-vinil imidazol) (al que se hace referencia como «PVI») y poli(4-vinil piridina) (a la que se hace referencia como «PVP»). Los sustituyentes de copolímeros apropiados de poli(1-vinil imidazol) incluyen acrilonitrilo, acrilamida, y N-vinil imidazol sustituido o cuaternizado, por ejemplo, agentes de transferencia de electrones con osmio en un complejo a un polímero o copolímero de poli(1-vinilimidazol).

[0117] Las realizaciones pueden emplear agentes de transferencia de electrones que presentan un potencial redox que oscila desde alrededor de -200 mV a aproximadamente +200 mV, contra el electrodo de calomel estándar (SCE). La región de detección también puede incluir un catalizador que es capaz de catalizar una reacción del analito. En algunas realizaciones, el catalizador también puede actuar como un agente de transferencia de electrones. Un ejemplo de un catalizador adecuado es una enzima que cataliza una reacción del analito. Cuando el analito de interés es glucosa, puede usarse, por ejemplo, un catalizador, como una glucosa oxidasa, una glucosa deshidrogenasa (por ejemplo, pirroloquinolina quinona (PQQ), una glucosa deshidrogenasa dependiente, una glucosa deshidrogenasa dependiente del dinucleótido de adenina y flavina (FAD) o una glucosa deshidrogenasa dependiente del dinucleótido de adenina de nicotinamida (NAD)). Cuando el analito de interés es el lactato, puede usarse un lactato oxidasa o una dehidrogenasa de lactato. La lacasa puede usarse cuando el analito de interés es oxígeno o cuando el oxígeno se genera o consume en respuesta a la reacción del analito.

- [0118]** En ciertas realizaciones, un catalizador puede unirse a un polímero, reticulando el catalizador con otro agente de transferencia de electrones que, como se describió anteriormente, puede ser polimérico. En ciertas realizaciones, también puede usarse un segundo catalizador. Este segundo catalizador puede usarse para catalizar una reacción de un compuesto de producto que resulta de la reacción catalizada del analito. El segundo catalizador puede operar con un agente de transferencia de electrones para electrolizar el compuesto del producto para generar una señal en el electrodo de trabajo. De manera alternativa, un segundo catalizador puede proporcionarse en una capa de eliminación de interferentes para catalizar las reacciones que eliminan los interferentes.
- [0119]** En ciertas realizaciones, el sensor funciona a un potencial de oxidación bajo, por ejemplo, un potencial de aproximadamente +40 mV frente a Ag/AgCl. Esta región de detección utiliza, por ejemplo, un mediador basado en osmio (Os) construido para un funcionamiento de bajo potencial. En consecuencia, en ciertas realizaciones, el elemento de detección es un componente redox activo que incluye (1) moléculas mediadoras basadas en osmio que incluyen ligandos (bidente) y (2) moléculas de la enzima de glucosa oxidasa. Estos dos constituyentes se combinan juntos en la región de detección del sensor.
- [0120]** Una capa limitante del transporte en masa (no mostrada), por ejemplo, una capa de modulación del flujo de analitos, puede incluirse con el sensor para que actúe como una barrera limitante de la difusión, a fin de reducir la velocidad de transporte en masa del analito, por ejemplo, glucosa o lactato, dentro de la región alrededor de los electrodos de trabajo. Las capas limitantes del transporte en masa son útiles para limitar el flujo de un analito a un electrodo de trabajo en un sensor electroquímico, de modo tal que el sensor responda de manera lineal sobre un gran intervalo de concentraciones de analitos y se calibre fácilmente. Las capas limitantes del transporte en masa pueden incluir polímeros y pueden ser biocompatibles. Una capa limitante del transporte en masa puede proporcionar muchas funciones, por ejemplo, biocompatibilidad y/o eliminación de interferentes, etc.
- [0121]** En determinadas realizaciones, una capa limitante del transporte de masa es una membrana compuesta por polímeros reticulados que contienen grupos de nitrógeno heterocíclicos, tales como polímeros de polivinilpiridina y polivinilimidazol. Las realizaciones también incluyen membranas que están hechas de un poliuretano o poliéteruretano, o un material químico relacionado, o membranas que están hechas de silicona y similares.
- [0122]** Una membrana puede formarse reticulando in situ un polímero, modificado con un resto zwitteriónico, un componente de copolímero no piridina y, opcionalmente, otro resto que es hidrófilo o hidrófobo, y/o tiene otras propiedades deseables, en una solución tamponada con alcohol. El polímero modificado puede elaborarse a partir de un polímero precursor que contiene grupos de nitrógeno heterocíclicos. Por ejemplo, un polímero precursor puede ser polivinilpiridina o polivinilimidazol. Opcionalmente, se pueden usar modificadores hidrófilos o hidrófobos para "ajustar" la permeabilidad de la membrana resultante a un analito de interés. Los modificadores hidrófilos opcionales, como los modificadores de poli(etilenglicol), hidroxilo y polihidroxilo, se pueden usar para mejorar la biocompatibilidad del polímero o la membrana resultante.
- [0123]** La membrana también se puede formar in situ aplicando una solución tamponada con alcohol de un reticulante y un polímero modificado sobre una región de detección que contiene una enzima y permitiendo que la solución se cure durante alrededor de uno a dos días u otro período de tiempo adecuado. La solución de polímero reticulante puede aplicarse a la región de detección colocando una o más gotas de la solución de la membrana en el sensor, sumergiendo el sensor en la solución de la membrana, pulverizando la solución de la membrana en el sensor o similares. En general, el grosor de la membrana es controlado por la concentración de la solución de la membrana, por el número de gotas de la solución aplicada, por el número de veces que el sensor se sumerge en la solución, por el volumen de solución pulverizado en el sensor o por cualquier combinación de estos factores. Una membrana aplicada de esta manera puede presentar cualquier combinación de las siguientes funciones: (1) limitación del transporte en masa, es decir, reducción del flujo del analito que puede alcanzar la región de detección, (2) mejora de biocompatibilidad o (3) reducción de interferentes.
- [0124]** En algunos casos, la membrana puede formar uno o más enlaces con la región de detección. Por enlaces se entiende cualquier tipo de interacción entre átomos o moléculas que permite que los compuestos químicos formen asociaciones entre sí, tales como, pero sin limitación, enlaces covalentes, enlaces iónicos, interacciones dipolo-dipolo, enlaces de hidrógeno, fuerzas de dispersión de London y similares. Por ejemplo, la polimerización in situ de la membrana puede formar reticulaciones entre los polímeros de la membrana y los polímeros en la región de detección. En ciertas realizaciones, la reticulación de la membrana a la región de detección facilita una reducción en la aparición de deslaminación de la membrana de la región de detección.
- [0125]** En ciertas realizaciones, el sistema de detección detecta que el peróxido de hidrógeno influye los niveles de glucosa. Por ejemplo, se puede construir un sensor detector de peróxido de hidrógeno en el que la región de detección incluye una enzima tal como la glucosa oxidasa, la glucosa deshidrogenasa o similares, y se posiciona de manera próxima al electrodo de trabajo. La región de detección puede estar cubierta por una o más capas, por ejemplo, una membrana que es selectivamente permeable a la glucosa. Una vez que la glucosa pasa a través de la membrana,

es oxidada por la enzima y la glucosa oxidasa reducida, a continuación, puede oxidarse mediante la reacción con el oxígeno molecular, a fin de producir peróxido de hidrógeno.

[0126] Ciertas realizaciones incluyen un sensor de detección de peróxido de hidrógeno construido a partir de una región de detección preparada mediante la combinación de dos componentes entre sí, por ejemplo: (1) un mediador redox tal como un complejo de metal de transición, incluido un complejo de polipiridilo de Os con potenciales de oxidación de alrededor de +200 mV frente a SCE, y (2) peroxidasa de rábano picante oxidado por periodato. Dicho sensor funciona en un modo reductivo; el electrodo de trabajo es controlado en un potencial negativo respecto al del complejo Os, lo que da lugar a la reducción mediada del peróxido de hidrógeno a través del catalizador HRP.

[0127] En otro ejemplo, un sensor potenciométrico puede construirse como se indica a continuación. Una región de detección de glucosa se construye mediante la combinación entre sí de (1) un polímero redox que contiene un complejo de metal de transición, incluidos complejos de polipiridilo de Os con potenciales de oxidación desde alrededor de -200 a +200 mV frente a SCE, y (2) glucosa oxidasa. Este sensor, a continuación, se puede usar en un modo potenciométrico, exponiendo el sensor a una solución que contiene glucosa, bajo condiciones de flujo corriente cero, y permitiendo que la relación de Os reducido/oxidado alcance un valor de equilibrio. La relación de Os reducido/oxidado varía de una manera reproducible con la concentración de glucosa y provocará la variación del potencial del electrodo de un modo similar.

[0128] El sustrato se puede formar usando un abanico de materiales no conductores, que incluyen, por ejemplo, materiales poliméricos o plásticos y materiales cerámicos. Los materiales adecuados para un sensor particular se pueden determinar, al menos en parte, basándose en el uso deseado del sensor y las propiedades de los materiales.

[0129] En algunas realizaciones, el sustrato es flexible. Por ejemplo, si el sensor está configurado para su implantación en un paciente, entonces, el sensor se puede hacer flexible (aunque también se pueden usar sensores rígidos para sensores implantables) a fin de reducir el dolor para el paciente y el daño en el tejido provocado por la implantación y/o el uso del sensor. A menudo, un sustrato flexible aumenta la comodidad del paciente y permite una gama más amplia de actividades. Los materiales adecuados para un sustrato flexible incluyen, por ejemplo, materiales plásticos o poliméricos no conductores y otros materiales no conductores, flexibles y deformables. Los ejemplos de materiales plásticos o poliméricos útiles incluyen termoplásticos tales como policarbonatos, poliésteres (p. ej., Mylar™ y tereftalato de polietileno (PET)), cloruro de polivinilo (PVC), poliuretanos, poliéteres, poliamidas, polioimidazoles o copolímeros de estos termoplásticos, tales como PETG (tereftalato de polietileno modificado con glicol).

[0130] En otras realizaciones, los sensores se fabrican usando un sustrato relativamente rígido, por ejemplo, para proporcionar soporte estructural frente a la flexión o la rotura. Los ejemplos de materiales rígidos que se pueden usar como el sustrato incluyen cerámicas escasamente conductoras, como el óxido de aluminio y el dióxido de silicio. El sensor implantable que presenta un sustrato rígido puede presentar una punta afilada y/o un borde afilado para ayudar en la implantación de un sensor sin un dispositivo de inserción adicional.

[0131] Se apreciará que, para muchos sensores y aplicaciones de sensores, tanto los sensores rígidos como los flexibles funcionan de manera adecuada. La flexibilidad del sensor también se puede controlar y variar a lo largo de un espectro continuo cambiando, por ejemplo, la composición y/o el espesor del sustrato.

[0132] Además de las consideraciones con respecto a la flexibilidad, a menudo es deseable que los sensores implantables tengan un sustrato que sea fisiológicamente inofensivo, por ejemplo, un sustrato aprobado por una agencia reguladora o institución privada para su uso in vivo.

[0133] El sensor puede incluir características opcionales para facilitar la inserción de un sensor implantable. Por ejemplo, el sensor puede ser puntiagudo en la punta 123 para facilitar la inserción. Además, el sensor puede incluir una lengüeta que ayuda a anclar el sensor dentro del tejido del paciente durante el funcionamiento del sensor. Sin embargo, la lengüeta es habitualmente lo suficientemente pequeña como para causar poco daño al tejido subcutáneo cuando se retira el sensor para su sustitución.

[0134] Opcionalmente, un sensor implantable también puede tener un agente anticoagulante dispuesto sobre una porción del sustrato que es implantada en un paciente. Este agente anticoagulante puede reducir o eliminar la coagulación de la sangre u otro fluido corporal alrededor del sensor, particularmente después de la inserción del sensor. Los coágulos de sangre pueden ensuciar el sensor o reducir de manera irreproducible la cantidad de analito que difunde al sensor. Los ejemplos de agentes anticoagulantes útiles incluyen la heparina y el activador del plasminógeno tisular (TPA), así como también otros agentes anticoagulantes conocidos.

[0135] El agente anticoagulante se puede aplicar a al menos una porción de esa parte del sensor que se va a implantar. El agente anticoagulante se puede aplicar, por ejemplo, mediante baño, pulverización, cepillado o inmersión, etc. El agente anticoagulante se deja secar en el sensor. El agente anticoagulante se puede inmovilizar sobre la superficie del sensor o se puede permitir que se difunda lejos de la superficie del sensor. Las cantidades de agente

anticoagulante dispuestas sobre el sensor pueden ser muy inferiores a las cantidades usadas habitualmente para el tratamiento de afecciones médicas que implican coágulos sanguíneos y, por lo tanto, solo tienen un efecto limitado y localizado.

5 **[0136]** La Fig. 11 muestra un ejemplo de sistema de monitorización de analitos in vivo 1100 según ciertas realizaciones de la presente descripción. Tal como se muestra, el sistema de monitorización de analitos 1100 incluye la electrónica en el cuerpo 1110 acoplada eléctricamente al sensor de analitos in vivo 1101 (una porción proximal de la cual se muestra en la Fig. 11, y unido a la capa adhesiva 1140 para la unión en una superficie de la piel en el cuerpo de un usuario. La electrónica en el cuerpo 1110 incluye un alojamiento en el cuerpo 1119 que define un compartimento interior. También se muestra en la Fig. 11 el dispositivo de inserción 1150 que, cuando se acciona, coloca transcutánamente una porción del sensor de analitos 1101 a través de una superficie de la piel y en contacto fluido con el fluido corporal, y coloca en la electrónica corporal 1110 y la capa adhesiva 1140 en una superficie de la piel. En determinadas realizaciones, la electrónica en el cuerpo 1110, el sensor de analitos 1101 y la capa adhesiva 1140 se sellan dentro del alojamiento del dispositivo de inserción 1150 antes del uso, y en determinadas realizaciones, la capa adhesiva 1140 también se sella dentro del alojamiento o la capa adhesiva puede proporcionar un sello terminal del dispositivo de inserción 1150.

[0137] Con referencia de nuevo a la Fig. 11, el sistema de monitorización de analitos 1100 incluye un dispositivo de visualización 1120, que incluye una pantalla 1122 para emitir información al usuario, un componente de entrada 1121 tal como un botón, accionador, un interruptor sensible al tacto, un interruptor capacitivo, interruptor sensible a la presión, rueda de selección o similar, para introducir datos o comandos para mostrar el dispositivo 1120 o controlar de cualquier otro modo el funcionamiento del dispositivo de visualización 1120. Cabe señalar que algunas realizaciones pueden incluir dispositivos sin pantalla o dispositivos sin ningún componente de interfaz de usuario. Estos dispositivos pueden funcionalizarse para almacenar datos como un registrador de datos y/o proporcionar un conducto para transferir datos desde la electrónica en el cuerpo y/o un dispositivo sin pantalla a otro dispositivo y/o ubicación. Las realizaciones se describirán en este documento como dispositivos de visualización para fines de ejemplo que de ninguna manera pretenden limitar las realizaciones de la presente descripción. Será evidente que dispositivos sin pantalla también se pueden usar en determinadas realizaciones.

30 **[0138]** En determinadas realizaciones, la electrónica en el cuerpo 1110 se puede configurar para almacenar algunos o todos los datos relacionados con los analitos monitorizados y recibidos del sensor de analitos 1101 en una memoria durante el período de tiempo de monitorización, y mantenerlos en la memoria hasta que finalice el período de uso. En tales realizaciones, los datos almacenados se recuperan de la electrónica en el cuerpo 1110 al final del período de tiempo de monitorización, por ejemplo, después de retirar el sensor de analitos 1101 del usuario mediante la separación de la electrónica en el cuerpo 1110 de la superficie de la piel donde se colocó durante el período de tiempo de monitorización. En dichas configuraciones de registro de datos, el nivel de analitos monitorizado en tiempo real no se transmite al dispositivo de visualización 1120 durante el período de monitorización, ni se transmite de otro modo desde la electrónica en el cuerpo 1110, sino que se recupera desde la electrónica en el cuerpo 1110 después del período de tiempo de monitorización.

40 **[0139]** En determinadas realizaciones, el componente de entrada 1121 del dispositivo de visualización 1120 puede incluir un micrófono y el dispositivo de visualización 1120 puede incluir software configurado para analizar la entrada de audio recibida del micrófono, de modo que las funciones y el funcionamiento del dispositivo de visualización 1120 pueden controlarse mediante comandos de voz. En determinadas realizaciones, un componente de salida del dispositivo de visualización 1120 incluye un altavoz para emitir información como señales audibles. Se pueden proporcionar componentes similares que responden a la voz, tales como un altavoz, micrófono y rutinas de software para generar, procesar y almacenar señales accionadas por voz en la electrónica en el cuerpo 1110.

50 **[0140]** En determinadas realizaciones, la pantalla 1122 y el componente de entrada 1121 se pueden integrar en un único componente, por ejemplo, una pantalla que puede detectar la presencia y ubicación de un contacto físico en la pantalla, tal como una interfaz de usuario de pantalla táctil. En tales realizaciones, el usuario puede controlar el funcionamiento del dispositivo de visualización 1120 mediante el uso de un conjunto de comandos de movimiento preprogramados, que incluyen, pero no se limitan a, tocar individual o doblemente la pantalla, arrastrar un dedo o instrumento a través de la pantalla, mover múltiples dedos o instrumentos uno hacia el otro, separar múltiples dedos o instrumentos uno del otro, etc. En determinadas realizaciones, una pantalla incluye una pantalla táctil que tiene áreas de píxeles con elementos capacitivos de función simple o doble que sirven como elementos LCD y sensores táctiles.

60 **[0141]** El dispositivo de visualización 1120 también incluye el puerto de comunicación de datos 1123 para la comunicación de datos por cable con dispositivos externos tales como terminal remoto (ordenador personal) 1170, por ejemplo. Las realizaciones de ejemplo del puerto de comunicación de datos 1123 incluyen un puerto USB, un puerto mini USB, un puerto RS-232, un puerto Ethernet, un puerto Firewire u otros puertos de comunicación de datos similares configurados para conectarse a los cables de datos compatibles. El dispositivo de visualización 1120 también puede incluir un medidor de glucosa in vitro integrado, que incluye un puerto de tira reactiva in vitro 1124 para recibir una tira reactiva de glucosa in vitro para realizar mediciones de glucosa en sangre in vitro.

[0142] Con referencia a la Fig. 11, la pantalla 1122 en determinadas realizaciones está configurada para mostrar una gran variedad de información, parte o la totalidad de la cual puede mostrarse al mismo tiempo o en un momento diferente en la pantalla 1122. En ciertas realizaciones, la información mostrada es seleccionable por el usuario, para que un usuario pueda personalizar la información mostrada en una pantalla de visualización determinada. La pantalla 1122 puede incluir, de modo no taxativo, la pantalla gráfica 1138, por ejemplo, proporcionar una salida gráfica de valores de glucosa durante un período de tiempo monitorizado (que puede mostrar marcadores importantes tales como comidas, ejercicio, sueño, frecuencia cardíaca, presión arterial, etc.), la pantalla numérica 1132, por ejemplo, proporcionar valores de glucosa monitorizados (adquiridos o recibidos en respuesta a la solicitud de información) y la pantalla de flecha direccional o de tendencia 1131, que indica una tasa de cambio de analito y/o una tasa de la velocidad de cambio de analito.

[0143] Como se muestra adicionalmente en la Fig. 11, la pantalla 1122 también puede incluir una pantalla de fecha 1135 que proporciona, por ejemplo, información de fecha para el usuario, una pantalla de información de hora del día 1139, que proporciona información de hora del día al usuario, una pantalla de indicador de nivel de batería 1133, que muestra gráficamente el estado de la batería (recargable o desechable) del dispositivo de visualización 1120, una pantalla de icono de estado de calibración del sensor 1134, por ejemplo, en sistemas de monitorización que requieren eventos de calibración del usuario periódicos, rutinarios o predeterminados, que notifica al usuario que la calibración del sensor de analitos es necesaria, una pantalla de icono de configuración de audio/vibración 1136 para mostrar el estado de la salida de audio/vibración o estado de alarma, y una pantalla de icono de estado de conectividad inalámbrica 1137, que proporciona una indicación de conexión de comunicación inalámbrica con otros dispositivos tales como la electrónica en el cuerpo, el módulo de procesamiento de datos 1160 y/o el terminal remoto 1170. Como se muestra adicionalmente en la Fig. 11, la pantalla 1122 puede incluir además botones de pantalla táctil simulados 1140, 1141 para acceder a menús, cambiar configuraciones de salida de gráficos de pantalla o de cualquier otro modo para controlar el funcionamiento del dispositivo de visualización 1120.

[0144] Con referencia a la Fig. 11, en determinadas realizaciones, la pantalla 1122 del dispositivo de visualización 1120 puede configurarse adicionalmente, o en lugar de la pantalla visual, para emitir notificaciones de alarmas tales como notificaciones de alarma y/o alerta, valores de glucosa, etc., que pueden ser audibles, táctiles o cualquier combinación de estas. En un aspecto, el dispositivo de visualización 1120 puede incluir otros componentes de salida tales como un altavoz, componente de salida vibratoria, y similares, que proporcionan una indicación de salida audible y/o vibratoria al usuario, además de la indicación de salida visual proporcionada en la pantalla 1122.

[0145] Después del posicionamiento de la electrónica en el cuerpo 1110 en la superficie de la piel y el sensor de analitos 1101 in vivo para establecer contacto fluido con fluido intersticial (ISF) (u otro fluido corporal apropiado), la electrónica en el cuerpo 1110 en determinadas realizaciones se configura para transmitir de forma inalámbrica datos relacionados con analitos (tal como, por ejemplo, datos correspondientes al nivel de analitos monitorizado y/o datos de temperatura monitorizados, y/o datos históricos relacionados con analitos almacenados) cuando la electrónica en el cuerpo 1110 recibe una señal de comando o solicitud del dispositivo de visualización 1120. En determinadas realizaciones, la electrónica en el cuerpo 1110 se puede configurar para transmitir al menos periódicamente datos en tiempo real asociados con el nivel de analitos monitorizado que se recibe por el dispositivo de visualización 1120 cuando el dispositivo de visualización 1120 se encuentra dentro del intervalo de comunicación de los datos transmitidos desde la electrónica en el cuerpo 1110, es decir, no necesita un comando o solicitud de un dispositivo de visualización para enviar información.

[0146] Por ejemplo, el dispositivo de visualización 1120 puede configurarse para transmitir uno o más comandos a la electrónica en el cuerpo 1110 para iniciar la transferencia de datos y, en respuesta, la electrónica en el cuerpo 1110 puede configurarse para transmitir de forma inalámbrica los datos relacionados con analitos almacenados recopilados durante el período de tiempo de monitorización al dispositivo de visualización 1120. A su vez, el dispositivo de visualización 1120 se puede conectar a un terminal remoto 1170, tal como un ordenador personal, y funciona como un conducto de datos para transferir la información de nivel de analitos almacenada desde la electrónica en el cuerpo 1110 al terminal remoto 1170. En determinadas realizaciones, los datos recibidos de la electrónica en el cuerpo 1110 pueden almacenarse (permanente o temporalmente) en una o más memorias del dispositivo de visualización 1120. En algunas otras realizaciones, el dispositivo de visualización 1120 está configurado como un conducto de datos para pasar los datos recibidos desde la electrónica en el cuerpo 1110 al terminal remoto 1170 que está conectado al dispositivo de visualización 1120.

[0147] Con referencia a la Fig. 11, también se muestran en el sistema de monitorización de analitos 1100 el módulo de procesamiento de datos 1160 y el terminal remoto 1170. El terminal remoto 1170 puede incluir un ordenador personal, un terminal de servidor, un ordenador portátil u otros dispositivos de procesamiento de datos adecuados que incluyan software para el manejo y análisis de datos y comunicación con los componentes en el sistema de monitorización de analitos 1100. Por ejemplo, el terminal remoto 1170 puede conectarse a una red de área local (LAN), una red de área amplia (WAN) u otra red de datos para la comunicación de datos unidireccional o bidireccional entre el terminal remoto 1170 y el dispositivo de visualización 1120 y/o el módulo de procesamiento de datos 1160.

[0148] El terminal remoto 1170 en determinadas realizaciones puede incluir uno o más terminales informáticos ubicados en el consultorio de un médico o un hospital. Por ejemplo, el terminal remoto 1170 puede situarse en una ubicación que no sea la ubicación del dispositivo de visualización 1120. El terminal remoto 1170 y el dispositivo de visualización 1120 podrían estar en diferentes salas o diferentes edificios. El terminal remoto 1170 y el dispositivo de visualización 1120 podrían estar separados al menos aproximadamente 1,6 km, por ejemplo, separados al menos aproximadamente 16 kilómetros, por ejemplo, separados al menos aproximadamente 1760 kilómetros. Por ejemplo, el terminal remoto 1170 podría estar en la misma ciudad que el dispositivo de visualización 1120, el terminal remoto 1170 podría estar en una ciudad diferente que el dispositivo de visualización 1120, el terminal remoto 1170 podría estar en el mismo estado que el dispositivo de visualización 1120, el terminal remoto 1170 podría estar en un estado diferente que el dispositivo de visualización 1120, el terminal remoto 1170 podría estar en el mismo país que el dispositivo de visualización 1120, o el terminal remoto 1170 podría estar en un país diferente que el dispositivo de visualización 1120, por ejemplo.

[0149] En determinadas realizaciones, se puede proporcionar un dispositivo de procesamiento/comunicación de datos opcional separado, tal como el módulo de procesamiento de datos 1160, en el sistema de monitorización de analitos 1100. El módulo de procesamiento de datos 1160 puede incluir componentes para comunicarse mediante uno, o más, protocolos de comunicación inalámbricos tales como, por ejemplo, entre otros, protocolo de infrarrojos (IR), protocolo de Bluetooth, protocolo Zigbee y protocolo de LAN inalámbrica 802.11. Se puede encontrar una descripción adicional de los protocolos de comunicación que incluyen aquellos basados en el protocolo de Bluetooth y/o el protocolo Zigbee en el número de publicación de la patente de EE. UU. 2006/0193375. El módulo de procesamiento de datos 1160 puede incluir además puertos de comunicación, controladores o conectores para establecer comunicación por cable con uno o más de los dispositivos de visualización 1120, la electrónica en el cuerpo 1110 o el terminal remoto 1170 que incluye, por ejemplo, pero no se limita a un conector USB y/o puerto USB, conector y/o puerto Ethernet, conector y/o puerto FireWire, o puerto y/o conector RS-232.

[0150] En determinadas realizaciones, el módulo de procesamiento de datos 1160 está programado para transmitir una señal de sondeo o consulta a la electrónica en el cuerpo 1110 en un intervalo de tiempo predeterminado (por ejemplo, una vez cada minuto, una vez cada cinco minutos, o similares), y en respuesta, recibir la información de nivel de analitos monitorizada de la electrónica en el cuerpo 1110. El módulo de procesamiento de datos 1160 almacena en su memoria la información de nivel de analitos recibida y/o transmite o retransmite la información recibida a otro dispositivo tal como el dispositivo de visualización 1120. Más específicamente, en determinadas realizaciones, el módulo de procesamiento de datos 1160 puede configurarse como un dispositivo de retransmisión de datos para retransmitir o pasar a través de los datos de nivel de analitos recibidos desde la electrónica en el cuerpo 1110 a un dispositivo de visualización 1120 o un terminal remoto (por ejemplo, a través de una red de datos tal como una red de datos celular o WiFi) o ambos.

[0151] En determinadas realizaciones, la electrónica en el cuerpo 1110 y el módulo de procesamiento de datos 1160 se pueden colocar en la superficie de la piel del usuario dentro de una distancia predeterminada entre sí (por ejemplo, alrededor de 2,54-30,48 cm (1-12 pulgadas), o alrededor de 2,54-25,4 cm (1-10 pulgadas), o alrededor de 2,54-17,78 cm (1-7 pulgadas), o alrededor de 2,54-12,7 cm (1-5 pulgadas)), de manera que se mantenga la comunicación periódica entre la electrónica en el cuerpo 1110 y el módulo de procesamiento de datos 1160. Alternativamente, el módulo de procesamiento de datos 1160 se puede llevar puesto en un cinturón o prenda de vestir del usuario, de modo que se mantenga la distancia deseada para la comunicación entre la electrónica en el cuerpo 1110 y el módulo de procesamiento de datos 1160 para la comunicación de datos. En un aspecto adicional, el alojamiento del módulo de procesamiento de datos 1160 puede configurarse para acoplarse o cooperar con la electrónica en el cuerpo 1110, de manera que los dos dispositivos se combinen o se integren como un único conjunto y se coloquen sobre la superficie de la piel. En realizaciones adicionales, el módulo de procesamiento de datos 1160 se acopla o conecta de forma desmontable a la electrónica en el cuerpo 1110, proporcionando modularidad adicional de forma que el módulo de procesamiento de datos 1160 se puede retirar o volver a acoplar opcionalmente según se desee.

[0152] Con referencia nuevamente a la Fig. 11, en determinadas realizaciones, el módulo de procesamiento de datos 1160 está programado para transmitir un comando o señal a la electrónica en el cuerpo 1110 en un intervalo de tiempo predeterminado tal como una vez cada minuto, o una vez cada 5 minutos o una vez cada 30 minutos o cualquier otro intervalo de tiempo programable adecuado o deseado para solicitar datos relacionados con analitos de la electrónica en el cuerpo 1110. Cuando el módulo de procesamiento de datos 1160 recibe los datos relacionados con analitos solicitados, almacena los datos recibidos. De esta manera, el sistema de monitorización de analitos 1100 puede configurarse para recibir la información relacionada con analitos monitorizada continuamente en el intervalo de tiempo programado o programable, que se almacena y/o se muestra al usuario. Los datos almacenados en el módulo de procesamiento de datos 1160 pueden proporcionarse o transmitirse posteriormente al dispositivo de visualización 1120, al terminal remoto 1170 o similar para un análisis de datos posterior, como la identificación de la frecuencia de los períodos de desviaciones del nivel glucémico durante el período de tiempo monitorizado, o la frecuencia de la presencia de eventos de alarma durante el período de tiempo monitorizado, por ejemplo, para mejorar las decisiones

relacionadas con las terapias. Con esta información, el médico, el proveedor de atención médica o el paciente pueden ajustar o recomendar modificaciones de la dieta, los hábitos y rutinas diarias, como el ejercicio y similares.

[0153] En otra realización, el módulo de procesamiento de datos 1160 transmite un comando o señal a la electrónica en el cuerpo 1110 para recibir los datos relacionados con analitos en respuesta a la activación por parte del usuario de un interruptor proporcionado en el módulo de procesamiento de datos 1160 o un comando iniciado por el usuario recibido desde el dispositivo de visualización 1120. En realizaciones adicionales, el módulo de procesamiento de datos 1160 está configurado para transmitir un comando o señal a la electrónica en el cuerpo 1110 en respuesta a la recepción de un comando iniciado por el usuario solo después de que haya transcurrido un intervalo de tiempo predeterminado. Por ejemplo, en determinadas realizaciones, si el usuario no inicia la comunicación dentro de un período de tiempo programado, tal como, por ejemplo, alrededor de 5 horas desde la última comunicación (o 10 horas desde la última comunicación, o 24 horas desde la última comunicación), el módulo de procesamiento de datos 1160 puede programarse para transmitir automáticamente un comando o señal de solicitud a la electrónica en el cuerpo 1110. Alternativamente, el módulo de procesamiento de datos 1160 puede estar programado para activar una alarma para notificar al usuario que ha transcurrido un período de tiempo predeterminado desde la última comunicación entre el módulo de procesamiento de datos 1160 y la electrónica en el cuerpo 1110. De esta manera, los usuarios o los proveedores de asistencia sanitaria pueden programar o configurar el módulo de procesamiento de datos 1160 para proporcionar determinado cumplimiento con el régimen de monitorización de analitos, de manera que el usuario mantenga o realice una determinación frecuente de los niveles de analitos.

[0154] En ciertas realizaciones, cuando se detecta una condición de alarma programable o programada (por ejemplo, un nivel de glucosa detectado monitorizado por el sensor de analitos 1101 que está fuera de un intervalo aceptable predeterminado que indica una condición fisiológica que requiere atención o intervención para un tratamiento o análisis médico (por ejemplo, una condición de hipoglucemia, una condición de hiperglucemia, una condición de hiperglucemia inminente o una condición de hipoglucemia inminente), una o más indicaciones de salida pueden ser generadas por la lógica de control o el procesador de la electrónica en el cuerpo 1110 y enviarse al usuario en una interfaz de usuario de la electrónica en el cuerpo 1110 para que se puedan tomar las medidas correctivas oportunas. Además o alternativamente, si el dispositivo de visualización 1120 está dentro del intervalo de comunicación, las indicaciones de salida o datos de alarma pueden transmitirse al dispositivo de visualización 1120, cuyo procesador, tras la detección de la recepción de datos de alarma, controla la pantalla 1122 para emitir una o más notificaciones.

[0155] En determinadas realizaciones, la lógica de control o los procesadores de la electrónica en el cuerpo 1110 incluyen programas de software almacenados en memoria para determinar los niveles de analitos futuros o anticipados en función de la información obtenida del sensor de analitos 1101, por ejemplo, el nivel de analitos actual, la velocidad de cambio del nivel de analitos, la aceleración del cambio de nivel de analitos y/o la información de tendencia de analitos determinada en función de los datos de analitos monitorizados almacenados que proporcionan una tendencia o dirección histórica de fluctuación de nivel de analitos como tiempo de función durante el período de tiempo monitorizado. Los parámetros de alarma predictivos pueden ser programados o programables en el dispositivo de visualización (1120), o en la electrónica en el cuerpo (1110), o ambos, y se pueden emitir al usuario antes de anticipar que el nivel de analitos del usuario alcance el nivel futuro. Esto proporciona al usuario la oportunidad de tomar medidas correctivas.

[0156] La información, tal como la variación o fluctuación del nivel de analitos monitorizado en función del tiempo durante el período de tiempo monitorizado que proporciona información de tendencia de analitos, por ejemplo, se puede determinar mediante uno o más procesadores o lógica de control del dispositivo de visualización 1120, módulo de procesamiento de datos 1160 y/o terminal remoto 1170 y/o la electrónica en el cuerpo 1110. Dicha información puede mostrarse como, por ejemplo, un gráfico (tal como un gráfico de líneas) para indicar al usuario los niveles de analitos actuales y/o históricos y/o futuros previstos, medidos y predichos por el sistema de monitorización de analitos 1100. Dicha información también se puede mostrar como flechas direccionales (por ejemplo, ver visualización de flechas direccionales o de tendencia 1131) u otros iconos, por ejemplo, cuya posición en la pantalla con respecto a un punto de referencia indica si el nivel de analitos está aumentando o disminuyendo, así como la aceleración o desaceleración del aumento o disminución en el nivel de analitos. Esta información puede ser utilizada por el usuario o paciente para determinar cualquier medida correctiva necesaria para asegurar que el nivel de analitos permanezca dentro de un intervalo aceptable y/o clínicamente seguro. Otros indicadores visuales, incluidos colores, parpadeo, desvanecimiento, etc., así como indicadores de audio que incluyen un cambio en la altura, volumen o tono de una salida de audio y/o indicadores vibratorios u otros indicadores táctiles también pueden incorporarse a la pantalla de datos de tendencia como medio para notificar al usuario, o paciente, el nivel y/o dirección actual y/o tasa de cambio del nivel de analitos monitorizado. Por ejemplo, en función de una tasa determinada de cambio de glucosa, niveles umbral de glucosa clínicamente significativos programados (por ejemplo, niveles hiperglucémicos y/o hipoglucémicos) y nivel de analitos actual derivado por un sensor de analitos in vivo, el sistema 1100 puede incluir un algoritmo almacenado en un medio legible por ordenador para determinar el tiempo que se tardará en alcanzar un nivel clínicamente significativo y emitirá una notificación antes de alcanzar el nivel clínicamente significativo, por ejemplo, 30 minutos antes de que se prevea un nivel clínicamente significativo, y/o 20 minutos, y/o 10 minutos, y/o 5 minutos,

y/o 3 minutos, y/o 1 minuto, y así sucesivamente, con salidas que aumentan en intensidad o similares.

[0157] Volviendo a la Fig. 11, en determinadas realizaciones, los algoritmos de software para su ejecución por el módulo de procesamiento de datos 1160 pueden almacenarse en un dispositivo de memoria externo tal como una tarjeta SD, tarjeta microSD, tarjeta flash compacta, tarjeta XD, tarjeta de Memory Stick, tarjeta Memory Stick Duo o dispositivo/unidad de memoria USB, que incluye programas ejecutables almacenados en dichos dispositivos para su ejecución tras la conexión a una o más electrónicas en el cuerpo respectivo 1110, terminal remoto 1170 o dispositivo de visualización 1120. En un aspecto adicional, se pueden proporcionar algoritmos de software para la ejecución mediante el módulo de procesamiento de datos 1600 a un dispositivo de comunicación tal como un teléfono móvil que incluye, por ejemplo, teléfonos inteligentes habilitados para WiFi o Internet o asistentes digitales personales (PDA) como una aplicación descargable para la ejecución mediante el dispositivo de comunicación de descarga.

[0158] Los ejemplos de teléfonos inteligentes incluyen Windows®, Android™, sistema operativo iPhone®, Palm® WebOS™, sistema operativo Blackberry® o teléfonos móviles basados en el sistema operativo Symbian® con funcionalidad de conectividad de red de datos para la comunicación de datos a través de una conexión a Internet y/o una red de área local (LAN). Las PDA como se describieron anteriormente incluyen, por ejemplo, dispositivos electrónicos portátiles que incluyen uno o más microprocesadores y capacidad de comunicación de datos con una interfaz de usuario (por ejemplo, unidad de visualización/salida y/o unidad de entrada, y configurada para realizar procesamiento de datos, carga/descarga de datos a través de Internet, por ejemplo. En tales realizaciones, el terminal remoto 1170 puede configurarse para proporcionar el software de aplicación ejecutable a uno o más de los dispositivos de comunicación descritos anteriormente cuando se establece la comunicación entre el terminal remoto 1170 y los dispositivos.

Electrónica en el cuerpo

[0159] En ciertas realizaciones, la electrónica en el cuerpo (o dispositivo de control del sensor) 1110 (Fig. 11) incluye al menos una porción de los componentes electrónicos que accionan el sensor y el dispositivo de visualización. Los componentes electrónicos de la electrónica en el cuerpo incluyen habitualmente una fuente de alimentación 95 para hacer funcionar la electrónica en el cuerpo y el sensor, un circuito de sensores para obtener señales de, y hacer funcionar, el sensor, un circuito de medición que convierte las señales del sensor a un formato deseado y un circuito de procesamiento (o circuitos de procesamiento) que, como mínimo, obtiene señales del circuito de sensores y/o el circuito de medición y proporciona las señales a una electrónica en el cuerpo opcional. En algunas realizaciones, el circuito de procesamiento también puede evaluar parcial o completamente las señales del sensor y transmitir los datos resultantes a la electrónica en el cuerpo opcional y/o activar un sistema de alarma opcional si el nivel de análisis supera un umbral. El circuito de procesamiento a menudo incluye circuitos lógicos digitales.

[0160] La electrónica en el cuerpo puede contener opcionalmente electrónica para transmitir las señales del sensor o los datos procesados desde el circuito de procesamiento a una unidad de recepción/visualización; una unidad de almacenamiento de datos para almacenar temporal o permanentemente datos del circuito de procesamiento; un circuito de la sonda de temperatura para recibir señales de, y hacer funcionar, una sonda de temperatura; un generador de tensión de referencia para proporcionar una tensión de referencia para la comparación con señales generadas por el sensor; y/o un circuito de vigilancia que monitoriza el funcionamiento de los componentes electrónicos de la electrónica en el cuerpo.

[0161] Además, la electrónica en el cuerpo también puede incluir componentes digitales y/o analógicos que utilizan dispositivos semiconductores, incluidos transistores. Para hacer funcionar estos dispositivos semiconductores, la electrónica en el cuerpo puede incluir otros componentes que incluyen, por ejemplo, un generador de control de la polarización para polarizar correctamente los dispositivos semiconductores analógicos y digitales, un oscilador para proporcionar una señal de reloj y un componente lógico y de temporización digital para proporcionar señales de temporización y operaciones lógicas para los componentes digitales del circuito.

[0162] Como ejemplo del funcionamiento de estos componentes, el circuito de sensores y el circuito de la sonda de temperatura opcional proporcionan señales no procesadas desde el sensor al circuito de medición. El circuito de medición convierte las señales no procesadas a un formato deseado, usando, por ejemplo, un convertidor de corriente a tensión, un convertidor de corriente a frecuencia y/o un contador binario u otro indicador que produce una señal proporcional al valor absoluto de la señal no procesada. Esto se puede usar, por ejemplo, para convertir la señal no procesada a un formato que pueda ser utilizado por circuitos lógicos digitales. Opcionalmente, el circuito de procesamiento puede evaluar a continuación los datos y proporcionar comandos para hacer funcionar la electrónica.

[0163] La Fig. 12 es un diagrama de bloques de la electrónica en el cuerpo 1110 (Fig. 11) en determinadas realizaciones. Con referencia a la Fig. 12, en la electrónica del cuerpo 1110 en ciertas modalidades incluye una unidad de control 1210 (tal como, por ejemplo, pero sin limitarse a, uno o más procesadores (o circuitos de procesamiento) y/o ASIC con circuitos de procesamiento), acoplada operativamente a los circuitos frontales analógicos 1270 para procesar señales tales como señales de corriente no procesadas recibidas del sensor de análisis 1101. También se

muestra en la Fig. 12 una memoria 1220 acoplada de forma operativa a la unidad de control 1210 para almacenar rutinas de datos y/o software para su ejecución por la unidad de control 1210. La memoria 1220 en ciertas realizaciones puede incluir memoria de solo lectura programable y borrrable eléctricamente (EEPROM), memoria de solo lectura programable y borrrable (EPROM), memoria de acceso aleatorio (RAM), memoria de solo lectura (Rom), memoria flash o una o más combinaciones de las mismas.

[0164] En ciertas realizaciones, la unidad de control 1210 accede a datos o rutinas de software almacenadas en la memoria 1220 para actualizar, almacenar o reemplazar datos o información almacenados en la memoria 1220, además de recuperar una o más rutinas de software almacenadas para su ejecución. También se muestra en la Fig. 12 una fuente de alimentación 1260 que, en determinadas realizaciones, proporciona energía a algunos o todos los componentes de la electrónica en el cuerpo 1110. Por ejemplo, en determinadas realizaciones, la fuente de alimentación 1260 está configurada para proporcionar energía a los componentes de la electrónica en el cuerpo 1110, excepto para el módulo de comunicación 1240. En tales realizaciones, la electrónica en el cuerpo 1110 está configurada para accionar el sensor de analitos 1101 para detectar y monitorizar el nivel de analitos a intervalos de tiempo predeterminados o programados (o programables), y generar y almacenar, por ejemplo, las señales o datos correspondientes a los niveles de analitos detectados.

[0165] En ciertas realizaciones, la fuente de alimentación 1260 en la electrónica en el cuerpo 1110 puede alternarse entre su fuente de alimentación interna (por ejemplo, una batería) y la energía de RF recibida del dispositivo de visualización 1120. Por ejemplo, en determinadas realizaciones, la electrónica en el cuerpo 1110 puede incluir un diodo o un interruptor que se proporciona en la trayectoria de conexión de la fuente de alimentación interna en la electrónica en el cuerpo 1110 de manera que, cuando se detecta un nivel predeterminado de energía de RF en la electrónica en el cuerpo 1110, el diodo o interruptor se activa para desactivar la conexión de la fuente de alimentación interna (por ejemplo, haciendo un circuito abierto en la trayectoria de conexión de la fuente de alimentación), y los componentes de la electrónica en el cuerpo se alimentan con la energía de RF recibida. El circuito abierto en la trayectoria de conexión de la fuente de alimentación evita que la fuente de alimentación interna se drene o disipe como en el caso en que se utiliza para alimentar la electrónica en el cuerpo 1110.

[0166] Cuando la energía de RF del dispositivo de visualización 1120 cae por debajo del nivel predeterminado, el diodo o interruptor se activa para establecer la conexión entre la fuente de alimentación interna y los otros componentes de la electrónica en el cuerpo 1110 para alimentar la electrónica en el cuerpo 1110 con la fuente de alimentación interna. De esta manera, en determinadas realizaciones, la conmutación entre la fuente de alimentación interna y la energía de RF del dispositivo de visualización 1120 puede configurarse para prolongar o extender la vida útil de la fuente de alimentación interna.

[0167] Sin embargo, los datos relacionados con analitos almacenados no se transmiten ni se comunican de otro modo a otro dispositivo, tal como el dispositivo de visualización 1120 (Fig. 11) hasta que el módulo de comunicación 1240 se alimenta por separado, por ejemplo, con la energía de RF del dispositivo de visualización 1120 que se coloca dentro de una distancia predeterminada de la electrónica en el cuerpo 1110. En tales realizaciones, el nivel de analitos se muestrea en función de los intervalos de tiempo predeterminados o programados como se analizó anteriormente, y se almacena en la memoria 1220. Cuando se solicita información de nivel de analitos, por ejemplo, en función de una solicitud o comando de transmisión recibido de otro dispositivo, como el dispositivo de visualización 1120 (Fig. 11), la utilización de la energía de RF del dispositivo de visualización, el módulo de comunicación 1240 de la electrónica en el cuerpo 1110 inicia la transferencia de datos al dispositivo de visualización 1120.

[0168] Con referencia de nuevo a la Fig. 12, se proporciona una unidad de salida opcional 1250 en la electrónica en el cuerpo 1110. En determinadas realizaciones, la unidad de salida 1250 puede incluir un indicador LED, por ejemplo, para alertar al usuario o al paciente de una o más condiciones predeterminadas asociadas al funcionamiento del dispositivo de la electrónica en el cuerpo 1110 y/o el nivel de analitos determinado. A modo de ejemplo no taxativo, la electrónica en el cuerpo 1110 puede programarse para hacer valer una notificación usando un indicador LED, u otro indicador en la electrónica en el cuerpo 1110 cuando se indica que las señales (basadas en un punto de datos de sensor muestreado, o múltiples puntos de datos de sensor) recibidas del sensor de analitos 1101 están más allá de un rango aceptable programado, lo que indica potencialmente una condición de riesgo para la salud tal como hiperglucemia o hipoglucemia, o el inicio o potencial de tales condiciones. Con dicha indicación o aviso, el usuario o el paciente pueden ser informados oportunamente de dicha condición potencial y, mediante el dispositivo de visualización, adquirir la información del nivel de glucosa desde la electrónica en el cuerpo 1110 y confirmar la presencia de dichas condiciones para que las medidas correctivas se puedan tomar puntualmente.

[0169] Con referencia de nuevo a la Fig. 12, la antena 1230 y el módulo de comunicación 1240 acoplados operativamente a la unidad de control 1210 pueden configurarse para detectar y procesar la energía de RF cuando la electrónica en el cuerpo 1110 está colocada dentro de una proximidad predeterminada al dispositivo de visualización 1120 (Fig. 11) que proporciona o irradia la energía de RF. Además, en la electrónica en el cuerpo 1110 puede proporcionar información de nivel de analitos y, opcionalmente, información histórica o de tendencia de analitos basada en datos de nivel de analito almacenados, al dispositivo de visualización 1120. En ciertos aspectos, la evolución puede

incluir una pluralidad de información de niveles de analitos durante un período de tiempo predeterminado que se almacena en la memoria 1220 de la electrónica en el cuerpo 1220 y se proporciona al dispositivo de visualización 1120 la información del nivel de analitos en tiempo real. Por ejemplo, la evolución de tendencia puede incluir una serie de datos del nivel de analitos espaciados en el tiempo durante el período de tiempo desde la última transmisión de la información de nivel de analitos al dispositivo de visualización 1120. De forma alternativa, la información de tendencia puede incluir datos del nivel de analitos durante los 30 minutos anteriores o una hora que se almacenan en la memoria 1220 y se recuperan bajo el control de la unidad de control 1210 para su transmisión al dispositivo de visualización 1120.

10 **[0170]** En determinadas realizaciones, la electrónica en el cuerpo 1110 está configurada para almacenar datos de nivel de analitos en la primera y segunda memorias intermedias FIFO que forman parte de la memoria 1220. La primera memoria intermedia FIFO almacena 16 (o 10 o 20) de los datos de nivel de analitos más recientes separados por un minuto. La segunda memoria intermedia FIFO almacena las 8 horas más recientes (o 10 horas o 3 horas) de datos de nivel de analitos espaciados 10 minutos (o 15 minutos o 20 minutos). Los datos de nivel de analitos almacenados se transmiten desde la electrónica en el cuerpo 1110 a la unidad de visualización 1120 en respuesta a una solicitud recibida de la unidad de visualización 1120. La unidad de visualización 1120 utiliza los datos de nivel de analitos de la primera memoria intermedia FIFO para estimar la tasa de cambio de glucosa y los datos de nivel de analitos de la segunda memoria intermedia FIFO para determinar gráficos históricos o información de tendencia.

20 **[0171]** En ciertas realizaciones, para configuraciones de la electrónica en el cuerpo que incluye una fuente de alimentación, la electrónica en el cuerpo puede configurarse para detectar un comando de control de RF (señal de ping) desde el dispositivo de visualización 1120. Más específicamente, se puede proporcionar un detector de tecla de encendido/apagado (OOK) en la electrónica en el cuerpo que se enciende y alimenta mediante la fuente de alimentación de la electrónica en el cuerpo para detectar el comando de control de RF o la señal de ping del dispositivo de visualización 1120. Detalles adicionales del detector OOK se proporcionan en el número de publicación de la patente de EE. UU. 2008/0278333. En ciertos aspectos, cuando el comando de control de RF se detecta, la electrónica en el cuerpo determina qué paquete de respuesta es necesario y genera el paquete de respuesta para la transmisión de vuelta al dispositivo de visualización 1120. En esta realización, el sensor de analitos 1101 recibe continuamente energía de la fuente de alimentación o la batería de la electrónica en el cuerpo y funciona para monitorizar el nivel de analitos continuamente en uso. Sin embargo, la señal muestreada del sensor de analitos 1101 puede no proporcionarse al dispositivo de visualización 1120 hasta que la electrónica en el cuerpo reciba la energía de RF (del dispositivo de visualización 1120) para iniciar la transmisión de los datos al dispositivo de visualización 1120. En una realización, la fuente de alimentación de la electrónica en el cuerpo puede incluir una batería recargable que se carga cuando la electrónica en el cuerpo recibe la energía de RF (del dispositivo de visualización 1120, por ejemplo).

35 **[0172]** Con referencia de nuevo a la Fig. 11, en ciertas realizaciones, la electrónica en el cuerpo 1110 y el dispositivo de visualización 1120 pueden configurarse para comunicarse usando protocolos RFID (identificación por radiofrecuencia). Más particularmente, en ciertas realizaciones, el dispositivo de visualización 1120 está configurado para interrogar la electrónica en el cuerpo 1110 (asociada con una etiqueta RFID) a través de un enlace de comunicación de RF, y en respuesta a la señal de interrogación de RF del dispositivo de visualización 1120, la electrónica en el cuerpo 1110 proporciona una señal de respuesta de RF que incluye, por ejemplo, datos asociados con el nivel de analitos muestreado del sensor 1101. Se puede encontrar información adicional sobre el funcionamiento de la comunicación RFID en la patente estadounidense n.º 7.545.272 y en las solicitudes estadounidenses n.º 12/698.624, 12/699.653, 12/761.387 y en la publicación de patente estadounidense n.º 2009/0108992.

45 **[0173]** Por ejemplo, en una realización, el dispositivo de visualización puede incluir un lector de RFID de retrodispersión configurado para transmitir un campo de RF de manera que cuando la electrónica en el cuerpo 1110 está dentro del campo de RF transmitido del lector de RFID, la antena de la electrónica en el cuerpo 1110 está sintonizada y proporciona a su vez una señal de respuesta o reflejada (por ejemplo, una señal de retrodispersión) al dispositivo de visualización. La señal reflejada o de respuesta puede incluir datos del nivel de analitos muestreados procedentes del sensor de analitos 1120.

55 **[0174]** En ciertas realizaciones, cuando el dispositivo de visualización 1120 se coloca dentro de un intervalo predeterminado de la electrónica en el cuerpo 1110 y recibe la señal de respuesta de la electrónica en el cuerpo 1110, el dispositivo de visualización 1120 está configurado para emitir una indicación (audible, visual o de otro tipo) para confirmar la adquisición de medición del nivel de analitos. Es decir, durante el transcurso de los 5 a 10 días de uso de la electrónica en el cuerpo 1110, el usuario puede en cualquier momento colocar el dispositivo de visualización 1120 dentro de una distancia predeterminada (por ejemplo, aproximadamente 1-5 pulgadas, o aproximadamente 1-10 pulgadas, o aproximadamente 1-12 pulgadas (respectivamente, aproximadamente 2.54-12.7 cm, aproximadamente 2.54-25.4 cm o aproximadamente 2.54-30.48 cm)) desde la electrónica en el cuerpo 1110, y después de esperar unos segundos del período de tiempo de adquisición de muestras, se emite una indicación audible que confirma la recepción de la información del nivel de analitos en tiempo real. La información de analitos recibida puede enviarse a la pantalla 1122 (Fig. 11) del dispositivo de visualización 1120 para su presentación al usuario o al paciente.

Dispositivos de visualización

[0175] La Fig. 13 es un diagrama de bloques del dispositivo de visualización 1120 como se muestra en la Fig. 11 en determinadas realizaciones; Aunque se utiliza el término dispositivo de visualización, el dispositivo puede configurarse para leer sin mostrar datos, y puede proporcionarse sin una pantalla, como puede ser el caso de un relé u otro dispositivo que retransmite una señal recibida de acuerdo con el mismo protocolo de transmisión o uno diferente (por ejemplo, NFC a Bluetooth o Bluetooth de baja energía). Haciendo referencia a la Fig. 13, el dispositivo de visualización 1120 (Fig. 11) incluye la unidad de control 1310, tal como uno o más procesadores (o circuitos de procesamiento) acoplados operativamente a una pantalla 1122, y un componente de entrada (por ejemplo, la interfaz de usuario) 1121. El dispositivo de visualización 1120 también puede incluir uno o más puertos de comunicación de datos tales como un puerto USB (o conector) 1123 o puerto RS-232 1330 (o cualquier otro puerto de comunicación por cable) para la comunicación de datos con un módulo de procesamiento de datos, 1160 (Fig. 11), terminal remoto 1170 (Fig. 11), u otros dispositivos tales como un ordenador personal, un servidor, un dispositivo informático móvil, un teléfono móvil, un buscapersonas u otros dispositivos portátiles de procesamiento de datos que incluyen teléfonos inteligentes, tales como como teléfonos inteligentes con acceso a conectividad de Internet, con capacidades de comunicación y procesamiento de datos que incluyen almacenamiento y salida de datos.

[0176] Haciendo referencia de nuevo a la Fig. 13, el dispositivo de visualización 1120 puede incluir un puerto de la tira 1124 configurado para recibir tiras reactivas in vitro, el puerto de la tira 1124 acoplado a la unidad de control 1310 y, adicionalmente, donde la unidad de control 1310 incluye la programación para procesar la muestra en la tira reactiva in vitro que se recibe en el puerto de la tira 1124. Se puede emplear cualquier tira reactiva in vitro adecuada, por ejemplo, tiras reactivas que solo requieren una cantidad muy pequeña (por ejemplo, un microlitro o menos, por ejemplo, aproximadamente 0,5 microlitros o menos, por ejemplo, aproximadamente 0,1 microlitros o menos), de muestra aplicada a la tira para obtener información de glucosa precisa. Los dispositivos de visualización con monitores in vitro integrados y puertos de tiras reactivas pueden configurarse para realizar la monitorización de analitos in vitro sin calibración del usuario de las tiras reactivas in vitro (por ejemplo, sin calibración de intervención humana).

[0177] En determinadas realizaciones, un medidor in vitro integrado puede aceptar y procesar una variedad de diferentes tipos de tiras reactivas (p. ej., las que requieren calibración del usuario y las que no), algunas de las cuales pueden utilizar diferentes tecnologías (las que funcionan utilizando técnicas amperométricas y las que funcionan utilizando técnicas coulombimétricas), etc. La descripción detallada de dichas tiras reactivas y dispositivos para realizar la monitorización de analitos in vitro se proporciona en las patentes estadounidenses n.º 6,377,894, 6,616,819, 7,749,740, 7,418,285; Las publicaciones de patentes estadounidenses n.º 2004/0118704, 2006/0096006, 2008/0066305, 2008/0267823, 2010/0094610, 2010/0094111 y 2010/0094112, y la solicitud estadounidense n.º 12/695,947.

[0178] La información de glucosa obtenida por el dispositivo de prueba de glucosa in vitro se puede usar para una gran variedad de propósitos. Por ejemplo, la información puede usarse para calibrar el sensor de analitos 1101 (Fig. 11) si el sensor requiere calibración in vivo, confirmar los resultados del sensor de analitos 1101 para aumentar la confianza en los resultados del sensor 1101 que indica el nivel de analitos monitorizado (por ejemplo, en casos en los que la información obtenida por el sensor 1101 se emplea en decisiones relacionadas con la terapia), etc. En determinadas realizaciones, los sensores de analitos no requieren calibración por intervención humana durante su vida útil. Sin embargo, en determinadas realizaciones, un sistema puede programarse para autodetectar problemas y tomar medidas, por ejemplo, apagar y/o notificar a un usuario. Por ejemplo, un sistema de monitorización de analitos puede configurarse para detectar un mal funcionamiento del sistema, o una degradación potencial de la estabilidad del sensor o una condición adversa potencial asociada al funcionamiento del sensor de analitos, el sistema puede notificar al usuario, usando el dispositivo de visualización 1120 (Fig. 11) por ejemplo, para realizar la calibración del sensor de analitos o comparar los resultados recibidos del sensor de analitos correspondientes al nivel de analitos monitorizado, con un valor de referencia (tal como un resultado de una medición de glucosa en sangre in vitro).

[0179] En ciertas realizaciones, cuando se detecta la posible condición adversa asociada con el funcionamiento del sensor y/o la posible condición de degradación de la estabilidad del sensor, el sistema puede configurarse para apagarse (automáticamente sin notificación al usuario, o después de notificar al usuario) o deshabilitar la salida o visualización de la información del nivel de analitos monitorizada recibida en el conjunto de la electrónica en el cuerpo. En ciertas realizaciones, el sistema de monitorización de analitos puede apagarse o deshabilitarse temporalmente para proporcionar una oportunidad al usuario para corregir cualquier condición adversa detectada o inestabilidad del sensor. En ciertas otras realizaciones, el sistema de monitorización de analitos puede deshabilitarse permanentemente cuando se detecta la condición de funcionamiento adverso del sensor o la inestabilidad del sensor.

[0180] Con referencia a la Fig. 13, también se proporciona una fuente de alimentación 1320, tal como una o más baterías, recargables o desechables de un solo uso, y se acopla de forma operativa a la unidad de control 1310 y se configura para proporcionar la energía necesaria al dispositivo de visualización 1120 (Fig. 11) para su funcionamiento. Además, el dispositivo de visualización 1120 puede incluir una antena 1351 tal como una antena de bucle de 433 MHz (u otra equivalente), una antena de 13,56 MHz o una antena de 2,45 GHz, acoplada a un procesador

del receptor 1350 (que puede incluir un chip del transceptor de 433 MHz, 13,56 MHz o 2,45 GHz, por ejemplo) para la comunicación inalámbrica con la electrónica en el cuerpo 1110 (Fig. 11). Adicionalmente, se proporciona una antena de bucle inductiva 1341 y se acopla a un controlador de onda cuadrada 1340 que está acoplado de forma operativa a la unidad de control 1310.

5

[0181] En determinadas realizaciones, los paquetes de datos recibidos de la electrónica en el cuerpo y recibidos en respuesta a una solicitud del dispositivo de visualización, por ejemplo, incluyen uno o más de un nivel de glucosa actual del sensor de analitos, una tasa estimada actual de cambio glucémico y un historial de tendencias de glucosa basado en lecturas automáticas adquiridas y almacenadas en la memoria de la electrónica en la piel. Por ejemplo, el nivel de glucosa actual puede emitirse en la pantalla 1122 del dispositivo de visualización 1120 como un valor numérico, el rango estimado actual de cambio glucémico puede emitirse en la pantalla 1122 como una flecha direccional 1131 (Fig. 11), y el historial de tendencias de glucosa basado en los valores monitorizados almacenados puede emitirse en la pantalla 1122 como una traza gráfica 1138 (Fig. 11). En ciertas realizaciones, el procesador (o circuitería de procesamiento) del dispositivo de visualización 1120 puede programarse para emitir más o menos información para su visualización en la pantalla 1122 y, además, el tipo y la cantidad de información emitida en la pantalla 1122 puede ser programada o programable por el usuario.

Rutinas de comunicación y procesamiento de datos

[0182] Con referencia ahora a la Fig. 14, que ilustra el intercambio de datos y/o comandos entre la electrónica en el cuerpo 1110 y el dispositivo de visualización 1120 durante la rutina de inicialización y emparejamiento, el dispositivo de visualización 1120 proporciona una señal inicial 1421 a la electrónica en el cuerpo 1110. Cuando la señal inicial recibida 1421 incluye energía de RF que excede un nivel umbral predeterminado 1403, se activa 1404 un detector de envoltente de la electrónica en el cuerpo 1110, se encienden uno o más osciladores de la electrónica en el cuerpo 1110 y la lógica de control o los procesadores de la electrónica en el cuerpo 1110 se encienden temporalmente para recuperar y ejecutar una o más rutinas de software para extraer el flujo de datos del detector de envoltente 1404. Si el flujo de datos del detector de envoltente devuelve una consulta válida 1405, se transmite una señal de respuesta 1422 al dispositivo de visualización 1120. La señal de respuesta 1422 de la electrónica en el cuerpo 1110 incluye un código de identificación tal como el número de serie de la electrónica en el cuerpo 1110. Posteriormente, la electrónica en el cuerpo 1110 vuelve al modo de estantería en un estado inactivo.

[0183] Por otro lado, si el flujo de datos del detector de envoltente no devuelve una consulta válida del dispositivo de visualización 1120, la electrónica en el cuerpo 1110 no transmite una señal de respuesta al dispositivo de visualización 1120 ni se proporciona el número de serie de la electrónica en el cuerpo 1110 al dispositivo de visualización 1120. A partir de entonces, la electrónica en el cuerpo 1110 vuelve al modo de estantería 1403 y permanece en estado apagado hasta que detecta una señal inicial posterior 1421 del dispositivo de visualización 1120.

[0184] Cuando el dispositivo de visualización 1120 recibe el paquete de datos que incluye información de identificación o número de serie de la electrónica en el cuerpo 1110, extrae esa información del paquete de datos 1412. Con el número de serie extraído de la electrónica en el cuerpo 1110, el dispositivo de visualización 1120 determina si la electrónica en el cuerpo 1110 asociada con el número de serie recibido está configurada. Si la electrónica en el cuerpo 1110 asociada con el número de serie recibido ya ha sido configurada, por ejemplo, por otro dispositivo de visualización, el dispositivo de visualización 1120 regresa al comienzo de la rutina para transmitir otra señal inicial 1411 en un intento de inicializar otra electrónica en el cuerpo que aún no se ha configurado. De esta manera, en ciertas realizaciones, el dispositivo de visualización 1120 está configurado para emparejarse con una electrónica en el cuerpo que aún no ha sido emparejada o configurada por otro dispositivo de visualización.

[0185] Con referencia de nuevo a la Fig. 14, si la electrónica en el cuerpo 1110 asociada con el número de serie extraído no se ha configurado 1413, el dispositivo de visualización 1120 está configurado para transmitir una señal de activación a la electrónica en el cuerpo 1110 que incluye un comando de configuración. En ciertas realizaciones, el comando de activación del dispositivo de visualización 1120 incluye un número de serie de la electrónica en el cuerpo 1110, de modo que solo la electrónica en el cuerpo con el mismo número de serie incluido en el comando de activación detecta y sale del modo de estantería inactivo y entra en el modo activo. Más específicamente, cuando el comando de activación que incluye el número de serie es recibido por la electrónica en el cuerpo 1110, la lógica de control o uno o más procesadores (o circuitos de procesamiento) de la electrónica en el cuerpo 1110 ejecuta las rutinas 1403, 1404 y 1405 para salir temporalmente del modo de estantería, cuando la energía de RF recibida con la señal de activación (incluido el comando de configuración) excede el nivel umbral, y determina que no es una consulta válida (ya que esa determinación se realizó previamente y su número de serie se transmitió al dispositivo de visualización 1120). A partir de entonces, la electrónica en el cuerpo 1110 determina si el número de serie recibido (que se recibió con el comando de activación) coincide con su propio número de serie almacenado 1406. Si los dos números de serie no coinciden, la rutina vuelve al principio, donde la electrónica en el cuerpo 1110 se coloca nuevamente en el modo de estantería inactivo 1402. Por otro lado, si la electrónica en el cuerpo 1110 determina que el número de serie recibido coincide con su número de serie almacenado 1406, la lógica de control o uno o más procesadores de la electrónica en el cuerpo 1110 se bloquea permanentemente en 1407, y los osciladores se

encienden para activarse en la electrónica en el cuerpo 1110. Además, haciendo referencia de nuevo a la Fig. 14, cuando la electrónica en el cuerpo 1110 determina que el número de serie recibido coincide con su propio número de serie 1406, el dispositivo de visualización 1120 y la electrónica en el cuerpo 1110 se emparejan con éxito 1416.

5 **[0186]** De esta manera, utilizando una señal inalámbrica para encender e inicializar la electrónica en el cuerpo 1110, la vida útil de la electrónica en el cuerpo 1110 puede prolongarse, ya que se extrae o disipa muy poca corriente de la fuente de alimentación de la electrónica en el cuerpo 1110 durante el período de tiempo en que la electrónica en el cuerpo 1110 está inactiva, en modo de estantería antes del funcionamiento. En determinadas realizaciones, durante el modo de estantería inactivo, la electrónica en el cuerpo 1110 tiene un funcionamiento mínimo, si lo hay, que requiere
10 una corriente extremadamente baja. El detector de envolvente de RF de la electrónica en el cuerpo 1110 puede funcionar en dos modos: un modo desensibilizado donde responde a las señales recibidas de menos de aproximadamente 1 pulgada (aproximadamente 2,54 cm), y el modo de funcionamiento normal con sensibilidad de señal normal de tal manera que responde a las señales recibidas a una distancia de aproximadamente 3-12 pulgadas (aproximadamente 7,62-30,48 cm).

15 **[0187]** Durante el emparejamiento inicial entre el dispositivo de visualización 1120 y la electrónica en el cuerpo 1110, en determinadas realizaciones, el dispositivo de visualización 1120 envía su información de identificación tal como, por ejemplo, 4 bytes de ID de dispositivo de visualización que puede incluir su número de serie. La electrónica en el cuerpo 1110 almacena la ID del dispositivo de visualización recibida en una o más unidades de almacenamiento
20 o componentes de memoria y, posteriormente, incluye los datos de ID del dispositivo de visualización almacenados en paquetes de respuesta o datos proporcionados al dispositivo de visualización 1120. De esta manera, el dispositivo de visualización 1120 puede discriminar los paquetes de datos detectados de la electrónica en el cuerpo 1110 para determinar que los paquetes de datos recibidos o detectados se originaron en la electrónica en el cuerpo 1110 emparejada o exacta. La rutina de emparejamiento basada en la ID del dispositivo de visualización en ciertas
25 realizaciones evita la posible colisión entre múltiples dispositivos, especialmente en los casos en que la electrónica en el cuerpo 1110 no proporciona selectivamente los datos relacionados con analitos a un dispositivo de visualización particular, sino que, en cambio, proporciona a cualquier dispositivo de visualización dentro del alcance y/o transmite el paquete de datos a cualquier dispositivo de visualización en el intervalo de comunicación.

30 **[0188]** En ciertas realizaciones, el tamaño de carga útil desde el dispositivo de visualización 1120 hasta la electrónica en el cuerpo 1110 es de 12 bytes, que incluye 4 bytes de ID de dispositivo de visualización, 4 bytes de ID de dispositivo en el cuerpo, un byte de datos de comando, un byte de espacio de datos de repuesto y dos bytes para CRC (comprobación de redundancia cíclica) para la detección de errores.

35 **[0189]** Después de que se complete el emparejamiento, cuando el dispositivo de visualización 1120 consulta la electrónica en el cuerpo 1110 información de analitos monitorizada en tiempo real y/o datos de analitos registrados o almacenados, en ciertas realizaciones, el paquete de datos de respuesta transmitido al dispositivo de visualización 1120 incluye un total de 418 bytes que incluye 34 bytes de información de estado, información de tiempo y datos de calibración, 96 bytes de los 16 puntos de datos de glucosa de un minuto más recientes y 288 bytes de los datos de
40 glucosa de intervalo de 15 minutos más recientes durante el período de 12 horas. Dependiendo del tamaño o la capacidad de la memoria o unidad de almacenamiento de la electrónica en el cuerpo 1110, los datos almacenados y posteriormente proporcionados al dispositivo de visualización 1120 pueden tener una resolución de tiempo diferente y/o abarcar un período de tiempo más largo o más corto. Por ejemplo, con una memoria intermedia de datos más grande, los datos relacionados con la glucosa proporcionados al dispositivo de visualización 1120 pueden incluir datos
45 de glucosa durante un período de tiempo de 24 horas a intervalos de muestreo de 15 minutos, intervalos de muestreo de 10 minutos, intervalos de muestreo de 5 minutos o intervalos de muestreo de un minuto. Además, la variación determinada en el nivel de analitos monitorizado que ilustra la tendencia histórica del nivel de analitos monitorizado puede procesarse y/o determinarse por la electrónica en el cuerpo 1110, o alternativamente o además, los datos almacenados pueden proporcionarse al dispositivo de visualización 1120 que entonces puede determinar la
50 información de tendencia del nivel de analitos monitorizado en función de los paquetes de datos recibidos.

[0190] El tamaño de los paquetes de datos proporcionados al dispositivo de visualización 1120 desde la electrónica en el cuerpo 1110 también puede variar dependiendo del protocolo de comunicación y/o la frecuencia de transmisión de datos subyacente, ya sea usando 433 MHz, 13,56 MHz o 2,45GHz, además de otros parámetros tales
55 como, por ejemplo, la presencia de dispositivos de procesamiento de datos tales como un procesador o circuitos de procesamiento (por ejemplo, CPU de unidad de procesamiento central) en la electrónica en el cuerpo 1110, además de la máquina de estado ASIC, el tamaño de la memoria intermedia de datos y/o memoria, y similares.

[0191] En ciertas realizaciones, tras la activación exitosa de la electrónica en el cuerpo 1110 y el
60 emparejamiento con el dispositivo de visualización 1120, la unidad de control del dispositivo de visualización 1120 puede programarse para generar y emitir una o más notificaciones visuales, audibles y/o hápticas para emitir al usuario en la pantalla 1122, o en la interfaz de usuario del dispositivo de visualización 1120. En determinadas realizaciones, solo un dispositivo de visualización puede emparejarse con una electrónica en el cuerpo a la vez. Alternativamente, en determinadas realizaciones, un dispositivo de visualización puede configurarse para emparejarse con múltiples

electrónicas en el cuerpo al mismo tiempo.

[0192] Una vez emparejado, la pantalla 1122 del dispositivo de visualización 1120, por ejemplo, emite, bajo el control del procesador del dispositivo de visualización 1120, la vida operativa restante del sensor de analitos 1101 en el usuario. Además, a medida que se acerca el final de la vida útil del sensor, el dispositivo de visualización puede configurarse para emitir notificaciones para alertar al usuario del final de la vida útil del sensor que se aproxima. El programa para dicha notificación puede ser programado o programable por el usuario y ser ejecutado por el procesador del dispositivo de visualización.

[0193] Haciendo referencia de nuevo a la Fig. 11, en ciertas realizaciones, el sistema de monitorización de analitos 1100 puede almacenar los datos históricos de analitos junto con una fecha y/o sello de hora y/o medición de temperatura contemporánea, en memoria, tal como una memoria configurada como un registrador de datos como se describió anteriormente. En determinadas realizaciones, los datos de analitos se almacenan a la frecuencia de aproximadamente una vez por minuto, o aproximadamente una vez cada diez minutos, o aproximadamente una vez por hora, etc. Las realizaciones del registrador de datos pueden almacenar datos históricos de analitos durante un período de tiempo predeterminado, por ejemplo, una duración especificada por un médico, por ejemplo, de aproximadamente 1 día a aproximadamente 1 mes o más, por ejemplo, aproximadamente 3 días o más, por ejemplo, aproximadamente 5 días o más, por ejemplo, aproximadamente 7 días o más, por ejemplo, aproximadamente 2 semanas o más, por ejemplo, aproximadamente 1 mes o más.

[0194] Otras duraciones de tiempo pueden ser adecuadas, dependiendo de la importancia clínica de los datos que se observan. El sistema de monitorización de analitos 1100 puede mostrar las lecturas de analitos al sujeto durante el período de monitorización. En algunas realizaciones no se muestran datos al sujeto. Opcionalmente, el registrador de datos puede transmitir los datos históricos de analitos a un dispositivo receptor dispuesto adyacente, por ejemplo, muy cerca del registrador de datos. Por ejemplo, un dispositivo receptor se puede configurar para comunicarse con el registrador de datos utilizando un protocolo de transmisión operativo a baja potencia en distancias de una fracción de pulgada a aproximadamente varios pies. Por ejemplo, y de modo no taxativo, dichos protocolos de proximidad cercana incluyen Certified Wireless USB™, TransferJet™, Bluetooth® (IEEE 802.15.1), WiFi™ (IEEE 802.11), ZigBee® (IEEE 802.15.42006), Wibree™ o similares.

[0195] Los parámetros de datos de analitos pueden calcularse mediante un procesador o una circuitería de procesamiento que ejecuta un programa almacenado en una memoria. En ciertas realizaciones, el procesador que ejecuta el programa almacenado en la memoria se proporciona en el módulo de procesamiento de datos 1160 (Fig. 11). En ciertas realizaciones, el procesador que ejecuta el programa almacenado en la memoria se proporciona en el dispositivo de visualización 1120. Una técnica de ejemplo para analizar datos es la técnica de análisis de perfil de glucosa ambulatorio aplicado (AGP). Se proporcionan descripciones detalladas adicionales en los números de patentes de EE. UU. 5.262.035; 5.264.104; 5.262.305; 5.320.715; 5.593.852; 6.175.752; 6.650.471; 6,746, 582, 6,284,478, 7,299,082 y en las solicitudes de patente de EE. UU. n.º 10/745,878; 11/060.365.

[0196] Como se ha analizado anteriormente, en determinados aspectos de la presente descripción, los datos discretos de medición de la glucosa pueden adquirirse bajo demanda o, a petición, desde el dispositivo de lectura, donde la medición de la glucosa se obtiene de un sensor de glucosa in vivo colocado transcutáneamente debajo de la capa de piel de un usuario y que, además, tiene una parte del sensor mantenida en contacto fluido con el fluido corporal debajo de la capa de la piel. Por consiguiente, en aspectos de la presente descripción, el paciente o el usuario del sistema de monitorización de analitos puede determinar oportunamente la información de glucosa en tiempo real en cualquier momento, mediante el protocolo de comunicación RFID como se ha descrito anteriormente.

[0197] En un aspecto, el conjunto integrado que incluye la electrónica en el cuerpo y el dispositivo de inserción pueden esterilizarse y empaquetarse como un solo dispositivo y proporcionarse al usuario. Además, durante la fabricación, el conjunto del dispositivo de inserción puede empaquetarse en un terminal, proporcionando un ahorro de costes y evitando el uso de, por ejemplo, una cara bandeja termoformada o un sello laminado. Además, el dispositivo de inserción puede incluir una tapa de extremo que está acoplada de forma giratoria al cuerpo del dispositivo de inserción, y que proporciona un entorno seguro y estéril (y evita el uso de desecantes en el sensor) del sensor provisto dentro del dispositivo de inserción junto con el conjunto integrado. Además, el dispositivo de inserción sellado con la tapa de extremo puede configurarse para retener el sensor dentro del alojamiento frente a un movimiento significativo durante el envío de manera que la posición del sensor con respecto al conjunto integrado y el dispositivo de inserción se mantenga desde la fabricación, montaje y envío hasta que el dispositivo esté listo para ser utilizado por el usuario.

Sistemas de administración de fármacos

[0198] El dispositivo en el cuerpo y/o el dispositivo de visualización también pueden incluir o integrarse con un dispositivo de administración de fármacos (por ejemplo, insulina, etc.) en un sistema de modo que, por ejemplo, compartan un alojamiento común. En otras realizaciones, el dispositivo en el cuerpo, el dispositivo de visualización y el dispositivo de administración de fármacos pueden ser dispositivos separados y discretos, por ejemplo, cada uno

- tiene su propio alojamiento. El dispositivo de administración de fármacos puede proporcionar un fármaco para contrarrestar el nivel alto o bajo del analito en respuesta a una señal de un sensor del dispositivo en el cuerpo, o el sistema puede monitorizar la concentración de fármaco para garantizar que el fármaco permanezca dentro de un intervalo terapéutico deseado. Los ejemplos de dichos dispositivos de administración de fármacos pueden incluir
- 5 bombas de medicación que tienen una cánula que permanece en el cuerpo para permitir la infusión durante un período de varias horas o varios días (por ejemplo, bombas portátiles para la administración de insulina basal y en bolo). Cuando se combina con una bomba de medicación, el dispositivo en el cuerpo o el dispositivo de visualización puede incluir un depósito para almacenar el fármaco, una bomba que se puede conectar al tubo de transferencia y una cánula de infusión. La bomba puede forzar el fármaco desde el depósito, a través del tubo y hacia el cuerpo del diabético por
- 10 medio de la cánula insertada en el mismo. Otros ejemplos de dispositivos de administración de fármacos que se pueden incluir con (o integrar con) un dispositivo de visualización incluyen dispositivos de inyección portátiles que perforan la piel solo para cada administración y posteriormente se retiran (por ejemplo, plumas de insulina). Un dispositivo de visualización, cuando se combina con un dispositivo de inyección portátil, puede incluir una aguja de inyección, un depósito para transportar el fármaco, una interfaz para controlar la cantidad de fármaco que se
- 15 administrará y un accionador para hacer que se produzca la inyección. El dispositivo se puede usar repetidamente hasta que se agote el fármaco, momento en el cual el dispositivo combinado se puede desechar, o el depósito se puede reemplazar por uno nuevo, momento en el cual el dispositivo combinado se puede reutilizar repetidamente. La aguja se puede reemplazar después de cada inyección.
- 20 **[0199]** Un dispositivo en el cuerpo combinado con un dispositivo de administración de fármacos, o un dispositivo de visualización combinado con un dispositivo de administración de fármacos, pueden funcionar como parte de un sistema de bucle cerrado (por ejemplo, un sistema de páncreas artificial que no requiere intervención del usuario para operar) o un sistema de bucle semicerrado (por ejemplo, un sistema de bucle de insulina que rara vez requiere intervención del usuario para operar, tal como para confirmar cambios en la dosis). Por ejemplo, el nivel de analitos
- 25 del diabético puede monitorizarse de manera automática repetida mediante el dispositivo en el cuerpo, que luego puede comunicar ese nivel de analitos monitorizado al dispositivo de visualización, y la dosificación de fármaco adecuada para controlar el nivel de analitos del diabético puede determinarse automáticamente y posteriormente administrarse al cuerpo del diabético (por ejemplo, mediante el dispositivo de visualización integrado con el dispositivo de administración de fármacos, o mediante la comunicación de la dosificación desde el dispositivo de visualización a
- 30 un dispositivo de administración de fármacos discreto). Las instrucciones de software para controlar la bomba y la cantidad de insulina administrada se pueden almacenar en la memoria del dispositivo de visualización y ser ejecutadas por los circuitos de procesamiento del dispositivo de visualización. Estas instrucciones también pueden causar el cálculo de las cantidades y duraciones de administración de fármacos (por ejemplo, una infusión en bolo y/o un perfil de infusión basal) en función de las mediciones del nivel de analitos obtenidas directa o indirectamente del dispositivo
- 35 en el cuerpo. En algunas realizaciones, el dispositivo en el cuerpo puede determinar la dosificación del fármaco y comunicarla al dispositivo de visualización.

Realizaciones de ejemplo de sistemas de monitorización de analitos in vitro

- 40 **[0200]** Los sistemas de monitorización de analitos in vitro a menudo utilizan un sensor de analitos in vitro en forma de una tira reactiva o tira que tiene una región adaptada para el contacto con una muestra de un fluido corporal (por ejemplo, sangre) que se ha eliminado de un cuerpo vivo, normalmente mediante punción de la piel con un filo de tal manera que una o varias gotas de sangre salen de la piel. Dichos dispositivos in vitro pueden denominarse dispositivos in vitro basados en tiras. Los sensores de analitos in vitro pueden configurarse para detectar los mismos
- 45 analitos descritos anteriormente con respecto a los sensores de analitos in vivo. Se pueden formar muchas realizaciones de sensores in vitro en un sustrato, por ejemplo, un sustrato sustancialmente plano. En ciertas realizaciones, el sensor in vitro incluye un electrodo de trabajo. Se puede disponer una tinta de trabajo en al menos una porción del electrodo de trabajo. El sensor in vitro también puede incluir al menos un contraelectrodo (o contraelectrodo/electrodo de referencia) y/o al menos un electrodo de referencia o al menos un
- 50 contraelectrodo/electrodo de referencia.
- [0201]** En ciertas realizaciones, el sensor in vitro puede incluir un primer, segundo y tercer electrodo como se ilustra en las Figs. 15A y 15B, 16 y 17. Por ejemplo, como se muestra en el sensor in vitro 1510 de la Fig. 15A, el primer electrodo 1511 puede estar más cerca del sitio de aplicación de la muestra 111, seguido del segundo electrodo
- 55 1512 y el tercer electrodo 1513. El sensor in vitro en la Fig. 15A se representa con un primer sustrato 1530 sobre el que se disponen los electrodos y que tiene además una capa aislante 1531, con un recorte para la cámara de muestra 1532, dispuesto en los electrodos, el recorte expone los electrodos en la cámara de muestra mientras cubre otras porciones de los electrodos. Por consiguiente, dentro de la cámara de muestra, los electrodos se disponen de tal manera que una muestra aplicada en la punta del sensor en el sitio de aplicación 111, entra en contacto con el primer
- 60 electrodo 1511 primero, luego el segundo electrodo 1512 y después el tercer electrodo 1513. Las porciones de trazas conductoras de los electrodos que conectan los electrodos a un medidor están cubiertas por la capa aislante. Estos sensores in vitro pueden tener una capa adicional, tal como un segundo sustrato dispuesto sobre la capa aislante. El corte en la capa aislante y el primer y segundo sustratos definen la cámara de muestra. En ciertas realizaciones, el primer electrodo 1511 puede ser un contraelectrodo o un electrodo de referencia/contraelectrodo, el segundo electrodo

1512 puede ser un electrodo de trabajo, y el tercer electrodo 1513 puede ser un electrodo de activación que indica que el volumen de muestra suficiente para la medición precisa de analitos está presente en la cámara de muestra.

[0202] En otras realizaciones, al menos dos de los electrodos pueden estar en una configuración enfrentada.

- 5 Por ejemplo, el primer electrodo puede estar en un primer sustrato del sensor in vitro, mientras que el segundo y/o el tercer electrodo pueden estar en un segundo sustrato del sensor, donde la disposición del electrodo con respecto al sitio de aplicación de la muestra puede ser como se describió anteriormente.

[0203] En otras realizaciones, el sensor in vitro puede ser como se muestra en la Fig. 15B. En la Fig. 15B, el

- 10 sensor 1520 incluye un primer electrodo 1521 en un primer sustrato 1525; dos segundos electrodos 1522 y 1523, para detectar un llenado suficiente de la cámara de muestra, y un tercer electrodo 1524 en un segundo sustrato 1526. En el sensor ensamblado, el primer electrodo 1521 es una orientación enfrentada a los electrodos 1522, 1523 y 1524. En el sensor de la Fig. 15B, la muestra puede llenarse desde cualquiera de las entradas laterales 112 o 113. Una capa espaciadora 1510 y 1510' en combinación con los dos sustratos 1525 y 1526 definen la cámara de muestra. El sensor
15 en la Fig. 15B incluye dos entradas laterales 112 y 113, cualquiera de las cuales se puede usar para llenar el sensor con una muestra. En estas realizaciones, la muestra puede entrar en contacto con el primer (1521) y segundo (1522) electrodos simultáneamente y antes de que la muestra entre en contacto con el tercer electrodo 1524, cuando la muestra entra en la entrada 112. En otras realizaciones, la muestra entra en la entrada 113 y entra en contacto con los electrodos 1521 y 1523 simultáneamente antes de entrar en contacto con el electrodo 1522. En ciertas
20 realizaciones, los segundos electrodos actúan como electrodos de activación que indican que el volumen de muestra suficiente para la medición precisa de analitos está presente en la cámara de muestra. En ciertas realizaciones, el tercer electrodo 1524 puede ser un electrodo de trabajo y el primer electrodo 1521 puede ser un contraelectrodo o un electrodo de referencia/contraelectrodo.

- 25 **[0204]** En otra realización, el sensor in vitro puede ser como se muestra en la Fig. 16. En esta realización, todos los electrodos están dispuestos en una sola superficie del mismo sustrato 1630. Estos electrodos coplanarios incluyen un contraelectrodo o un contraelectrodo/electrodo de referencia 1631 dispuesto en configuración envolvente con referencia al electrodo de trabajo 1632. Un electrodo de activación 1633 está dispuesto aguas abajo de los electrodos 1631 y 1632 de tal manera que una muestra aplicada al sitio de aplicación 123 entra en contacto con el electrodo de
30 activación 1633 después de entrar en contacto con los electrodos 1631 y 1632.

[0205] En la Fig. 17 se ilustra una realización de un sensor de analitos in vitro con electrodos en una

- configuración enfrentada, que muestra una vista en despiece de dicho sensor. El sensor in vitro incluye un electrodo de trabajo 17112 dispuesto en el sustrato 17124. Los electrodos 17118, 17120 y 17122 están dispuestos en el segundo
35 sustrato 17128. La capa espaciadora 17126 (p. ej., un adhesivo) separa el electrodo de trabajo 17112 de los electrodos 17118, 17120 y 17122. 17118 y 17122 son electrodos de activación y 17120 puede ser un contraelectrodo/electrodo de referencia combinado de plata/cloruro de plata. Los sustratos 17128, 17124, en combinación con el espaciador 17126 definen la cámara de muestra 17114. La cámara de muestra 17114 incluye dos entradas en los bordes laterales del sensor, las entradas están marcadas con los números de referencia 17114a y 17114b. 17110 representa una
40 muestra a medida que se llena en la cámara de muestra 17114. La cámara de muestra 17114 incluye el electrodo de trabajo 17112. El electrodo de activación más cercano al lado en que se ha aplicado la muestra indica cuándo la muestra ha comenzado a llenar la cámara de muestra y el electrodo de activación en el lado opuesto de la cámara de muestra indica cuándo la cámara de muestra ha sido llenada por la muestra.

- 45 **[0206]** Los términos "electrodo de trabajo", "contraelectrodo", "electrodo de referencia" y "contraelectrodo/electrodo de referencia" se usan en este documento para referirse a una porción o porciones de una traza conductora que están configuradas para funcionar como un electrodo de trabajo, contraelectrodo, electrodo de referencia o un contraelectrodo/electrodo de referencia, respectivamente. En otras palabras, un electrodo de trabajo es aquella porción de una traza conductora que funciona como un electrodo de trabajo como se describe en esta
50 invención, por ejemplo, aquella porción de una traza conductora que está expuesta a un entorno que contiene el analito o analitos a medir y no está cubierta por una capa aislante (tal como una capa espaciadora, una cinta o una cubierta), y que, en algunos casos, se ha modificado con una o más capas de detección como se describe en esta invención. De manera similar, un electrodo de referencia es aquella porción de una traza conductora que funciona como un electrodo de referencia como se describe en el presente documento, por ejemplo, aquella porción de una traza
55 conductora que está expuesta a un entorno que contiene el analito o analitos a medir y no está cubierta por una capa aislante, y que, en algunos casos, incluye una capa conductora secundaria, por ejemplo, una capa de Ag/AgCl. Un contraelectrodo es aquella porción de una traza conductora que está configurada para funcionar como un contraelectrodo como se describe en este documento, por ejemplo, aquella porción de una traza conductora que está expuesta a un entorno que contiene el analito o analitos a medir y no está cubierta por una capa aislante. Como se
60 señaló anteriormente, en algunas realizaciones, una porción de una traza conductora puede funcionar como uno o ambos de un contraelectrodo y un electrodo de referencia.

[0207] En determinadas realizaciones, una tinta de trabajo que comprende una enzima sensible al analito puede estar dispuesta en la cámara de muestra del sensor in vitro. En determinadas modalidades, una cámara de

muestra se define por un primer sustrato, un segundo sustrato y una capa espaciadora dispuesta entre el primer y el segundo sustrato. La capa espaciadora puede ser más corta que el primer sustrato y un segundo sustrato o puede incluir un recorte que define un espacio entre el primer sustrato y el segundo sustrato. La cámara de muestra incluye al menos una porción del electrodo de trabajo y el contraelectrodo o el contraelectrodo/electrodo de referencia. En determinadas realizaciones, la tinta de trabajo puede disponerse en el electrodo de trabajo (por ejemplo, en un sensor con una configuración de electrodo enfrentado) o puede disponerse tanto en el electrodo de trabajo como en el contraelectrodo o el contraelectrodo/electrodo de referencia (por ejemplo, en un sensor con una configuración de electrodo coplanario). La porción del electrodo de trabajo que está expuesta en la cámara de muestra, por ejemplo, no está cubierta con la capa espaciadora, define una región de trabajo que está disponible para medir una señal relacionada con el analito de una muestra presente en la cámara de muestra. En ciertas realizaciones, la región de trabajo es una almohadilla de trabajo cubierta con la tinta de trabajo. En ciertas realizaciones, la tinta de trabajo, además de contener una enzima sensible al analito, también puede incluir un mediador redox. El área de la almohadilla de trabajo puede depender del área del electrodo de trabajo, así como del área del electrodo de trabajo no cubierta por la capa espaciadora que sostiene el primer y segundo sustratos de manera separada.

[0208] El espesor de la almohadilla de trabajo puede ser un espesor adecuado para la medición del analito y puede controlarse durante el proceso de fabricación.

[0209] En ciertas realizaciones, los electrodos están conectados a almohadillas de contacto a través de una traza. Las almohadillas de contacto facilitan la conexión de los electrodos a un medidor u otro dispositivo que detecte la señal electroquímica generada por la interacción del analito en la muestra y la enzima específica del analito. En general, al menos una porción de los electrodos y las almohadillas de contacto no están cubiertos por la capa espaciadora u otra capa aislante cuando la traza está cubierta por la capa espaciadora u otra capa aislante en el sensor ensamblado. En ciertas realizaciones, la traza puede estar hecha del mismo material que los electrodos y las almohadillas de contacto. La resistencia de la traza depende del área de la traza, así como del material de la traza.

[0210] Los sensores in vitro se pueden configurar para llenado superior, llenado de puntas, llenado de esquinas y/o llenado lateral. En algunas realizaciones, los sensores in vitro incluyen una o más estructuras de asistencia de llenado opcionales, por ejemplo, una o más muescas, recortes, hendiduras y/o salientes, que facilitan la recolección de la muestra de fluido. Por ejemplo, el sensor in vitro puede estar configurado de tal manera que el extremo proximal del sensor in vitro sea más estrecho que el extremo distal del sensor. En una de dichas realizaciones, el sensor de analitos incluye una punta cónica en el extremo proximal del sensor in vitro, por ejemplo, el extremo del sensor in vitro que está frente al extremo que se acopla con un medidor.

[0211] Los sensores de analitos in vitro pueden configurarse para incluir uno o más salientes que facilitan el llenado de los sensores. Uno o más salientes pueden extenderse desde el primer sustrato o el segundo sustrato o ambos. En algunas realizaciones, los sensores de analitos in vitro incluyen uno o más espaciadores colocados con respecto a los salientes de modo que proporcionen soporte estructural para los salientes. Las estructuras de asistencia de llenado adicionales se describen en la publicación de patente estadounidense n.º 2008/0267823 y en la solicitud de patente estadounidense n.º 11/461.725, presentada el 1 de agosto de 2006.

[0212] En la técnica se conoce bien la configuración y el funcionamiento de medidores in vitro. La Fig. 18A es una vista en perspectiva que representa una realización de ejemplo de un medidor de analitos in vitro 18100. En esta realización, el medidor 18100 incluye una ranura o puerto de tira reactiva 18102, una pantalla 18104 y uno o más botones operativos 18106. Aunque no se muestra en la Fig. 18A, el medidor 18100 también puede incluir circuitos de componentes para recibir señales que dependen del nivel de analitos de un fluido aplicado a una tira que se inserta en la ranura 18102, y circuitos de componentes para determinar el nivel de analitos en función de las señales recibidas. Estos circuitos de componentes pueden incluir circuitos de procesamiento acoplados comunicativamente a memoria no transitoria. La memoria no transitoria puede incluir una o más instrucciones de software que, cuando son ejecutadas por los circuitos de procesamiento, hacen que los circuitos de procesamiento calculen el nivel de analitos a partir de las señales recibidas de la tira reactiva, y porque los circuitos de procesamiento hacen que el usuario visualice el nivel de analitos. La Fig. 18B es una vista frontal que representa un medidor de analitos 18200 con pantalla 18104 y botones operativos 18106, y que también tiene una tira reactiva de glucosa 18202 insertada en una ranura 18102 para analizar una muestra de fluido corporal (por ejemplo, sangre) aplicada a la tira 18202.

Realizaciones de ejemplo de calibración

[0213] Los sensores bioquímicos pueden describirse mediante una o más características de detección. Una característica de detección común se conoce como la sensibilidad del sensor bioquímico, que es una medida de la capacidad de respuesta del sensor a la concentración del producto químico o la composición que está diseñado para detectar. Para los sensores electroquímicos, esta respuesta puede ser en forma de corriente eléctrica (amperométrica) o carga eléctrica (culombimétrica). Para otros tipos de sensores, la respuesta puede estar en una forma diferente, tal como una intensidad fotónica (por ejemplo, luz óptica). La sensibilidad de un sensor de analitos bioquímicos puede variar dependiendo de una serie de factores, que incluyen si el sensor está en un estado in vitro o en un estado in

vivo.

[0214] La Figura 19A es un gráfico que representa la sensibilidad in vitro de un sensor de analitos amperométrico. La sensibilidad in vitro se puede obtener probando in vitro el sensor a varias concentraciones de analitos y luego realizando una regresión (por ejemplo, lineal o no lineal) u otro ajuste de curva en los datos resultantes. En este ejemplo, la sensibilidad del sensor de analitos es lineal, o sustancialmente lineal, y se puede modelar de acuerdo con la ecuación $y = mx + b$, donde y es la corriente de salida eléctrica del sensor, x es el nivel (o concentración) de analitos, m es la pendiente de la sensibilidad y b es la intersección de la sensibilidad, donde la intersección generalmente corresponde a una señal de fondo (por ejemplo, ruido). Para sensores con una respuesta lineal o sustancialmente lineal, el nivel de analitos que corresponde a una corriente dada se puede determinar a partir de la pendiente y la intersección de la sensibilidad. Los sensores con una sensibilidad no lineal requieren información adicional para determinar el nivel de analitos resultante de la corriente de salida del sensor, y los expertos en la materia están familiarizados con las formas de modelar sensibilidades no lineales. En determinadas realizaciones de sensores in vivo, la sensibilidad in vitro puede ser la misma que la sensibilidad in vivo, pero en otras realizaciones se usa una función de transferencia (o conversión) para traducir la sensibilidad in vitro en la sensibilidad in vivo que es aplicable al uso in vivo previsto del sensor.

[0215] Los sensores bioquímicos del mismo diseño que se someten al mismo proceso de fabricación pueden tener diferentes sensibilidades in vitro (así como sensibilidades in vivo, si corresponde) debido a las variaciones en ese proceso de fabricación y los materiales utilizados para la fabricación. La Fig. 19B representa ejemplos de diferentes sensibilidades 1901-1904 para diferentes sensores de analitos del mismo diseño mecánico y electroquímico. Las sensibilidades 1901-1904 en este ejemplo son lineales para facilitar la ilustración, pero en otros ejemplos pueden ser no lineales. Aquí, una primera sensibilidad 1901 tiene la misma intersección que una segunda sensibilidad 1902, pero una pendiente mayor. Una tercera sensibilidad 1903 tiene generalmente la misma pendiente que la de la sensibilidad 1902, pero una mayor intersección. Una cuarta sensibilidad 1904 tiene una pendiente y una intersección aún mayores que las de las sensibilidades 1901-1903.

[0216] Con el fin de compensar estas variaciones, se puede calibrar el sensor. La calibración es una técnica para mejorar o mantener la precisión mediante el ajuste de la salida medida de un sensor para reducir las diferencias con la salida prevista del sensor. Uno o más parámetros que describen las características de detección del sensor, como su sensibilidad, se establecen para su uso en el ajuste de calibración. Sin embargo, las pruebas in vitro del sensor pueden destruir, degradar, contaminar o hacer que el sensor no sea adecuado para su distribución desde la posesión del fabricante hasta la posesión de los usuarios (por ejemplo, para pruebas clínicas, uso comercial, etc.) y, por lo tanto, las pruebas in vitro de cada sensor antes de su distribución no es una opción práctica.

Ejemplos de calibración in vivo

[0217] Después de usar un sensor in vivo para obtener una señal de medición sin procesar del cuerpo del usuario, la electrónica en el cuerpo puede aplicar un acondicionamiento de señal analógica a la señal no procesada y convertir la señal en una forma digital de la señal no procesada acondicionada. Por ejemplo, los datos digitales no procesados pueden estar en recuentos convertidos por un convertidor A/D a partir de la señal analógica no procesada (por ejemplo, voltaje o amperios). En algunas realizaciones, estos datos digitales sin procesar acondicionados pueden codificarse para su transmisión a otro dispositivo, por ejemplo, un dispositivo de visualización como se describe en este documento, que luego procesa algorítmicamente esos datos digitales no procesados en un resultado procesado representativo del nivel de analitos del usuario (por ejemplo, un resultado fácilmente adecuado para su visualización al usuario). Este procesamiento algorítmico utiliza la información de calibración para que el sensor llegue al resultado procesado, y puede utilizar otra u otras más variables dependiendo de la implementación. Los procesos algorítmicos para usar información de calibración para convertir datos digitales no procesados en el resultado procesado están dentro de la habilidad de los expertos en la materia. Este resultado procesado algorítmicamente se puede formatear digitalmente o procesar gráficamente para su visualización digital al usuario. En otras realizaciones, la propia electrónica en el cuerpo puede procesar algorítmicamente los datos digitales no procesados en el resultado procesado que es representativo del nivel de analitos medido del usuario, y luego codificar y comunicar de forma inalámbrica esos datos a un dispositivo de visualización, que a su vez puede formatear o procesar gráficamente los datos recibidos para su visualización digital al usuario. En algunas de dichas realizaciones, la electrónica en el cuerpo puede procesar gráficamente además el resultado procesado de los datos de modo que esté listo para su visualización, y después mostrar esos datos en una pantalla de electrónica en el cuerpo o transmitir los datos a un dispositivo de visualización. En algunas realizaciones, el resultado de los datos de analitos procesados (antes del procesamiento gráfico) es utilizado por el sistema (por ejemplo, incorporado en un régimen de monitorización de la diabetes) sin procesamiento para su visualización al usuario. En algunas realizaciones, la electrónica en el cuerpo y/o el dispositivo de visualización transmiten los datos digitales no procesado a otro sistema informático para el procesamiento y visualización algorítmicos.

[0218] Determinadas realizaciones de sistemas de monitorización de analitos in vivo requieren que la calibración se produzca después de la implantación del sensor en el usuario o paciente, ya sea por interacción del

usuario o por el propio sistema de forma automatizada. Por ejemplo, cuando se requiere la interacción del usuario, el usuario realiza una medición in vitro (por ejemplo, una medición de glucosa en sangre (BG) utilizando una punción digital y una tira reactiva in vitro) e introduce esta en el sistema, mientras se implanta el sensor de analitos. A continuación, el sistema compara la medición in vitro con la señal in vivo y, utilizando el diferencial, determina una estimación de la sensibilidad in vivo del sensor. Entonces, la sensibilidad in vivo se puede usar en un proceso algorítmico para transformar los datos recopilados con el sensor a un valor que indique el nivel de analitos del usuario. Este y otros procesos que requieren la acción del usuario para realizar la calibración se denominan "calibración del usuario". Los sistemas pueden requerir la calibración del usuario debido a la inestabilidad de la sensibilidad del sensor, de modo que la sensibilidad se desplaza o cambia con el tiempo. Por lo tanto, se pueden requerir múltiples calibraciones del usuario (por ejemplo, de acuerdo con un programa periódico (por ejemplo, diario) o según sea necesario) para mantener la precisión. Si bien las realizaciones descritas en este documento pueden incorporar un grado de calibración del usuario para una implementación particular, generalmente esto no se prefiere, ya que requiere que el usuario realice una medición de BG dolorosa o engorrosa, y puede introducir un error del usuario.

[0219] Se han propuesto algunas realizaciones de sistemas de monitorización de analitos in vivo que ajustan regularmente los parámetros de calibración mediante el uso de mediciones automatizadas de las características del sensor realizadas por el propio sistema (por ejemplo, software de ejecución de circuitos de procesamiento). Uno de estos sistemas mide repetidamente la impedancia del sensor y la utiliza para actualizar la sensibilidad, y se describe en la publicación estadounidense N.º 2012/0265037. El ajuste repetido de la sensibilidad del sensor en función de una variable medida por el sistema (y no por el usuario) se denomina generalmente calibración del "sistema" (o automatizada), y se puede realizar con calibración del usuario, como una medición temprana de BG, o sin calibración del usuario. Al igual que en el caso de las calibraciones repetidas del usuario, las calibraciones repetidas del sistema suelen ser necesarias por la deriva en la sensibilidad del sensor a lo largo del tiempo. Por lo tanto, si bien las realizaciones descritas en este documento se pueden utilizar con un grado de calibración automatizada del sistema, preferentemente la sensibilidad del sensor es relativamente estable a lo largo del tiempo, de modo que no se requiere calibración posterior a la implantación.

[0220] Algunas realizaciones de sistemas de monitorización de analitos in vivo funcionan con un sensor que está calibrado de fábrica. La calibración de fábrica se refiere a la determinación o estimación de uno o más parámetros de calibración antes de su distribución al usuario o profesional sanitario (HCP). El fabricante del sensor (o el fabricante de los otros componentes del dispositivo de control del sensor si las dos entidades son diferentes) puede determinar el parámetro de calibración. Muchos procesos de fabricación de sensores in vivo fabrican los sensores en grupos o lotes denominados lotes de producción, lotes de etapa de fabricación o simplemente lotes. Un solo lote puede incluir miles de sensores.

[0221] Los lotes de producción a menudo se numeran o codifican individualmente para proporcionar trazabilidad a lo largo del proceso de fabricación. En algunos ejemplos de calibración de fábrica, se prueba uno o un subconjunto de sensores de cada lote individual y se determinan uno o más parámetros de calibración nominales y se aplican a los sensores restantes no probados en ese lote particular que están designados para su distribución en el campo (por ejemplo, para uso comercial, pruebas clínicas, etc.). Por lo tanto, a todos y cada uno de los sensores distribuidos desde ese lote se les asigna el mismo parámetro de calibración nominal. Esto puede denominarse calibración "a nivel de lote" y, dependiendo del resultado de la prueba del lote, los sensores de un primer lote pueden tener un parámetro de calibración que es diferente de los sensores de un segundo lote.

[0222] Uno o más parámetros de calibración se pueden almacenar en la memoria de los dispositivos de control de sensor correspondientes, de modo que cuando un usuario inicia la operación del dispositivo de control de sensor, los parámetros de calibración requeridos están fácilmente disponibles. Las realizaciones de sensores calibrados de fábrica con sensibilidades relativamente inestables se pueden utilizar con uno o más pasos de calibración del usuario y/o uno o más pasos de calibración del sistema.

[0223] Los sensores calibrados de fábrica con sensibilidades estables o sustancialmente estables se pueden hacer funcionar sin calibración del usuario y sin calibración del sistema. Por ejemplo, en todas las realizaciones descritas en este documento, los sensores in vivo pueden ser calibrados por el fabricante y luego proporcionados al usuario, quien puede usar dichos sensores durante la duración de su vida útil para monitorizar con precisión los niveles de analitos in vivo del usuario, y no se realiza ninguna etapa de calibración del usuario ni etapa de calibración del sistema durante esa vida útil. Dichos sistemas y procedimientos determinan concentraciones de analitos clínicamente precisas al menos durante el período de detección predeterminado de los sistemas de sensores de analitos sin obtener una o más mediciones de analitos independientes (por ejemplo, sin usar una tira reactiva in vitro u otro dispositivo de referencia) para la calibración de una señal relacionada con el analito generada desde el sensor de analitos durante la vida útil del sensor, por ejemplo, después de la fabricación. En otras palabras, una vez que los sensores de analitos se colocan en el cuerpo del usuario, la lógica de control o los microprocesadores en la electrónica, o los microprocesadores en el dispositivo de visualización incluyen uno o más algoritmos o programación para convertir o correlacionar con precisión las señales relacionadas con el analito detectado (por ejemplo, en nanoamperios (nA), recuentos u otras unidades apropiadas) a un nivel de analitos correspondiente (por ejemplo, convertido a un nivel de

analitos en miligramos por decilitro (mg/dL) u otras unidades apropiadas) sin un valor de referencia proporcionado al sistema, haciendo que la calibración del sensor sea "invisible" para el usuario de tal manera que el sistema no requiera ninguna intervención humana para la calibración del sensor de analitos.

5 Ejemplos de calibración in vitro

- [0224]** Al igual que los sistemas de monitorización de analitos in vivo, los sistemas de monitorización de analitos in vitro también pueden beneficiarse de la calibración. Las tiras in vitro generalmente se usan solo una vez, y cualquier información de calibración asociada con ese sensor in vitro es determinada por el fabricante y no por el usuario. En algunos ejemplos, el parámetro o código de calibración se puede imprimir en el envase que contiene el grupo de sensores in vitro. Cada vez que el usuario utiliza uno de los sensores in vitro, introduce el parámetro de calibración en el medidor para que el medidor pueda ajustar adecuadamente el resultado. El procesamiento algorítmico realizado por los sistemas in vitro es similar al descrito con respecto a los sistemas in vivo, donde una señal de medición sin procesar puede someterse a acondicionamiento analógico y conversión en una forma digital de la señal sin procesar acondicionada, y después procesarse algorítmicamente en un resultado procesado representativo del nivel de analitos del usuario (por ejemplo, un resultado fácilmente adecuado para su visualización al usuario). Este procesamiento algorítmico utiliza la información de calibración para que el sensor in vitro llegue al resultado procesado, y puede utilizar otra u otras más variables dependiendo de la implementación. Al igual que con los sensores in vivo calibrados de fábrica, el código de calibración se determina para un lote de producción de sensores in vitro (o múltiples lotes de producción) y a cada sensor in vitro dentro del lote de producción se le asigna el mismo código de calibración.

Realizaciones de ejemplo relacionadas con la calibración individualizada para dispositivos médicos

- [0225]** Muchos procesos de fabricación de dispositivos médicos fabrican los dispositivos médicos en lotes de producción. Los sensores de analitos in vivo y los sensores de analitos in vitro (por ejemplo, tiras reactivas) son solo algunos ejemplos de dispositivos médicos que se pueden fabricar por lotes. Las realizaciones de ejemplo descritas en este documento permiten determinar o estimar independientemente un parámetro de calibración individualizado para todos y cada uno de los dispositivos médicos dentro de un lote. Por lo tanto, en lugar de la calibración a nivel de lote, las realizaciones permiten la calibración individual "a nivel de dispositivo" (por ejemplo, calibración "a nivel de sensor"). Los términos "información de calibración individualizada" y "parámetro de calibración individualizado", como se usan en el presente documento, representan información de calibración o un parámetro de calibración que se ha determinado usando (o se basa en o representa) al menos una característica, medición o aspecto que es específico de un dispositivo médico individual dentro de un grupo (por ejemplo, un lote de producción) y que puede variar a través de los dispositivos médicos del grupo. Si bien la "información de calibración individualizada" y un "parámetro de calibración individualizado" también se pueden determinar utilizando una característica, medición o aspecto que no es específico de un dispositivo médico individual, sino que es compartido por los dispositivos médicos dentro del grupo, esos términos siguen siendo distinguibles tanto de la información de calibración a nivel de lote como de un parámetro de calibración a nivel de lote. El parámetro de calibración individualizado se puede determinar para un dispositivo médico particular sin probar in vitro ese dispositivo médico particular, ya que esa prueba puede hacer que el dispositivo no sea adecuado para su distribución a usuarios externos como se describió anteriormente.

- [0226]** La Fig. 20A es un diagrama de flujo que representa una realización de ejemplo de un procedimiento 2000 para calibrar individualmente un dispositivo médico capaz de detectar un atributo biomédico. En 2008, se determina una característica de detección de un primer dispositivo médico. Para un sensor de analitos, esta característica de detección puede ser una sensibilidad al analito, por ejemplo. La característica de detección se puede determinar con pruebas in vitro (o in vivo), de modo que las pruebas hacen que el primer dispositivo médico no sea adecuado para la distribución. En 2009, la información de calibración para un segundo dispositivo médico se puede determinar utilizando al menos una representación de un parámetro de fabricación del segundo dispositivo médico y una representación de la característica de detección del primer dispositivo médico. La representación del parámetro de fabricación puede ser el valor del parámetro de fabricación medido, un valor representativo que se calcula a partir del parámetro de fabricación (por ejemplo, una diferencia relativa del parámetro de fabricación con respecto a una referencia (valor nominal o tendencia central del parámetro de fabricación)), un aspecto representativo del parámetro de fabricación, o de cualquier otro modo. La representación de la característica de detección, como se describirá más adelante, puede ser el valor de la propia característica de detección, un valor representativo que se calcula a partir de la característica de detección (por ejemplo, una diferencia relativa de la característica de detección de una referencia (valor nominal o tendencia central de la característica de detección)), un aspecto representativo de la característica de detección, o de cualquier otro modo. El primer y segundo dispositivos médicos son preferentemente de la misma configuración y diseño estructural y químico.

- [0227]** En muchos casos, el parámetro de fabricación es específico del segundo dispositivo médico. Por ejemplo, el parámetro de fabricación del segundo dispositivo se puede medir directa o indirectamente desde el segundo dispositivo durante o después de la fabricación. Los ejemplos de parámetros de fabricación se describen con mayor detalle en este documento. El parámetro de fabricación del segundo dispositivo se puede utilizar con la característica de detección del primer dispositivo para determinar, estimar, calcular o extrapolar información de

calibración para el segundo dispositivo. De esta manera, la información de calibración específica del segundo dispositivo se puede determinar usando características del segundo dispositivo que se obtienen de una manera no degradante, no destructiva o no contaminante, mientras que también se utiliza una característica de detección real medida desde el primer dispositivo médico.

5

[0228] El procedimiento de la Fig. 20A se describió con respecto a dos dispositivos médicos individuales (un primero y un segundo), pero esta materia se puede extender a escalas más grandes. La Fig. 20B es un diagrama de flujo que representa otra realización de ejemplo de un procedimiento 2010 para calibrar individualmente una multitud de dispositivos médicos (por ejemplo, sensores de analitos in vivo o in vitro) capaces de detectar un atributo bioquímico. En 2018 se determina una característica de detección de un primer subconjunto de dispositivos médicos. Este primer subconjunto puede denominarse en este documento como un subconjunto de muestra, o un subconjunto de referencia, y la característica de detección tomada del primer subconjunto puede denominarse en este documento como una característica de detección de muestra o característica de detección de referencia. Para los sensores de analitos, esta característica de detección puede ser una sensibilidad al analito, por ejemplo. La característica de detección se puede determinar con pruebas in vitro (o in vivo si corresponde) del primer subconjunto de dispositivos médicos, de modo que las pruebas hacen que el primer subconjunto de dispositivos médicos no sea adecuado para la distribución. Los ejemplos de pruebas se describirán con más detalle en este documento.

10

15

[0229] En 2019 la información de calibración se puede determinar de forma independiente para cada dispositivo médico dentro de un segundo subconjunto de dispositivos médicos utilizando al menos una representación de un parámetro de fabricación individualizado de cada dispositivo dentro del segundo subconjunto y una representación de la característica de detección del primer subconjunto de dispositivos médicos. Dicho de otra manera, por ejemplo, si el segundo subconjunto incluye 100 dispositivos médicos individuales, entonces se pueden hacer 100 determinaciones independientes de información de calibración (por ejemplo, mediante el procesamiento de circuitos que ejecutan instrucciones de software). Estas 100 determinaciones independientes se pueden realizar como 100 pasos matemáticos discretos, o en un paso matemático tal como mediante el uso de matrices numéricas. El segundo subconjunto de dispositivos médicos corresponde al subconjunto destinado a la distribución a usuarios tales como pacientes y/o HCP, y se puede denominar en este documento como el subconjunto de distribución.

20

25

[0230] Los dispositivos médicos dentro del subconjunto de referencia que están sujetos a pruebas in vitro son diferentes de los dispositivos médicos dentro del subconjunto de distribución. En algunas realizaciones, los subconjuntos de referencia y distribución son porciones de una multitud más grande de dispositivos médicos que se han sometido a una o más etapas de fabricación juntos como un grupo o lote común. Por ejemplo, la multitud más grande puede ser un lote de producción que se somete a todos o casi todos los pasos de fabricación juntos. El subconjunto de referencia de dispositivos médicos se puede tomar del lote de producción y utilizar para derivar la característica de detección de referencia que luego se utiliza en parte para determinar la información de calibración individualizada para cada sensor dentro del subconjunto de distribución. El subconjunto de referencia y el subconjunto de distribución juntos no tienen que tener en cuenta cada dispositivo médico dentro del lote de producción, ya que ciertos dispositivos médicos dentro del lote pueden eliminarse (por ejemplo, por fallar en una inspección en línea) o utilizarse para otros fines (por ejemplo, control de calidad).

30

35

40

[0231] Es deseable tomar el subconjunto de referencia y el subconjunto de distribución del mismo lote, ya que esto representará inherentemente muchas variaciones de fabricación, particularmente aquellas que ocurren uniformemente en todo el lote, pero pueden variar entre lotes. Sin embargo, para los procesos de fabricación en los que las variaciones significativas son más limitadas dentro y entre lotes, entonces los dispositivos médicos dentro del subconjunto de referencia y el subconjunto de distribución no se toman del mismo lote, aunque se debe tener cuidado para no disminuir significativamente la aplicabilidad de los resultados de la prueba de referencia al subconjunto de distribución. Por ejemplo, en algunas realizaciones, los dispositivos médicos dentro del subconjunto de referencia pueden tomarse de dos o más lotes de producción diferentes y el subconjunto de distribución puede tomarse de un lote de producción que es el mismo que el lote de producción de uno o más dispositivos médicos dentro del subconjunto de referencia (por ejemplo, el subconjunto de referencia representa una sección transversal de muchos lotes de producción a los que después se aplica la característica de detección de referencia). En otras realizaciones, el subconjunto de referencia de dispositivos médicos puede tomarse de un lote de producción y el subconjunto de distribución de dispositivos médicos puede tomarse de un segundo lote de producción diferente. En aún otras realizaciones, el subconjunto de referencia puede tomarse de dos o más lotes de producción diferentes y el subconjunto de distribución puede tomarse de un lote de producción del que no se incluye ningún sensor dentro del subconjunto de referencia. En las realizaciones que se acaban de describir, la noción de si los subconjuntos de referencia y distribución provienen de los mismos o diferentes lotes de producción se ve con respecto a si los dispositivos se procesaron juntos durante una o más etapas de fabricación.

45

50

55

60

[0232] Generalmente, cuantos más dispositivos médicos estén dentro del subconjunto de referencia, más precisa será la característica de detección in vitro resultante. Sin embargo, debido a que las pruebas in vitro a menudo son destructivas, etc., los dispositivos médicos dentro del subconjunto de referencia generalmente no estarán disponibles para su distribución. Por lo tanto, la cantidad de dispositivos en el subconjunto de referencia se puede

determinar equilibrando la capacidad para obtener resultados precisos y representativos frente a la disminución de los rendimientos de producción (y el coste resultante de los mismos). La cantidad de dispositivos en el subconjunto de referencia también puede estar relacionada con la cantidad de dispositivos dentro del lote de producción (o un lote de producción promedio). Solo a modo de ejemplo, el subconjunto de referencia puede ser aproximadamente 0,01-10% (por ejemplo, 0,01%, 0,1%, 0,5%, 1,0%, 5% o 10%) de los dispositivos médicos dentro de un lote de producción. A modo de otro ejemplo, la cantidad de dispositivos médicos dentro del subconjunto de referencia puede ser aproximadamente 0,01-10% (por ejemplo, 0,01%, 0,1%, 0,5%, 1,0%, 5% o 10%) de la cantidad de dispositivos médicos dentro del subconjunto de distribución. Los porcentajes fuera de estos rangos también están dentro del alcance de esta descripción.

[0233] La Fig. 20C es un diagrama de flujo que representa otra realización de ejemplo del procedimiento 2010 (Fig. 20B) con etapas adicionales que pueden incluirse a discreción. En 2012 una multitud (por ejemplo, un lote de producción o parte del mismo) de dispositivos médicos se fabrican al menos parcialmente, donde la multitud incluye un subconjunto de referencia y un subconjunto de distribución. En 2014 se mide un parámetro de fabricación individualizado de cada dispositivo médico en la multitud. En algunas realizaciones, el parámetro de fabricación individualizado solo se mide para aquellos dispositivos médicos en el subconjunto de distribución. La etapa de medición se puede realizar mientras se fabrican la multitud de dispositivos médicos en la etapa 2012, como con pruebas o monitorización en línea que se producen durante o después de cada etapa de fabricación. Las mediciones se pueden realizar después de que se complete la fabricación del dispositivo médico, tal como para aquellos parámetros de fabricación que son medibles en esa etapa. Si el dispositivo médico se ensambla posteriormente con otros componentes en un dispositivo más grande, entonces se pueden realizar mediciones después de ese ensamblaje, si esos parámetros de fabricación siguen siendo medibles. En 2016 los dispositivos médicos dentro del subconjunto de referencia se prueban in vitro para obtener datos de prueba in vitro. Las pruebas in vitro se pueden realizar después de que la fabricación de los sensores haya alcanzado una etapa que permita realizar pruebas in vitro precisas (por ejemplo, después de la aplicación y el posprocesamiento de la membrana, pero antes del ensamblaje del sensor con los componentes eléctricos asociados al mismo). Al igual que con la realización de la Fig. 20B, en 2018 se determina una característica de detección del subconjunto de referencia de dispositivos médicos y después, en 2019, la información de calibración se puede determinar independientemente para cada dispositivo médico dentro del subconjunto de distribución utilizando al menos una representación de un parámetro de fabricación individualizado de cada dispositivo médico dentro del subconjunto de distribución y una representación de la característica de detección del subconjunto de referencia de dispositivos médicos.

[0234] En 2020 la información de calibración puede asociarse a cada dispositivo médico individual. Varias técnicas para hacer esto se describen con mayor detalle en este documento. Por ejemplo, para dispositivos in vivo, esto puede lograrse almacenando la información de calibración individualizada dentro de la memoria no transitoria de la electrónica asignada al dispositivo in vivo individual, o almacenando la información de calibración individualizada en la memoria no transitoria asociada a un servidor, de modo que la información de calibración pueda comunicarse a un dispositivo en el campo (por ejemplo, un dispositivo lector) que esté funcionando con el sensor in vivo individual. Para dispositivos in vitro, esto se puede lograr registrando la información de calibración en un medio ubicado en o con cada dispositivo in vitro individual. En determinados ejemplos en los que los dispositivos in vitro son tiras, las tiras se pueden envasar junto con otras tiras que tienen la misma información de calibración determinada individualmente, que se puede imprimir en el envase.

Ejemplos de parámetros de fabricación

[0235] El término parámetro de fabricación es amplio y pretende abarcar cualquier aspecto de un dispositivo médico medible (directa o indirectamente) durante o después del proceso de fabricación, o cualquier descriptor de la manera en que se fabricó un dispositivo médico particular (o grupo de dispositivos médicos). El parámetro de fabricación es preferiblemente específico de un dispositivo médico individual de tal manera que puede variar entre dispositivos médicos en el mismo grupo o lote, en cuyo caso se denomina en este documento como un parámetro de fabricación individualizado. Esto contrasta con un parámetro de fabricación que no es específico de un dispositivo médico individual, que se denomina en este documento parámetro de fabricación de "grupo" o parámetro de fabricación de "lote". De ellos, hay ejemplos que pueden incluir un parámetro ambiental presente mientras un lote de dispositivos médicos se procesa simultáneamente (como en una cámara común), o una identificación del equipo que se utiliza para fabricar un lote de producción.

[0236] Los dispositivos médicos son preferentemente rastreables a lo largo del proceso de fabricación, de modo que se pueda rastrear la identidad del dispositivo médico durante cada etapa de fabricación. Un parámetro de fabricación individualizado se puede almacenar como datos de una manera que lo asocie con el respectivo dispositivo médico individual del que se obtuvo. Cuando se obtiene un parámetro de fabricación para un dispositivo médico en particular, ese parámetro de fabricación recién obtenido se puede almacenar con todos y cada uno de los demás parámetros de fabricación medidos para ese mismo dispositivo médico. Por lo tanto, cada dispositivo médico individual puede tener uno o más parámetros de fabricación asociados, por ejemplo, en un archivo de datos o de registro.

[0237] Los ejemplos de parámetros de fabricación pueden incluir mediciones de tamaño o dimensionales de un dispositivo médico individual. La medición dimensional puede ser cualquier dimensión en el espacio tridimensional. La medición de tamaño puede ser unidimensional, tal como una longitud, anchura, altura, espesor, radio, diámetro, cuerda o de otro modo. La medición de tamaño puede representar un espacio bidimensional (2D), tal como un área de una superficie plana o una magnitud de una periferia de una superficie plana, un arco o de cualquier otro modo. La medición de tamaño puede representar un espacio tridimensional (3D), tal como un área de una superficie no plana (por ejemplo, cilíndrica, hemisférica, irregular o partes de esta), un volumen o de otro modo. Las mediciones dimensionales pueden obtenerse directa o indirectamente. Por ejemplo, las mediciones 2D y 3D se pueden obtener midiendo varias dimensiones individuales y luego calculando o estimando el tamaño 2D o 3D. En algunos ejemplos, dimensiones tales como la altura o el grosor de una estructura particular pueden ser difíciles de medir directamente, pero se pueden estimar midiendo otras estructuras comparables (por ejemplo, ilustraciones) que pueden actuar como un sustituto. Las mediciones de tamaño se pueden obtener utilizando equipos de inspección (por ejemplo, sensores ópticos) o similares.

[0238] En el contexto de los sensores de analitos in vivo, todos los tamaños mencionados anteriormente pueden medirse a partir de cualquier componente de los mismos, tal como todos y cada uno de los electrodos, una región de detección, una membrana, un contacto, un miembro aislante, un sustrato, una traza eléctrica, etc. En muchas realizaciones, como se describirá en este documento, el tamaño o las características dimensionales de la región de detección y/o la membrana de un sensor de analitos in vivo pueden ser particularmente importantes para determinar la información de calibración precisa para el sensor, aunque las realizaciones descritas en este documento no se limitan solo a estos ejemplos. A modo de ejemplo no limitativo, el tamaño de la región de detección puede ser representativo de al menos uno de los siguientes: un ancho de la región de detección, una longitud de la región de detección, un espesor de la región de detección, una longitud periférica de la región de detección, un área de la región de detección o un volumen de la región de detección. A modo de ejemplo no limitativo, el tamaño de la membrana puede ser representativo de al menos uno de los siguientes: un ancho de la membrana, una longitud de la membrana, un espesor de la membrana, una longitud periférica de la membrana, un área de la membrana o un volumen de la membrana.

[0239] En el contexto de sensores de analitos in vitro tales como tiras, todos los tamaños mencionados anteriormente se pueden medir a partir de cualquier componente de los mismos, tal como todos y cada uno de los electrodos, una almohadilla de trabajo, una tinta de trabajo, un miembro aislante, un sustrato, un espaciador, una traza, un recorte, etc. En algunas realizaciones, el tamaño (por ejemplo, longitud, anchura, área, grosor o altura, perímetro, volumen, etc.) de la almohadilla de trabajo puede ser particularmente importante para determinar la información de calibración precisa, aunque las realizaciones descritas en el presente documento no se limitan a esto.

[0240] Los ejemplos de parámetros de fabricación pueden incluir composiciones químicas o concentraciones de cualquier porción o componente del dispositivo médico. La composición o concentración química puede ser la de cualquiera de las estructuras descritas en este documento o de otra manera conocida en la técnica. En el contexto de los sensores de analitos in vivo, la composición química puede ser la de todos y cada uno de los electrodos, una región de detección y sus componentes, una membrana, un contacto, un sustrato, una capa aislante, una traza eléctrica, etc. En el contexto de sensores in vitro tales como tiras, la composición química puede ser la de todos y cada uno de los electrodos, una almohadilla de trabajo, una tinta de trabajo, un miembro aislante, un sustrato, un espaciador, una traza eléctrica, etc. En el presente documento se describen numerosos aspectos químicos de los dispositivos médicos y estos no se repetirán más que para señalar que el parámetro de fabricación puede estar relacionado con la composición y/o concentración de cada aspecto químico descrito. Además, la composición o concentración química puede ser representativa de un nivel de impurezas dentro del dispositivo médico. Los ejemplos de parámetros de fabricación también pueden incluir características del material, tales como porosidad, rugosidad o lisura superficial, densidad, fragilidad, anchura del conducto, longitud del conducto y similares.

[0241] Los ejemplos de parámetros de fabricación pueden incluir características eléctricas tales como resistencia, impedancia, capacitancia, fuga, etc. En el contexto de los sensores de analitos in vivo, las características eléctricas se pueden medir a partir de cualquier componente de los mismos, tal como todos y cada uno de los electrodos, miembros conductores (tales como cables, interconexiones, trazas o contactos), miembros aislantes (por ejemplo, resistencia, impedancia, fuga), la región de detección, la membrana, un sustrato, etc. En el contexto de sensores in vitro tales como tiras, las características eléctricas se pueden medir a partir de cualquier componente de los mismos, tal como todos y cada uno de los electrodos, miembros conductores (tales como cables, interconexiones, trazas o contactos), miembros aislantes, sustratos, la almohadilla de trabajo, la tinta de trabajo, un espaciador, etc. En algunas realizaciones las resistencias de traza pueden ser particularmente importantes para determinar información de calibración precisa, aunque las realizaciones descritas en esta invención no se limitan a esto.

[0242] Los ejemplos de parámetros de fabricación que pueden ser parámetros individualizados (por ejemplo, como con el procesamiento de una sola unidad, en el que el equipo de fabricación de una etapa particular actúa solo sobre un dispositivo médico individual) o que no están individualizados (por ejemplo, como con el procesamiento por lotes), pueden incluir condiciones ambientales. Un ejemplo puede ser temperaturas o cantidades de variación de

temperatura exhibidas durante una etapa de fabricación particular, tal como un recocido. Otro ejemplo puede ser presiones ambientales o cantidades de variación de presión exhibidas durante una etapa de fabricación particular, tal como una deposición de vapor. La cantidad de tiempo que un dispositivo médico en particular (o lote o lote de producción) invierte en una etapa particular de fabricación, o entre etapas de fabricación si es relevante, también puede calificar como un parámetro de fabricación

[0243] Los parámetros de fabricación también pueden ser cualitativos. La identidad de un equipo particular utilizado en el dispositivo médico durante la fabricación puede ser un parámetro de fabricación cualitativo, al igual que el orden en que se procesan los dispositivos médicos. Por ejemplo, la posición de un dispositivo médico particular (o lote de dispositivos médicos) dentro de una secuencia de dispositivos médicos (o lotes de dispositivos médicos) sobre los que actúa una pieza particular de equipo puede ser un parámetro de fabricación cualitativo. En algunas realizaciones, las tiras in vitro pueden fabricarse a partir de una tarjeta impresa que posteriormente se separa en tiras reactivas individuales, y la posición de la tira en cada fila puede ser particularmente importante para determinar la información de calibración precisa, aunque las realizaciones descritas en el presente documento no se limitan a esto. Del mismo modo, el hecho de que un dispositivo médico se someta a reprocesamiento en cualquier etapa durante la fabricación, por ejemplo, por estar fuera de especificación, puede ser un parámetro de fabricación cualitativo.

[0244] Con referencia de nuevo a las mediciones de un área de región de detección de un sensor de ejemplo, la figura 21A es una vista de arriba hacia abajo que representa una realización de ejemplo de la superficie de un sustrato 2102, que tiene una región de detección que incluye tres elementos de detección 2103-1, 2103-2 y 2103-3 con diámetros indicados, y el área de la región de detección puede ser la suma del área de cada uno de los tres elementos de detección. Las Figs. 21B-C son vistas en sección transversal tomadas a lo largo de la línea 21BC-21BC, donde los electrodos y otros componentes se omiten por simplicidad. En la Fig. 21B, cada uno de los tres elementos de detección 2103 tiene una superficie plana. En la Fig. 21C, cada uno de los tres elementos de detección 2103 como una superficie abovedada o redondeada cuya área puede aproximarse como el área de un círculo bidimensional o calcularse como una estructura tridimensional. La Fig. 22A es una vista de arriba hacia abajo que representa una realización de ejemplo de la superficie de un sustrato 2202, que tiene una región de detección que incluye una capa de detección 2203, cuya área se puede determinar como el producto de la longitud 2204 y el ancho 2205. Las Figs. 22B-C son vistas en sección transversal tomadas a lo largo de la línea 22BC-22BC, donde los electrodos y otros componentes se omiten por simplicidad. En la Fig. 22B, la capa de detección 2203 está dispuesta por encima del sustrato 2202, mientras que en la Fig. 22C, la capa de detección 2203 está insertada o dispuesta dentro de un pozo creado dentro del sustrato 2202. La Fig. 23A es una vista en perspectiva que representa una realización de ejemplo de una sección de un sensor in vivo cilíndrico o sustancialmente cilíndrico 2301, que tiene una región de detección 2303 ubicada entre las partes aislantes (o no de detección) 2302. La Fig. 23B es una vista en sección transversal tomada a lo largo de la línea 23B-23B de la Fig. 23A y representa la región de detección 2303 que rodea una región de núcleo 2305, que puede ser material conductor. En esta realización, el área de la región de detección 2303 se puede calcular como el área de un cilindro con una longitud 2304 y un diámetro 2306.

[0245] Con referencia de nuevo a las mediciones del espesor de la membrana, la Fig. 24 es una vista en sección transversal que representa una realización de ejemplo de un sensor in vivo 2401, que tiene un sustrato 2402, una región de detección 2403 y una membrana 2404 que abarca el extremo terminal del sustrato 2402 y la región de detección 2403. El espesor de la membrana 2404 se puede determinar tomando una o más mediciones 2406 entre la superficie externa 2407 de la membrana 2404 y la superficie 2408 del sustrato 2402. Los ejemplos de diversas ubicaciones de medición se representan mediante las flechas 2406-1 a 2406-4, que pueden estar alineadas o coincidir con la región de detección 2403 (ubicaciones 2406-2 y 2406-3) o fuera de la región de detección 2403 (ubicaciones 2406-1 y 2406-4). Si se toman múltiples mediciones del espesor de la membrana, entonces el valor utilizado como parámetro de fabricación individualizado puede ser una tendencia central (por ejemplo, mediana, media) de esas mediciones. En algunos casos, puede ser difícil medir el espesor de la membrana directamente, en cuyo caso se puede inferir midiendo el espesor o diámetro total 2409 de la membrana 2404 entre las superficies 2407 y 2410 (si se mide varias veces, se puede tomar una tendencia central) y un espesor conocido, nominal o estimado 2411 del sustrato 2402 (o el sustrato 2402 y la región de detección 2403) se puede restar del espesor total 2409, y luego dividir por la mitad) o dividir de otro modo según corresponda) para estimar el espesor de la membrana 2404 en la región entre las superficies 2407 y 2408 (o entre la superficie 2407 y la superficie superior de la región de detección 2403). La Fig. 25A es una vista en perspectiva de una realización de ejemplo de un sensor 2501 similar al de la Fig. 23A, pero que muestra una membrana exterior 2504. La Fig. 25B es una vista en sección transversal tomada a lo largo de la línea 25B-25B de la Fig. 25A que muestra la región central 2305 con la región de detección 2303 ubicada en la misma y la membrana 2504 ubicada en la región de detección 2503. Un espesor de membrana 2504 como se indica por 2506.

Ejemplos de características de detección derivadas de las pruebas

[0246] Como se describe, uno o más dispositivos médicos dentro del subconjunto de referencia se pueden probar para determinar empíricamente una característica de detección para ese subconjunto de referencia. La prueba es, en muchas realizaciones, capaz de producir datos que representan de manera verificable la capacidad del dispositivo médico para detectar el atributo bioquímico. En muchas realizaciones de sensor de analitos in vivo y sensor

de analitos in vitro (por ejemplo, tira reactiva), la característica de detección puede ser la sensibilidad del sensor de analitos a la presencia del analito. A menudo, estas pruebas se realizarán in vitro y darán como resultado la recopilación de datos de pruebas in vitro. La característica de detección derivada o resultante de los datos de prueba in vitro para el subconjunto de referencia puede denominarse característica de detección in vitro (por ejemplo, sensibilidad in vitro).

[0247] La Fig. 26A es un gráfico de ejemplo de datos de prueba in vitro obtenidos mediante la prueba in vitro de sensores de glucosa amperométricos in vivo que constituyen un subconjunto de referencia. En este ejemplo, el subconjunto de referencia incluye cinco sensores y los conjuntos de datos de prueba in vitro correspondientes a cada uno de esos cinco sensores están etiquetados 2602-1 a 2602-5. El subconjunto de referencia puede incluir cantidades distintas de cinco, sin apartarse del alcance de la presente materia objeto. Los conjuntos de datos de prueba in vitro se obtuvieron aplicando varias soluciones de glucosa a cada sensor de analitos y monitorizando la corriente eléctrica producida como resultado, que puede ser del orden de nanoamperios, picoamperios o de otro modo dependiendo del diseño del sensor. Desde el tiempo t_0 hasta el tiempo t_1 no se aplica ninguna solución a los sensores (o se aplica una solución que no tiene concentración de glucosa). En el tiempo t_1 se aplica una primera solución de glucosa que tiene una primera concentración relativamente baja (por ejemplo, un milimol por litro (mmol/L)) al sensor in vivo y se registra la respuesta resultante. En el tiempo t_2 se aplica una segunda solución de glucosa que tiene una concentración relativamente más alta que la primera solución al sensor in vivo y la respuesta resultante se registra de nuevo. El proceso puede proceder iterativamente en t_3 y posteriormente con concentraciones cada vez mayores de solución de glucosa para obtener datos empíricos que representan la sensibilidad del sensor de glucosa in vivo en un amplio intervalo de concentraciones de glucosa. Como se puede observar, estas realizaciones de los sensores de glucosa reaccionan de manera diferente a la presencia de la solución de glucosa y estas diferencias se vuelven más pronunciadas a medida que aumenta la concentración de la solución de glucosa. Tenga en cuenta que el eje x indica el tiempo y no la concentración de glucosa, por lo que aunque los datos de la prueba in vitro pueden parecer ligeramente no lineales, la sensibilidad resultante derivada de los datos de la prueba in vitro aún puede ser lineal.

[0248] La Fig. 26B es un ejemplo de gráfico de sensibilidades 2604-1 a 2604-5 correspondiente a los conjuntos de datos de prueba in vitro 2602-1 a 2602-5 de la Fig. 26A. Las sensibilidades 2604-1 a 2604-5 se pueden determinar realizando una regresión (por ejemplo, lineal o no lineal) independientemente en cada conjunto de datos de prueba in vitro respectivo 2602-1 a 2602-5. En algunas realizaciones, tales como para sensibilidades no lineales, el conjunto de datos in vitro puede dividirse en zonas de respuesta separadas, modelándose cada zona con una sensibilidad lineal para aproximarse a la curva no lineal, de tal manera que la información de calibración resultante diferirá dependiendo del grado de respuesta (por ejemplo, corriente) que se mide.

[0249] En el ejemplo de la Fig. 26B, las diversas sensibilidades 2604 son cada una lineales o sustancialmente lineales. La sensibilidad in vitro (u otra característica de detección) del subconjunto de referencia se puede determinar de cualquier manera deseada. En algunas realizaciones, la sensibilidad in vitro de referencia puede ser una tendencia central de las sensibilidades 2604-1 a 2604-5, tal como una media o mediana de las sensibilidades 2604-1 a 2604-5. La mediana en este ejemplo sería la sensibilidad 2604-3. En algunas realizaciones, la sensibilidad in vitro de referencia puede ser una tendencia central (por ejemplo, media o mediana) de un aspecto o característica de las sensibilidades 2604-1 a 2604-5, tal como la tendencia central de las pendientes de las sensibilidades 2604-1 a 2604-5 o la tendencia central de las intersecciones de las sensibilidades 2604-1 a 2604-5. También se pueden utilizar otros aspectos de las sensibilidades, como la sensibilidad in vitro para el subconjunto de referencia. En algunas realizaciones, en lugar de derivar sensibilidades individuales 2604-1 a 2604-5 de cada uno de los conjuntos de datos de prueba in vitro 2602-1 a 2602-5, se puede realizar una única regresión para la totalidad de los datos de prueba in vitro del subconjunto de referencia y esta única regresión, o un aspecto de la misma, se puede utilizar como la sensibilidad in vitro de referencia. En todas estas realizaciones, los conjuntos de datos de prueba in vitro o las características de detección in vitro determinadas a partir de los mismos (tales como los mostrados en la Fig. 26B) se pueden filtrar para eliminar uno o más valores (por ejemplo, valores por debajo de un umbral mínimo, por encima de un umbral máximo, dentro de un umbral, valores atípicos, etc.) antes de determinar la sensibilidad in vitro de referencia.

Realizaciones de ejemplo adicionales relacionadas con la calibración de fábrica individualizada

[0250] Volviendo a las realizaciones de ejemplo para la calibración individualizada, las Figs. 27A, 27B y 27C son diagramas de flujo que representan realizaciones de ejemplo de los procedimientos 2700, 2710 y 2720, respectivamente, para determinar información de calibración individualizada, tal como podría realizarse en la etapa 2009 de la realización de la Fig. 20A, o la etapa 2019 de las realizaciones de las Figs. 20B y 20C. En muchas realizaciones, los procedimientos 2700, 2710 y 2720 se realizan independientemente para cada dispositivo médico en el subconjunto de distribución. Los procedimientos se refieren a un dispositivo médico "respectivo", que, en esta y las otras realizaciones descritas en este documento, es un dispositivo médico particular en el subconjunto (por ejemplo, distribución o referencia) que cambia cada vez que se realiza el procedimiento. Aquí, el dispositivo médico "respectivo" es un primer dispositivo médico del subconjunto de distribución la primera vez que se realiza el procedimiento 2700, el dispositivo médico respectivo se convierte entonces en el segundo dispositivo médico la segunda vez que se realiza el procedimiento 2700, y así sucesivamente hasta que el procedimiento 2700 se ha realizado independientemente en

todos los dispositivos médicos en el subconjunto de distribución. Lo mismo se aplica a los procedimientos 2710 y 2720. Los procedimientos 2700, 2710 y 2720 se describen con respecto a una representación de un parámetro de fabricación individualizado, pero también se pueden aplicar con un parámetro de fabricación no individualizado (por ejemplo, ambiental). Del mismo modo, los procedimientos 2700, 2710 y 2720 se describen con respecto a una representación de una característica de detección in vitro, pero también se pueden aplicar con otras características de detección (o representaciones de las mismas).

[0251] Ahora, pasando a la Fig. 27A, en 2702, se determina una característica de detección in vitro (o una representación de la misma) de un dispositivo médico respectivo en el subconjunto de distribución usando al menos una representación del parámetro de fabricación individualizado para el dispositivo médico respectivo y una representación de la característica de detección in vitro del subconjunto de referencia. En 2705 se determina la información de calibración individualizada para el dispositivo médico respectivo que corresponde a la representación de la característica de detección in vitro del dispositivo médico respectivo. Esta información de calibración individualizada se puede determinar directamente a partir de la característica de detección in vitro de 2702, o la característica de detección in vitro se puede modificar o convertir a otro valor, en una o más etapas, y el valor modificado o convertido resultante se puede usar para determinar la información de calibración individualizada.

[0252] La Fig. 27B representa el procedimiento 2710, que puede tener una aplicabilidad particular a un dispositivo médico in vivo. Aquí, en 2712 se determina una característica de detección in vitro (o una representación de la misma) de un dispositivo médico respectivo en el subconjunto de distribución usando al menos una representación del parámetro de fabricación individualizado para el dispositivo médico respectivo y una representación de la característica de detección in vitro del subconjunto de referencia. Esto se puede realizar aplicando un modelo a al menos la representación del parámetro de fabricación individualizado y la representación de la característica de detección in vitro de referencia en un modelo o ecuación, de modo que el modelo produzca la característica de detección in vitro para el dispositivo médico respectivo (o una representación del mismo). En 2714 se puede determinar una representación de una característica de detección in vivo del dispositivo médico respectivo usando al menos una representación de la característica de detección in vitro del dispositivo médico respectivo. En 2715 se determina la información de calibración individualizada para el dispositivo médico respectivo que corresponde a la representación de la característica de detección in vivo del dispositivo médico respectivo.

[0253] La Fig. 27C representa el procedimiento 2720, que puede tener una aplicabilidad particular a un dispositivo médico in vitro donde la característica de detección in vitro se modifica antes de determinar la información de calibración individualizada. Aquí, en 2722 se determina una primera característica de detección in vitro (o una representación de la misma) de un dispositivo médico respectivo en el subconjunto de distribución usando al menos una representación del parámetro de fabricación individualizado para el dispositivo médico respectivo y una representación de la característica de detección in vitro del subconjunto de referencia. Al igual que con el ejemplo anterior, esto se puede realizar introduciendo al menos la representación del parámetro de fabricación individualizado y la representación de la característica de detección in vitro de referencia en un modelo o ecuación que produce la primera característica de detección in vitro para el dispositivo médico respectivo (o una representación de esta). En 2724 se puede determinar una segunda característica de detección in vitro (o una representación de la misma) del dispositivo médico respectivo usando al menos una representación de la primera característica de detección in vitro del dispositivo médico respectivo. En 2725 se determina la información de calibración individualizada para el dispositivo médico respectivo que corresponde a la representación de la segunda característica de detección in vitro del dispositivo médico respectivo. Una aplicación de ejemplo para el procedimiento 2720 es con una tira reactiva in vitro, donde la primera característica de detección in vitro corresponde a los resultados de la prueba obtenidos mediante la prueba in vitro con una solución de glucosa, que luego puede modificarse (tal como con una función de transferencia descrita con más detalle en el presente documento) a la segunda característica de detección in vitro, que corresponde a la característica de detección en presencia del fluido corporal muestreado (por ejemplo, sangre).

[0254] Para realizaciones en las que el parámetro de fabricación es un valor o medición cuantitativa, la representación del parámetro de fabricación (o parámetro de fabricación individualizado) puede ser un valor medido real del parámetro de fabricación, una indicación relativa del parámetro de fabricación medido u otra información calculada o derivada del valor medido real. En determinadas realizaciones ilustrativas, puede ser deseable utilizar la diferencia relativa de un parámetro de fabricación medido cuantitativamente a partir de una tendencia central (por ejemplo, media, mediana, etc.) del parámetro de fabricación medido cuantitativamente para un grupo más grande (por ejemplo, todo el lote o todo el subconjunto de distribución, etc.). El parámetro de fabricación puede ser un área de una región de detección del dispositivo médico, por ejemplo. En lugar de usar la medición real del área de la región de detección (o la longitud y el ancho medidos de la región de detección) para determinar la información de calibración, puede ser deseable usar la diferencia relativa del área de detección medida de una tendencia central del área de detección para el grupo más grande. Para un parámetro de fabricación cuantitativo (MP) que varía entre dispositivos médicos individuales, se puede determinar una representación relativa de ese parámetro de fabricación (RMP) de acuerdo con (1) inmediatamente a continuación:

$$RMP = 100 * \left(\frac{(\text{MP de Dispositivo Médico Individual} - \text{Tendencia Central de MP de Grupo})}{\text{Tendencia Central de MP de Grupo}} \right)$$

[0255] Como ya se ha señalado, se pueden utilizar otros parámetros de fabricación para diversos dispositivos, tales como el espesor de la membrana, el área de la almohadilla de trabajo, la resistencia de la tinta de trabajo, etc., con o en lugar del área de detección. De manera similar, la representación de la característica de detección in vitro de referencia puede ser la característica de detección in vitro real determinada para el subconjunto de referencia, una indicación relativa del grado de variación de esa característica de detección in vitro de otra característica de detección (por ejemplo, tal como un punto de referencia), o de cualquier otro modo. Del mismo modo, la representación de la característica de detección in vivo puede ser una característica de detección in vivo estimada, una indicación relativa del grado de variación de la característica de detección in vivo de otra característica de detección (por ejemplo, un punto de referencia) o de cualquier otro modo.

[0256] Las etapas 2702, 2712 y 2722 de los procedimientos 2700, 2710 y 2720, respectivamente, se pueden realizar introduciendo al menos la representación del parámetro de fabricación individualizado y la representación de la característica de detección in vitro de referencia en un modelo (o ecuación) que produce una representación de la característica de detección in vitro para el dispositivo médico individual. Se pueden utilizar muchos modelos (o ecuaciones) diferentes, que incluyen, pero no se limitan a, un modelo de regresión lineal; un modelo de regresión de variables múltiples, un modelo de bosque aleatorio, un modelo no lineal, un modelo de regresión bayesiano, una red neuronal, un modelo de aprendizaje automático, un árbol de decisiones no aleatorio o un modelo de análisis discriminante, por nombrar algunos. A continuación se describen ejemplos de modelos que incorporan o se determinan mediante análisis de regresión de variables múltiples, mientras que los ejemplos de estos otros modelos se analizan con más detalle en la sección del apéndice.

[0257] Muchas realizaciones de ejemplo descritas en este documento determinan la característica de detección para el dispositivo médico individual utilizando un parámetro de fabricación de ese dispositivo médico individual centrado alrededor de la característica de detección de referencia determinada empíricamente. En algunas realizaciones, la información de calibración individualizada se determina directamente a partir de los parámetros de fabricación individualizados sin referencia a la característica de detección de referencia. Sin embargo, la incorporación de la característica de detección de referencia determinada empíricamente en un modelo, particularmente cuando la representación del parámetro de fabricación es una diferencia relativa del grupo en general, puede minimizar los efectos de las variaciones de grupo a grupo (por ejemplo, de lote a lote). Los siguientes (2, 3) son ejemplos de un modelo basado en regresión de variables múltiples que se puede utilizar con las realizaciones descritas en el presente documento:

$$(2) \quad SC_{MD} = SC_B + \alpha + (\beta RMP_A)$$

$$(3) \quad SC_{MD} = SC_B + \left(1 + 0.1(\alpha + (\beta RMP_A)) \right)$$

donde SC_{MD} es la característica de detección in vitro modelada o calculada para el dispositivo médico individual, SC_B es la característica in vitro para el subconjunto de referencia, α es un factor de ajuste opcional (cero o no cero), RMP_A es la representación del parámetro de fabricación, y p es un coeficiente para RMP_A . β y α pueden ser constantes (positivas o negativas) que se determinan empíricamente, por ejemplo, mediante la comparación de las características de detección in vitro estimadas para dispositivos médicos con las que se observan empíricamente para los mismos dispositivos médicos. En estos ejemplos (2, 3) y los otros ejemplos de los modelos (4) - (7) a continuación, RMP es una medición cuantitativa, en lugar de un descriptor cualitativo, como la identidad del equipo de fabricación, o una indicación de si un dispositivo fue reprocesado. En lo anterior, la ec. (3) toma la forma de una corrección más relativa que la ec. (2). Se puede usar un valor constante distinto de 0,1 en la ec. (3), y en ecs. (5) y (7) a continuación.

[0258] En algunas realizaciones, se pueden incluir términos exponenciales de orden superior dentro del modelo para tener en cuenta las no linealidades en los datos de parámetros de fabricación. Los siguientes (4, 5) son ejemplos de un modelo con un término de orden superior que se puede utilizar con todas las realizaciones descritas en este documento, donde δ puede ser otro coeficiente determinado empíricamente para el término al cuadrado RMP_A :

$$(4) \quad SC_{MD} = SC_B + \alpha + (\beta RMP_A) + (\delta RMP_A^2)$$

$$(5) \quad SC_{MD} = SC_B + (1 + 0.1(\alpha + (\beta RMP_A) + (\delta RMP_A^2)))$$

[0259] En algunas realizaciones, el modelo puede hacer uso de múltiples parámetros de fabricación diferentes, con o sin términos de orden superior. Los siguientes (6, 7) son dos ejemplos de modelos que utilizan dos parámetros de fabricación diferentes que se pueden utilizar con todas las realizaciones descritas en el presente documento:

$$(6) \quad SC_{MD} = SC_B + \alpha + (\beta RMP_A) + (\delta RMP_A^2) + (\gamma RMP_B) + (\varepsilon RMP_B^2) + (\rho RMP_A RMP_B)$$

$$(7) \quad SC_{MD} = SC_B + (1 + 0.01(\alpha + (\beta RMP_A) + (\delta RMP_A^2) + (\gamma RMP_B) + (\varepsilon RMP_B^2) + (\rho RMP_A RMP_B)))$$

donde RMP_A es un primer parámetro de fabricación, RMP_B es un segundo parámetro de fabricación, γ es un coeficiente para RMP_B , ε es un coeficiente para el exponencial de RMP_B y ρ es un coeficiente para el producto de RMP_A y RMP_B . Cada uno de estos coeficientes también se puede determinar empíricamente, pueden ser constantes y pueden ser positivos o negativos. Estos coeficientes se pueden determinar y luego aplicar en todos los lotes de producción. En otras realizaciones, estos coeficientes pueden determinarse lote por lote de modo que los coeficientes sean constantes para todos los dispositivos en un lote (u otro grupo), pero pueden diferir para todos los dispositivos en un lote (o grupo) diferente. Los coeficientes también se pueden determinar de forma individual. El producto de orden superior de RMP_A y RMP_B puede ayudar a capturar las interacciones entre esos parámetros de fabricación. Por ejemplo, el efecto de un valor relativamente más bajo de RMP_A (en comparación con un valor nominal de RMP_A) puede ser mayor cuando RMP_B tiene un valor relativamente más alto (en comparación con un valor nominal de RMP_B). Los expertos en la materia pueden ampliar e implementar estos modelos con tres o más parámetros de fabricación diferentes. Todos y cada uno de los coeficientes descritos en (2)-(7) se pueden ponderar, por ejemplo, para tener en cuenta un nivel de confianza.

[0260] Con referencia de nuevo a la Fig. 27B, en 2714 la característica de detección in vivo del dispositivo médico respectivo se determina usando la representación de la característica de detección in vitro (por ejemplo, SC_{MD} in vitro) del dispositivo médico respectivo, y con referencia de nuevo a la Fig. 27C, en 2724 la segunda característica de detección in vitro del dispositivo médico respectivo se determina usando la representación de la primera característica de detección in vitro (por ejemplo, SC_{MD} in vitro) del dispositivo médico respectivo. Estas y determinaciones similares descritas en este documento se pueden hacer aplicando la representación de la característica de detección in vitro de 2714 (o la primera característica de detección in vitro de 2724) a una función de transferencia. Las funciones de transferencia para su uso en la conversión de una característica de detección in vitro en una característica de detección in vivo, y para la conversión entre características de detección in vitro están dentro de la experiencia de los expertos en la materia. La función de transferencia se puede determinar analíticamente. Por ejemplo, una función de transferencia para convertir de una característica de detección in vitro a una característica de detección in vivo puede tener en cuenta factores que difieren entre los estados in vitro e in vivo, como la concentración absoluta de glucosa, la temperatura, el oxígeno y las sustancias interferentes, por nombrar algunos. Además de estos, una función de transferencia para convertir entre características de detección in vitro, como una para una solución de prueba de analitos y una para un fluido corporal, también puede tener en cuenta el porcentaje de hematocrito, por ejemplo. La función de transferencia también se puede determinar empíricamente, por ejemplo, realizando estudios clínicos y comparando la respuesta in vivo con los datos in vitro, o comparando las respuestas in vitro con diferentes sustancias. Si la relación tiene la forma de un desplazamiento, entonces la función de transferencia se puede lograr sumando o restando un valor constante. Las funciones de transferencia más complejas pueden implicar la multiplicación por un valor constante, la multiplicación por un valor variable (por ejemplo, donde la variable depende de la magnitud de la característica de detección in vitro) u otras.

[0261] En todas las realizaciones de la presente, una representación de la característica de detección (por ejemplo, SC_{MD} , SC_B , etc.) puede ser la propia característica de detección (por ejemplo, la propia sensibilidad (por ejemplo, una pendiente y una intersección)), un aspecto de la característica de detección, tal como solo la pendiente de la sensibilidad o solo la intersección de la sensibilidad, una variación relativa de la característica de detección de un valor de referencia (por ejemplo, valor nominal, media, promedio, etc.), una variación relativa del aspecto de la característica de detección (por ejemplo, pendiente relativa, intersección relativa, etc.) del valor de referencia (por

ejemplo, valor nominal, media, promedio, etc.), u otros. Con referencia de nuevo a los procedimientos 2700, 2710 y 2720, la información de calibración individualizada se determina a partir de la característica de detección in vitro del dispositivo médico individual (etapa 2705 del procedimiento 2700), a partir de la característica de detección in vivo del dispositivo médico individual (etapa 2715 del procedimiento 2710), o a partir de una segunda característica de detección in vitro (etapa 2725 del procedimiento 2720). La información de calibración individualizada puede capturar la característica de detección en forma de un factor o código que se puede registrar o almacenar de manera que sea accesible para los circuitos de procesamiento que procesan los datos no procesados o condicionados recopilados por el dispositivo médico individual. Existen muchas técnicas diferentes para hacer que la información de calibración sea accesible a los circuitos de procesamiento apropiados y la técnica que se implementa generalmente depende del tipo de dispositivo médico y de las necesidades de la implementación. A continuación se describen con mayor detalle varias realizaciones de dispositivos y técnicas para registrar y hacer accesible información de calibración individualizada a los circuitos de procesamiento.

[0262] La Fig. 27D es un diagrama de flujo que representa otra realización de ejemplo de un procedimiento 2750 para determinar información de calibración individualizada para un dispositivo médico individual. El procedimiento 2750 combina muchos de los aspectos de las realizaciones analizadas anteriormente. En 2752 se obtienen uno o más parámetros de fabricación para N dispositivos médicos, donde $N = X$ dispositivos del subconjunto de referencia + Y dispositivos del subconjunto de distribución. En algunas realizaciones, uno o más parámetros de fabricación se obtienen solo para los dispositivos Y del subconjunto de distribución. Los parámetros de fabricación pueden ser parámetros de fabricación individualizados o parámetros de fabricación no individualizados (por ejemplo, factores ambientales, identificación de equipos, etc.), aunque si solo se miden parámetros de fabricación no individualizados, la información de calibración resultante tampoco se individualizará. Los parámetros de fabricación se pueden obtener en varias etapas diferentes del procedimiento de fabricación. A modo de ilustración, en una realización de ejemplo en la que los dispositivos médicos son sensores de analitos in vivo, se miden al menos dos parámetros de fabricación individualizados diferentes: un tamaño de la región de detección después de la fabricación de la región de detección y un tamaño de la membrana después de la aplicación de la membrana. Si $N = 1000$, entonces después de la fabricación de la región de detección para los N sensores y la medición de los mismos, se habrán obtenido 1000 mediciones diferentes de los tamaños de la región de detección. Después de la colocación (por ejemplo, deposición) de la membrana en los N sensores y la medición de los mismos, se habrán obtenido 1000 mediciones diferentes de los tamaños de membrana, o 2000 mediciones en total. Dependiendo de la cantidad y los tipos de equipos de medición, las 1000 mediciones diferentes de la región de detección se pueden obtener en serie, de forma simultánea o una combinación de las mismas, y lo mismo se aplica a las mediciones del tamaño de la membrana o cualquier otro parámetro de fabricación.

[0263] En 2753 los dispositivos X del subconjunto de referencia se prueban in vitro para obtener datos de prueba in vitro. La prueba in vitro se puede realizar de una manera similar a la descrita con respecto a la Fig. 26A, de modo que los datos sean una representación empírica de la característica de detección in vitro de cada uno de los dispositivos X. Cada uno de los dispositivos X se puede probar individualmente para producir un conjunto de datos de prueba in vitro individual. Cuando X es mayor que uno, dependiendo del número y tipo de equipo de prueba in vitro, la prueba in vitro de los dispositivos X puede ocurrir en serie, de forma concurrente o una combinación de las mismas. Si cada uno de los X dispositivos se prueba individualmente, el rendimiento del paso 2753 dará como resultado X conjuntos de datos de pruebas in vitro individuales. A modo de ilustración solamente, X puede ser una fracción relativamente pequeña de N, tal como 5, 10 o 20 dispositivos médicos cuando $N=1000$, siendo Y mucho más grande, 995, 990 o 980, respectivamente. Otros valores de N, X e Y están dentro del alcance de esta descripción.

[0264] En 2754 se determina una característica de detección in vitro para el subconjunto de referencia. En algunas realizaciones de ejemplo, esto se puede lograr convirtiendo primero los X conjuntos de datos de prueba in vitro individuales en X características de detección in vitro (una para cada uno de los X dispositivos), y después determinando una única característica de detección in vitro para todo el subconjunto de referencia (por ejemplo, SC_B) a partir de las X características de detección in vitro. Por ejemplo, la característica de detección in vitro de referencia puede ser una tendencia central (por ejemplo, media o mediana) de las características de detección in vitro de X. En otra realización, la característica de detección in vitro de referencia se puede determinar realizando un análisis de regresión en los X conjuntos de datos de prueba in vitro individuales. Nuevamente, la característica de detección in vitro puede ser la sensibilidad o un aspecto de la misma (por ejemplo, pendiente o intersección).

[0265] En 2755 se determina la información de calibración individualizada para los dispositivos médicos Y del subconjunto de distribución. En esta realización, la información de calibración individualizada para cada dispositivo médico particular dentro del subconjunto de distribución se determina de una manera similar a la descrita con respecto al procedimiento 2700 de la Fig. 27A.

[0266] Con $i=1$, en 2756 se determina una estimación de la característica de detección in vitro (por ejemplo, SC_{MD}) del i-ésimo dispositivo de los dispositivos Y. Esta estimación se puede lograr, por ejemplo, usando un modelo tal como los descritos en esta invención. A continuación, en 2758, la información de calibración individualizada del i-ésimo dispositivo médico se determina a partir de la característica de detección in vitro. En 2759 se determina si $i = Y$.

Si no, entonces i se incrementa en uno (por ejemplo, $i = i + 1$) y el procedimiento 2750 vuelve al paso 2756. El proceso se repite hasta que $i = Y$, en cuyo caso se habrán realizado determinaciones independientes de Y de información de calibración individualizada, una para cada uno de los dispositivos médicos Y .

5 **[0267]** La Fig. 27E es un diagrama de flujo que representa otra realización de ejemplo de un procedimiento 2760 para determinar información de calibración individualizada para un dispositivo médico individual. El procedimiento 2760 combina muchos de los aspectos de las realizaciones analizadas anteriormente y las etapas 2752-2756 son similares a la realización de la Fig. 27D. En 2755 se determina la información de calibración individualizada para los dispositivos médicos Y del subconjunto de distribución. En esta realización, la información de calibración individualizada para cada dispositivo médico particular dentro del subconjunto de distribución se determina de una manera similar a la descrita con respecto al procedimiento 2710 de la Fig. 27B y es particularmente aplicable a dispositivos in vivo.

15 **[0268]** En 2756, con $i=1$, se determina una estimación de la característica de detección in vitro (por ejemplo, SC_{MD}) del i -ésimo dispositivo de los dispositivos Y . De nuevo, esta estimación se puede lograr utilizando un modelo tal como los descritos en esta invención. En la realización de ejemplo en la que los dispositivos médicos son sensores de analitos in vivo y los parámetros de fabricación son un tamaño de la región de detección y un tamaño de la membrana, SC_{MD} se puede determinar de acuerdo con las ecuaciones (6) o (7), donde RMP_A es un tamaño (por ejemplo, área) de la región de detección y RMP_B es un tamaño (por ejemplo, espesor) de la membrana. Entonces, en 20 2764

se determina la característica de detección in vivo para el i -ésimo dispositivo médico. Esto se puede lograr, por ejemplo, mediante el uso de una función de transferencia. Entonces, en 2765 la información de calibración individualizada del i -ésimo dispositivo médico se determina a partir de la característica de detección in vivo. En 2759 se determina si $i = Y$. Si no, entonces i se incrementa en uno (por ejemplo, $i = i + 1$) y el procedimiento 2760 vuelve al paso 2756. El proceso se repite hasta que $i = Y$, en cuyo caso se habrán realizado determinaciones independientes de Y de información de calibración individualizada, una para cada uno de los dispositivos médicos Y .

30 **[0269]** La Fig. 27F es un diagrama de flujo que representa otra realización de ejemplo de un procedimiento 2770 para determinar información de calibración individualizada para un dispositivo médico individual. El procedimiento 2770 también combina muchos de los aspectos de las realizaciones analizadas anteriormente y las etapas 2752-2756 son similares a la realización de la Fig. 27D. En 2755 se determina la información de calibración individualizada para los dispositivos médicos Y del subconjunto de distribución. En esta realización, la información de calibración individualizada para cada dispositivo médico particular dentro del subconjunto de distribución se determina de una manera similar a la descrita con respecto al procedimiento 2720 de la Fig. 27C y es particularmente aplicable a dispositivos in vitro.

40 **[0270]** En 2756, con $i=1$, se determina una primera estimación de una característica de detección in vitro (por ejemplo, SC_{MD}) del i -ésimo dispositivo de los dispositivos Y . De nuevo, esta estimación se puede lograr utilizando un modelo tal como los descritos en esta invención. A continuación, en 2774 se determina una segunda característica de detección in vitro para el i -ésimo dispositivo médico. Esto se puede lograr, por ejemplo, mediante el uso de una función de transferencia. Entonces, en 2775 la información de calibración individualizada del i -ésimo dispositivo médico se puede determinar a partir de la segunda característica de detección in vitro. En 2759 se determina si $i = Y$. Si no, entonces i se incrementa en uno (por ejemplo, $i = i + 1$) y el procedimiento 2760 vuelve a la etapa 2756. El proceso se repite hasta que $i = Y$, en cuyo caso se habrán realizado determinaciones independientes de Y de información de calibración individualizada, una para cada uno de los dispositivos médicos Y .

50 **[0271]** En el ejemplo de las Figs. 27D-27F, las subetapas dentro de 2755 se realizan una vez, en secuencia, para un dispositivo médico individual antes de realizar esas subetapas nuevamente para el siguiente dispositivo médico individual. En otras realizaciones, cada subetapa se puede realizar Y veces antes de proceder a la siguiente subetapa. Por ejemplo, con respecto a la Fig. 27F, la etapa 2756 puede realizarse Y veces para todos los dispositivos médicos Y antes de que se realicen las etapas 2774 o 2775. Por ejemplo, la etapa 2756 se puede realizar Y veces, después la etapa 2774 se puede realizar Y veces, luego la etapa 2775 se puede realizar Y veces. En muchas realizaciones, las subetapas de 2755 (por ejemplo, 2756, 2774 y 2775) se realizarán mediante el procesamiento de circuitos que ejecutan instrucciones de software, y los expertos en la materia reconocerán las muchas formas diferentes en que estas etapas pueden implementarse mediante esas instrucciones sin apartarse del alcance de la materia objeto descrita en este documento.

60 **[0272]** Las Figs. 28A Y 28B son diagramas de flujo que representan realizaciones de ejemplo adicionales de procedimientos relacionados con la determinación de información de calibración individualizada. Estos procedimientos utilizan el análisis directo de datos clínicos para determinar o derivar una característica de detección de referencia para todos o la mayoría de los dispositivos médicos producidos por el proceso de fabricación, lo que a su vez minimiza, o elimina por completo, la necesidad de pruebas in vitro regulares de subconjuntos de referencia de cada lote de producción (o varios lotes).

[0273] La Fig. 28A representa un procedimiento 2800 para determinar una característica de detección de referencia a partir de datos clínicos. En 2802 se miden uno o más parámetros de fabricación individualizados (u obtenidos de otro modo) de cada dispositivo médico en una primera multitud de dispositivos médicos. Los datos de los parámetros de fabricación resultantes se almacenan o archivan para su uso posterior. Entonces, en 2804 los dispositivos médicos de la primera multitud se utilizan en pruebas clínicas y los datos de pruebas clínicas resultantes también se almacenan o archivan. En 2806 se puede determinar una característica de detección de referencia a partir de los datos de la prueba clínica. Al igual que con las otras realizaciones descritas en el presente documento, la característica de detección de referencia puede ser para estados in vivo o in vitro del dispositivo médico, y puede ser, por ejemplo, una sensibilidad o un aspecto de la sensibilidad del dispositivo médico.

[0274] Por ejemplo, las pruebas clínicas se realizan preferentemente en una población considerable de participantes para obtener un conjunto de datos sólido. La trazabilidad entre cada participante y el dispositivo o dispositivos médicos específicos utilizados por ese participante se mantiene preferiblemente. De esta manera, se puede realizar un seguimiento del dispositivo médico utilizado por cada participante y los parámetros de fabricación medidos a partir de ese dispositivo médico se pueden correlacionar con los datos clínicos resultantes producidos por ese dispositivo médico y recopilados de otro modo en la prueba clínica. A continuación se pueden realizar análisis estadísticos y/u otros análisis para determinar la característica de detección de referencia a partir de esos datos clínicos. En algunos ejemplos, la característica de detección de referencia puede ser una tendencia central de los datos clínicos, como una media o una mediana. La característica de detección de referencia es preferiblemente representativa de los dispositivos médicos producidos por el proceso de fabricación en su conjunto. La forma y el grado en que los parámetros de fabricación medidos afectan la característica de detección se pueden determinar mediante referencia y análisis a los parámetros de fabricación archivados y los datos de pruebas clínicas.

[0275] La figura 28B representa un procedimiento 2810 para determinar características de detección individualizadas a partir de al menos una característica de detección de referencia (o una representación de esta), tal como la determinada en el procedimiento 2800. En 2812 se miden u obtienen de otro modo uno o más parámetros de fabricación de cada dispositivo médico en una segunda multitud de dispositivos médicos. En 2814 se determina una característica de detección individualizada a partir de al menos uno o más de los parámetros de fabricación obtenidos en el paso 2812 y la característica de detección de referencia, por ejemplo, determinada a partir de la primera multitud de dispositivos médicos. Esto se puede realizar, por ejemplo, con un modelo tal como los modelos descritos en el presente documento, y con aquellos parámetros de fabricación identificados como que afectan sustancialmente la característica de detección de referencia. Entonces, en 2816 se puede determinar la información de calibración individualizada para cada dispositivo médico individual a partir de al menos la característica de detección individualizada determinada para esos dispositivos médicos respectivos. Esta información de calibración individualizada puede asociarse con el dispositivo médico respectivo, como se describe en otra parte en esta invención.

[0276] La segunda multitud de dispositivos médicos puede ser una parte de un lote de producción o la totalidad de un lote de producción, y en algunas realizaciones pueden ser múltiples lotes de producción. Además, en muchas realizaciones los lotes de producción pueden fabricarse y liberarse para su distribución a los usuarios sin pruebas in vitro regulares u otras pruebas de un subconjunto de referencia de la línea de producción que haga que esos dispositivos en el subconjunto de referencia no sean adecuados para su distribución a los usuarios. O, si dichas pruebas no se eliminan por completo, la cantidad de pruebas requeridas para cada lote de producción o en múltiples lotes de producción puede reducirse significativamente en comparación con las técnicas en las que una característica de detección de referencia no se determina directamente a partir de datos clínicos. En ambos casos, debido a que dicha prueba se reduce o elimina, se obtiene un aumento correspondiente en el rendimiento de producción. Las realizaciones descritas con respecto a las Figs. 28A y 28B se pueden implementar con cualquiera de los dispositivos médicos in vivo o in vitro descritos en esta invención.

[0277] La Fig. 29A es un diagrama de bloques que representa una realización de ejemplo de un sistema informático 2900 que se puede utilizar para implementar las realizaciones de calibración descritas en este documento. El sistema informático 2900 se muestra aquí como un sistema único, pero también se puede implementar de forma distribuida. El sistema 2900 puede incluir un puerto de entrada 2902, circuitos de procesamiento 2904, memoria no transitoria 2906 y un puerto de salida 2908. El puerto de entrada 2902 se puede acoplar comunicativamente con los circuitos de procesamiento 2904 y la memoria 2906. Los ejemplos de datos que se pueden suministrar al puerto de entrada 2902 incluyen: las representaciones de los parámetros de fabricación 2910 recopilados durante o después del proceso de fabricación del dispositivo médico, los datos de prueba in vitro 2912 recopilados durante las pruebas in vitro del subconjunto de referencia de dispositivos médicos. Otros ejemplos que no se muestran pueden incluir datos que identifican los dispositivos médicos individuales, registros de datos que rastrean el flujo de cada dispositivo médico a través del proceso de fabricación y la ubicación actual del dispositivo médico, identificación del lote de producción al que pertenece cada dispositivo médico, datos que identifican la electrónica que se utilizará con los dispositivos médicos, asignaciones de dispositivos médicos particulares a la electrónica asociada y registros de datos que rastrean el flujo de cada unidad electrónica a través del proceso de fabricación y la ubicación actual de la unidad, por nombrar algunos. Estos datos de entrada se pueden almacenar dentro de la memoria 2906 y leer mediante los circuitos de

procesamiento 2904 por medio del bus interno 2914. La memoria 2906 también puede almacenar instrucciones de software que, cuando son ejecutadas por los circuitos de procesamiento 2904, hacen que los circuitos de procesamiento 2904 realicen varias etapas, que incluyen todos o una parte de las etapas de hacer determinaciones, estimaciones, cálculos, uso de modelos, uso de funciones de transferencia, causando el almacenamiento de datos, 5 recibiendo datos y causando la salida de datos descritos en el presente documento. Por ejemplo, los circuitos de procesamiento 2904 pueden realizar todas y cada una de las etapas 2008 y 2009 de la Fig. 20A; 2018 y 2019 de la Fig. 20B; 2018, 2019 y 2020 de la Fig. 20C; 2702 y 2705 de la Fig. 27A; 2712, 2714 y 2715 de la Fig. 27B; 2722, 2724 y 2725 de la Fig. 27C; 2753, 2754, 2755, 2756, 2758 y 2759 de la Fig. 27D; 2753, 2754, 2755, 2756, 2764, 2765 y 2759 de la Fig. 27E; 2753, 2754, 2755, 2756, 2774, 2775 y 2759 de la Fig. 27F; 2806 de la Fig. 28A; y 2814 y 2816 10 de la Fig. 28B.

[0278] Los circuitos de procesamiento 2904 pueden determinar la información de calibración a partir de la característica de detección apropiada de varias maneras. En algunas realizaciones se identifica uno de una serie de códigos predeterminados que se aproximan o coinciden más estrechamente con la característica de detección, de tal 15 manera que el número relativamente grande de valores de características de detección potenciales se puede reducir a un número más limitado de opciones sin sacrificar un rendimiento significativo. El código predeterminado puede tener la forma del propio conjunto de características de detección, por ejemplo, si se va a indicar una pendiente de cinco, entonces el número cinco se puede usar como la información de calibración. En otras realizaciones, el código predeterminado es un valor alfanumérico o cadena que no indica la información de calibración en sí, sino que el 20 sistema 2900 lo establece de modo que el dispositivo (por ejemplo, dispositivo lector, medidor, dispositivo de control de sensor, etc.) pueda usarlo para buscar la información de calibración correspondiente, por ejemplo, por referencia a una matriz de traslación. En algunas realizaciones, un sensor in vivo y la electrónica en el cuerpo que tienen esa información de calibración del sensor in vivo almacenada en la memoria del mismo pueden proporcionarse en un embalaje separado, en cuyo caso tanto el embalaje para el sensor in vivo como el embalaje para la electrónica en el 25 cuerpo pueden tener la información de calibración o algún otro código impreso en el mismo, de modo que, en caso de que los dos estén separados, el usuario pueda identificar qué sensor va con cuál en la electrónica en el cuerpo.

[0279] Los circuitos de procesamiento 2904 también pueden causar la salida de información de calibración determinada (por ejemplo, códigos de calibración) 2914 desde el puerto de salida 2908. Los circuitos de procesamiento 30 2904 se pueden implementar como un único dispositivo de procesador discreto o de manera distribuida como circuitos de procesamiento compartidos entre múltiples dispositivos. Del mismo modo, la memoria 2906 puede implementarse como una única memoria discreta o múltiples memorias, o como una única base de datos o múltiples bases de datos, o combinaciones de las mismas. La memoria 2906 puede estar ubicada en el mismo chip o dispositivo que otros circuitos funcionales, incluidos los circuitos de procesamiento 2904. La memoria 2906 puede estar parcialmente dentro 35 del sistema informático 2900 o distribuida en otras ubicaciones (tales como bases de datos separadas) accesibles por la red del fabricante.

[0280] Los dispositivos médicos individuales se pueden rastrear a través del proceso de fabricación, de modo que se mantiene la correlación del parámetro de fabricación con el dispositivo médico individual del que se recogió. 40 En algunas realizaciones, cada dispositivo médico individual puede ser identificable de forma única por un identificador físicamente asociado con él. En determinados ejemplos de tiras in vitro, las tiras se fabrican en una tarjeta o sustrato impreso y después se separan posteriormente en las tiras individuales, y se puede asociar un identificador a esa tarjeta o sustrato. Cada tira se puede rastrear de forma única mediante el identificador de la tarjeta y los datos que indican la posición relativa de la tira en esa tarjeta.

45 **[0281]** El identificador puede tener la forma de un código de barras, un código QR impreso, un texto reconocible por caracteres ópticos (OCR), como una cadena alfanumérica, un código resistivo (como se describe en la publicación estadounidense N.º 2014/0200917), un dispositivo legible por radiofrecuencia (RF) (por ejemplo, un elemento RFID o un elemento de comunicación de campo cercano (NFC)) o similares. El identificador (o un segundo identificador) 50 también puede identificar el lote de producción con el que está asociado el dispositivo médico. Cada vez que el dispositivo médico se somete a una etapa de fabricación particular y/o cada vez que se obtienen datos de parámetros de fabricación, se lee el identificador y se puede crear un registro (o un registro existente recuperado y adjunto) con una indicación de la fecha y hora actuales, la identificación de la etapa de fabricación, la identidad del equipo de fabricación utilizado para procesar el dispositivo médico, el tiempo que el dispositivo médico pasa en la etapa de 55 fabricación y/o cualquier parámetro de fabricación que se obtenga en relación con el procesamiento de ese dispositivo médico en esa etapa de fabricación particular.

[0282] Las Figs. 29B-29D son diagramas de bloques que representan el procedimiento conceptual y los flujos de información con respecto a la fabricación de sensores bioquímicos. Aunque no se limita a esto, la Fig. 29B es 60 particularmente adecuada para sensores in vivo. Con referencia primero a la Fig. 29B, la sección 2920 generalmente representa etapas de fabricación y recopilación de datos de parámetros de fabricación. Un grupo de dispositivos médicos (por ejemplo, un lote de producción) se procesa a través de una primera etapa de fabricación en 2922 y los parámetros de fabricación para los dispositivos médicos dentro del grupo se miden u obtienen de otro modo en 2924. Dependiendo del tipo de parámetro de fabricación que se recopila, la etapa 2924 puede ocurrir simultáneamente con

la etapa de fabricación 2922 o después. El grupo de dispositivos médicos luego pasa a una segunda etapa de fabricación 2926, y nuevamente se pueden recopilar datos de parámetros de fabricación en 2928, ya sea simultáneamente o después de la conclusión de la etapa 2926. Este proceso puede continuar a través de todas las etapas de fabricación hasta que, en 2930, se complete la construcción de los dispositivos médicos, o se complete hasta el punto en que se puedan obtener datos de pruebas in vitro. A medida que se recopilan los datos de parámetros de fabricación, por ejemplo, en 2924 o 2928, esos datos de parámetros de fabricación pueden emitirse al sistema informático 2900 para su almacenamiento, como se muestra mediante las rutas de información 2925 y 2929, respectivamente. El equipo de prueba o monitorización que obtiene los datos de fabricación se puede acoplar comunicativamente o vincular al sistema informático 2900 a través de una red de datos del fabricante.

[0283] Las pruebas in vitro del subconjunto de referencia de dispositivos médicos se realizan en 2932 y los datos de las pruebas in vitro resultantes se pueden enviar a través de la ruta de información 2931 al sistema informático 2900. De nuevo, el equipo que registra los resultados de las pruebas in vitro se puede acoplar comunicativamente al sistema informático 2900 a través de la red de datos. En realizaciones alternativas (por ejemplo, las descritas con respecto a las Figs. 28A-28B) donde no se realizan pruebas in vitro (o solo se realizan mínimamente y no se confía en ellas para determinar la información de calibración individualizada), las pruebas in vitro en 2932 o la comunicación de datos de pruebas in vitro a través de la ruta 2931 se pueden omitir en las Figs. 29B-D. Además, el subconjunto de referencia puede eliminarse por completo y el subconjunto de distribución puede ser la totalidad del lote de producción.

[0284] El sistema informático 2900 puede tomar los datos de parámetros de fabricación y los datos de prueba in vitro y determinar la información de calibración individualizada para cada dispositivo médico en el subconjunto de distribución. El sistema informático 2900 puede asignar cada dispositivo médico en el subconjunto de distribución a una unidad electrónica particular (por ejemplo, 1110). Alternativamente, esta tarea de asignación se puede realizar de otra manera, manual o automáticamente por el equipo de fabricación, en otra ubicación dentro de la línea de ensamblaje de fabricación. La identidad de la unidad electrónica asignada a cada dispositivo médico se puede comunicar al sistema informático 2900.

[0285] En algunas realizaciones, la información de calibración individualizada se almacena en la memoria no transitoria de la unidad electrónica (por ejemplo, la memoria de la electrónica en el cuerpo 1110) a la que se asigna el dispositivo médico individual. La información de calibración individualizada puede ser proporcionada por el sistema informático 2900 al dispositivo responsable de escribir los datos dentro de la memoria no transitoria de la unidad electrónica como se indica por 2933. Esos datos pueden escribirse entonces en la unidad electrónica en 2934 (por ejemplo, un punto de etapa de liberación), tal como transmitiendo de forma inalámbrica a la unidad electrónica o introduciendo los datos a través de un puerto de acceso cableado, tal como un puerto de bus serie universal (USB) si está disponible, o un puerto de datos interno, tal como un puerto de escaneo de límite serie. El dispositivo médico individual se puede empaquetar con la unidad electrónica asociada para mantener físicamente la relación asignada (esta etapa también se puede realizar antes de escribir los datos en la unidad electrónica). El ensamblaje final se puede distribuir entonces a los usuarios en la etapa 2940.

[0286] Los dispositivos se pueden distribuir a los usuarios en forma de un kit o paquete que puede incluir uno o más sensores. Por ejemplo, los dispositivos in vivo se pueden distribuir (por ejemplo, vender) a los usuarios en un embalaje común que incluye múltiples sensores in vivo (dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez, once, doce o más) y sus unidades electrónicas asociadas (por ejemplo, dispositivos de control de sensores). Cada unidad electrónica puede tener una memoria no transitoria en la que se almacena la información de calibración individualizada que se basa en al menos un parámetro de fabricación individualizado medido del sensor in vivo asociado y es específico de ese sensor in vivo asociado. En algunas realizaciones, el sensor in vivo se puede empaquetar por separado de la unidad electrónica asociada, que también se puede empaquetar, con ambos empaquetados dentro del empaquetado común. En estas realizaciones, se puede realizar algún ensamblaje de usuario antes o simultáneamente con el uso.

[0287] La Fig. 29C representa un flujo donde la información de calibración individualizada se emite desde el sistema 2900 en 2943 y se asocia directamente con el propio dispositivo médico en 2944, y es particularmente aplicable a dispositivos médicos como tiras reactivas in vitro que no tienen una unidad electrónica ya asociada a ellas. Hay muchos enfoques que se pueden emplear. En algunas realizaciones, antes de abandonar el proceso de fabricación, la información de calibración individualizada se puede determinar e imprimir directamente en el dispositivo médico, tal como en forma de un código alfanumérico impreso, código de barras 2D impreso o código QR 3D, o un código de matriz de datos. Un código resistivo (como se describe en la publicación de EE. UU. N.º 2014/0200917) se puede colocar en el dispositivo médico y leer mediante circuitos en el medidor. En otras realizaciones, la información de calibración individualizada puede asociarse con el dispositivo médico mediante la unión de una etiqueta de RF (por ejemplo, RFID o NFC) que tiene la información de calibración almacenada en la misma. Además, se podrían utilizar calibradores ROM, como los individuales programados para corresponder a sensores individuales.

[0288] Como ya se ha descrito, en algunas realizaciones, las tiras in vitro se pueden segregar y agrupar de acuerdo con sus códigos de calibración individualizados, y entonces los grupos que tienen el mismo código de

calibración se pueden empaquetar y vender como una unidad. En estas realizaciones, la información de calibración individualizada puede asociarse directamente con cada tira individual o asociarse con el embalaje para el grupo de tiras, por ejemplo, utilizando cualquiera de los enfoques de calibrador impreso, RF o ROM descritos.

5 **[0289]** Con el fin de programar el código en el medidor u otro dispositivo de procesamiento, los códigos alfanuméricos impresos podrían ser introducidos por el usuario, seleccionados de una lista de opciones proporcionadas al usuario, o leídos por OCR por una cámara en el medidor o en el puerto de la tira (para que puedan leerse automáticamente al insertar la tira). Se podrían emplear enfoques similares basados en cámaras o códigos de barras para códigos QR o códigos de barras impresos o códigos de matriz de datos. Si se utilizan etiquetas de RF (por ejemplo, RFID o NFC), entonces el medidor o dispositivo de procesamiento incluiría un lector de etiquetas de RF, que potencialmente podría incluirse en el puerto de la tira para su lectura automática tras la inserción de la tira. Uno de estos enfoques se describe en la patente estadounidense n.º 8.115.635. En otros ejemplos, pueden utilizarse calibradores ROM. En algunos ejemplos, un dispositivo informático, como un teléfono móvil, puede obtener la información de calibración utilizando una de las técnicas mencionadas anteriormente (por ejemplo, escaneo óptico, comunicación NFC o RFID, etc.) y un medidor puede incluir circuitos de comunicación Bluetooth y establecer un enlace Bluetooth con el dispositivo informático. La información de calibración obtenida se puede transferir del dispositivo informático al medidor a través del enlace Bluetooth. En otro ejemplo, el dispositivo informático, tal como un teléfono móvil, puede obtener la información de calibración de un servidor (a través de la nube, como se describe con respecto a la Fig. 29D a continuación) si el dispositivo informático tiene el identificador para el dispositivo médico in vitro (que también se puede obtener mediante una de las técnicas mencionadas anteriormente) y lo comunica al servidor, y entonces, después de recibir la información de calibración, el dispositivo informático puede transferirla al medidor a través del enlace Bluetooth.

[0290] La Fig. 29D representa una realización de ejemplo en la que la información de calibración puede proporcionarse a un dispositivo de procesamiento 2949 en el campo que se está utilizando para procesar datos bioquímicos recopilados por el dispositivo médico individual después de su distribución. Por ejemplo, un dispositivo lector, un medidor u otro dispositivo de procesamiento puede obtener el identificador del dispositivo médico individual. Si ese dispositivo médico individual tiene una unidad electrónica asociada, entonces el identificador puede ser solicitado o proporcionado de otra manera por la unidad electrónica (por ejemplo, 1110). De lo contrario, el identificador puede obtenerse directamente del dispositivo médico, tal como por un usuario que lee manualmente el identificador del dispositivo médico o su envase e introduciéndolo en el dispositivo de procesamiento 2949, o el dispositivo de procesamiento 2949 puede leer el identificador del dispositivo médico o el envase de una de las maneras ya descritas. En 2950 el dispositivo de procesamiento 2949 puede transmitir el identificador al sistema informático 2900 (o un servidor de confianza) a través de Internet o una red en la nube 2942. El sistema informático 2900 puede leer el identificador, seleccionar la información de calibración individualizada apropiada y enviar, en 2954, esa información de calibración al dispositivo de procesamiento 2949, que luego puede procesar algorítmicamente los datos recopilados por el dispositivo médico y entregarlos al usuario a través de una pantalla (o enviarlos a otro dispositivo).

Mejoras relacionadas con la calibración

40 **[0291]** Los estudios han confirmado que las realizaciones de calibración descritas en este documento dan como resultado mejoras tangibles en la precisión de las mediciones de detección bioquímica realizadas por los dispositivos médicos. Esto representa una mejora en el funcionamiento de los propios dispositivos médicos calibrados, y además da como resultado una mejora en el funcionamiento de los sistemas de monitorización y dispositivos de monitorización que incorporan estos dispositivos médicos, así como una mejora en el funcionamiento de los dispositivos informáticos que procesan o utilizan de cualquier otro modo los datos de precisión mejorados producidos por los dispositivos médicos calibrados. También se confirmaron mejoras mediante la disminución de las variaciones entre dispositivos médicos, al igual que mejoras en el rendimiento de fabricación de los dispositivos médicos.

50 **[0292]** Por ejemplo, se realizaron estudios de sensores de analitos in vivo que exploraron las relaciones entre las sensibilidades a la glucosa in vivo de esos sensores obtenidos a través de estudios clínicos y diversos parámetros de fabricación recopilados durante la fabricación de esos mismos sensores. Se pidió a los sujetos de los estudios clínicos que realizaran una medición in vivo con un sensor in vivo implantado inmediatamente después de realizar una prueba de referencia de glucosa en sangre (BG) utilizando una punción digital y una tira reactiva. El sesgo relativo entre la prueba de referencia de BG y la lectura posterior del sensor in vivo se modeló frente a los diversos parámetros de fabricación para ese sensor in vivo. La correlación (trazabilidad) entre los datos clínicos y los datos de fabricación se mantuvo utilizando informes de lotes, identificadores únicos para el sensor in vivo e identificadores únicos para los sistemas in vivo que incorporan ese sensor.

60 **[0293]** Se identificaron varias asociaciones estadísticamente significativas. Las Figs. 30A-30B son gráficos que representan conjuntos de datos de ejemplo que demuestran asociaciones estadísticamente significativas entre los resultados in vivo y los parámetros de fabricación. La Fig. 30A representa, en el eje y, un sesgo relativo entre las lecturas in vivo y las correspondientes mediciones de glucosa en sangre (BG) in vitro representadas frente a, en el eje x, una representación del área de la región de detección (por ejemplo, mm²) para cada uno de los sensores estudiados.

Más particularmente, el eje x indica la diferencia relativa en el área entre cada sensor individual y una tendencia central del lote de producción del que proviene. La Figura 30A indica una correlación positiva entre el área de detección y la sensibilidad in vivo, de modo que un área de detección relativamente mayor se correlaciona con una sensibilidad in vivo relativamente mayor, mientras que un área de detección relativamente menor se correlaciona con una sensibilidad in vivo relativamente menor.

[0294] La Fig. 30B representa, en el eje y, el sesgo relativo entre las lecturas in vivo y las correspondientes mediciones de glucosa en sangre (BG) in vitro representadas frente a, en el eje x, una representación del espesor de la membrana (por ejemplo, mm) para cada uno de los sensores estudiados. En este ejemplo, el espesor lateral total del sensor se mide en múltiples ubicaciones en y cerca de la región de detección y se determina un valor promedio. Un valor representativo para el espesor del sensor debajo de la membrana (por ejemplo, un espesor de sustrato nominal) se resta entonces del valor medio para proporcionar el espesor medio de la membrana para cada sensor particular, que después se utilizó como la representación del espesor de la membrana. La Figura 30B indica una correlación negativa entre el espesor de la membrana y la sensibilidad in vivo, de modo que un espesor de membrana relativamente mayor se correlaciona con una sensibilidad in vivo relativamente menor, mientras que un espesor de membrana relativamente menor se correlaciona con una sensibilidad in vivo relativamente mayor.

[0295] Se determinó la información de calibración individualizada (pendientes de sensibilidad en este ejemplo) para los sensores utilizados en los estudios clínicos utilizando tanto el área de detección como el espesor de la membrana como parámetros de fabricación. Los estudios clínicos se volvieron a analizar utilizando la información de calibración individualizada de cada sensor en lugar de un código de calibración a nivel de lote. El reanálisis mostró que la diferencia en la diferencia relativa absoluta media (MARD) por lote mejoró utilizando la información de calibración individualizada. El reanálisis también mostró que la desviación estándar total de la diferencia relativa entre los sensores también mejoró utilizando la información de calibración individualizada. Además, la diferencia relativa media (MRD), o rendimiento de precisión, también mejoró.

[0296] Se realizó un estudio adicional utilizando sensores de un solo lote que se dividieron en tres grupos: un primer grupo en el que la información de calibración individualizada representa una sensibilidad in vivo predicha relativamente alta, un segundo grupo en el que la información de calibración individualizada representa una sensibilidad in vivo predicha relativamente baja y un tercer grupo en el que la información de calibración individualizada representa una sensibilidad in vivo predicha mediana o moderada entre el primer y el segundo grupo. En este estudio, los sujetos utilizaron los sensores de los tres grupos y se analizó la precisión de los datos resultantes y se comparó con los datos de los sensores calibrados en fábrica a nivel de lote. Las Figs. 31A-31B son gráficos que representan conjuntos de datos de muestra utilizados en el estudio, con MRD en el eje y y el nivel de glucosa (mg/dL) en el eje X. La Fig. 31A representa el MRD para cada uno de los tres grupos cuando se utilizó la información de calibración a nivel de lote y la Fig. 31B representa el MRD para cada uno de los tres grupos cuando se utilizó la información de calibración individualizada a nivel de sensor. Como se puede observar aquí, el uso de la información de calibración individualizada minimizó la variación de rendimiento en todo el lote de producción y también dio como resultado una mejora en MARD.

[0297] El uso de la información de calibración individualizada dio como resultado una mejora en el rendimiento de la producción. Se descubrió que el uso de la información de calibración individualizada mejora entre la variación del sensor (por ejemplo, la variación de sensor a sensor) dentro de un lote de producción al reducirlo sustancialmente y, por lo tanto, permitir que más dispositivos médicos pasen las pruebas de precisión de sensibilidad. Utilizando las realizaciones de información de calibración individualizada, se ha obtenido una mejora en el rendimiento de precisión superior al 20%.

[0298] Todavía son posibles otras asociaciones estadísticamente significativas y pueden depender de los detalles del diseño del dispositivo médico y el proceso de fabricación asociado. Algunas realizaciones de dispositivos médicos dentro del alcance de la presente descripción pueden tener una región de detección diferente de la descrita en este documento, y pueden tener una membrana diferente de la descrita en este documento, o pueden carecer de una membrana por completo. Debido a que la presente materia objeto no se limita a ningún diseño o proceso de fabricación, es probable y de hecho se espera que existan otras asociaciones estadísticamente significativas para diferentes diseños y procesos. Los expertos en la materia reconocerán fácilmente que la presente materia objeto no se limita a determinar la información de calibración individualizada utilizando solo un tamaño de la región de detección y/o el tamaño de la membrana.

[0299] Además, los modelos utilizados en las realizaciones de ejemplo en el presente documento se pueden refinar continuamente para capturar la variabilidad no explicada por el modelo. Cuando los sensores in vivo o in vitro se prueban in vitro y se determina su característica de detección in vitro prevista (por ejemplo, SC_{MD}), se puede calcular una característica de detección residual. En algunas realizaciones, esta característica de detección residual (SC_R) se puede determinar de acuerdo con (5):

$$SC_R = (Actual\ In\ Vitro\ SC - SC_{MD}) + Nivel\ de\ lote\ In\ Vitro\ SC$$

[0300] Aquí, la característica de detección in vitro (SC) a nivel de lote puede ser una tendencia central y puede ser para el subconjunto de referencia, por ejemplo, la característica de detección de referencia SC_B. Como se describió anteriormente, la característica de detección evaluada puede ser la sensibilidad o un aspecto de la misma (por ejemplo, pendiente o intersección). La característica de detección residual analiza las diferencias entre las características de detección observadas y predichas del modelo y muestra el nivel de variabilidad no explicado por los parámetros de fabricación dentro del modelo. Estas diferencias se pueden evaluar como variabilidad alrededor de la característica de detección in vitro a nivel de lote y, por lo tanto, indican una medida de cuánta variación no es explicada por el modelo.

[0301] Si bien se han descrito muchas realizaciones con respecto a sensores para atributos bioquímicos, las realizaciones también pueden ser aplicables a sensores para otros atributos fisiológicos. Además, aunque se han descrito muchas realizaciones con respecto a la determinación o utilización de información de calibración, las realizaciones también pueden ser aplicables para determinar o utilizar otros tipos de información que caracterizan el dispositivo médico.

Realizaciones de ejemplo de modificación de una superficie de un sustrato de sensor

[0302] También se establecen en el presente documento realizaciones que se refieren a la modificación de una superficie de un sustrato de sensor para ayudar en el posicionamiento de un elemento de detección (o parte del mismo) en la superficie del sensor. Si bien no se limitan a esto, estas realizaciones pueden ser particularmente útiles cuando se aplica un líquido a la superficie del sensor para formar el elemento de detección. La radiación electromagnética y/o la fuerza mecánica se pueden aplicar a una superficie para modificar la superficie en un área o ubicación particular. Esa área modificada puede afectar a la forma en que el líquido se dispersa o acumula en la superficie. Cuando se utiliza en la fabricación de un sensor, esta técnica puede permitir un dimensionamiento más exacto y preciso (por ejemplo, área y/o profundidad) y el posicionamiento de los elementos de detección producidos durante la fabricación. También reduce la variabilidad en el tamaño y la ubicación de cada elemento de detección en comparación con uno o más de otros elementos de detección en el mismo sensor y/o elementos de detección de otros sensores. Esto, a su vez, puede dar lugar a una variación reducida en las sensibilidades entre los sensores y, por lo tanto, a mediciones de análisis más exactas, precisas y consistentes para los usuarios.

[0303] Las Figs. 32A-32F son diagramas esquemáticos que representan diversas realizaciones de ejemplo de una porción de un sustrato de sensor 3202 en diversas etapas durante la fabricación de un elemento de detección. El sustrato 3202 puede estar, por ejemplo, en la punta de inserción 530 de la realización del sensor 500 descrito con respecto a la Fig. 5A, o puede ser parte de cualquiera de las otras realizaciones de sensores in vivo e in vitro descritos en este documento (por ejemplo, las realizaciones descritas con respecto a las Fig. 4, 5B, 6-10C, 15A-17 y 21A-25B).

[0304] Se aplica un líquido o agente líquido al sustrato para formar el elemento de detección. Este agente líquido puede tener una característica electroquímica que detecta o ayuda en la detección del analito (por ejemplo, glucosa) y puede denominarse agente electroquímico. El agente electroquímico puede ser una solución, tal como a base de agua o de otro modo. Las realizaciones de la técnica de modificación de superficie también se pueden usar con otros agentes, tales como agentes que forman una membrana de sensor, agentes de tratamiento, adyuvantes, agentes electroquímicos secundarios, agentes de fijación (por ejemplo, un reticulante) u otros. La Fig. 32A representa el sustrato 3202 antes de la modificación. El sustrato 3202 puede ser cualquier parte de un sensor sobre la cual se desea la colocación de un elemento de detección, por ejemplo, una base, un recubrimiento o capa sobre una base, un electrodo y similares.

[0305] La Fig. 32B representa el sustrato 3202 después de la modificación del área 3204 mediante la aplicación de radiación electromagnética. La aplicación de la radiación electromagnética puede dar lugar a un cambio en la apariencia visible del sustrato 3202, aunque no siempre. En este ejemplo, el área 3204 tiene una forma similar a un anillo formada por los límites interno y externo 3205 y 3206, que en esta realización son círculos concéntricos, separados por una distancia 3207. También se pueden utilizar otras formas (como se describe más adelante). El límite interno 3205 define un interior no modificado 3208 del área 3204, que es el área objetivo para la colocación del elemento de detección. El área del sustrato 3202 más allá del límite exterior 3206 tampoco está modificada.

[0306] La aplicación de la radiación electromagnética modifica una característica superficial del sustrato en el área 3204 en comparación con las áreas adyacentes que no se expusieron a la radiación electromagnética. La característica de la superficie puede afectar a la movilidad del líquido de varias maneras. Por ejemplo, la característica de superficie modificada puede ser tal que el líquido es atraído hacia el área modificada incluso cuando el líquido no está en contacto directo con el área modificada (por ejemplo, un líquido en la superficie pero no en contacto con el área modificada puede moverse hacia el área modificada). Tal característica de superficie modificada también puede causar o aumentar la atracción entre el líquido y el área modificada cuando está en contacto directo en comparación con un área no modificada (por ejemplo, una característica fílica que facilita la propagación del líquido a través del área modificada). Aunque las características de superficie modificadas y no modificadas son tales que el líquido se mueve hacia el área modificada, el líquido puede proceder solo al límite del área modificada y no moverse sobre el

área modificada en sí (véase, por ejemplo, la Fig. 32D). Si se aumenta la magnitud de la característica de superficie, tal como mediante la aplicación de una potencia relativamente mayor (un ejemplo de uno de varios factores que pueden controlar la característica), entonces en tales realizaciones el líquido puede moverse hacia y sobre el área modificada (véase, por ejemplo, la Fig. 32E).

5

[0307] En otros ejemplos, la característica de superficie modificada puede ser tal que el líquido sea repelido por el área modificada incluso cuando el líquido no está en contacto directo con el área modificada (por ejemplo, un líquido colocado en una ubicación que no está en contacto con el área modificada puede alejarse del área modificada; ver, por ejemplo, la Fig. 32F). Tal característica también puede causar o aumentar la repulsión (o disminuir la atracción) entre el líquido y el área modificada cuando está en contacto directo en comparación con un área no modificada (por ejemplo, una característica fóbica que causa la formación de perlas en el líquido o impide la propagación a través del área modificada). Además, se puede usar una combinación de estas técnicas. Por ejemplo, se pueden crear múltiples áreas modificadas con características opuestas para hacer que el líquido se mueva de una primera área modificada a una segunda área modificada (que también actúa como área objetivo).

15

[0308] La Fig. 32C representa el sustrato 3202 en un momento inmediatamente después de la aplicación del líquido 3209. Aquí, el líquido 3209 se ha aplicado a un área en el interior del área 3204, que es más pequeña que la definida por el límite interno 3205. La forma del líquido aplicado en este momento puede ser irregular y descentrada. La Fig. 32D representa el sustrato 3202 después de que el líquido 3209 se haya dispersado en la superficie del sustrato 3202. En esta realización, la modificación del área 3204 atrae el líquido 3209 y hace que el líquido 3209 se disperse o se extienda por todo el interior no modificado 3208 hasta el límite interno 3205, donde cesa la dispersión. El límite del líquido dispersado 3209 generalmente se alinea con el límite interno 3205. El líquido 3209 puede entonces secarse y formar un elemento de detección relativamente uniforme a través de la región interior 3208 para el sensor.

20

[0309] La figura 32E representa otra realización de ejemplo del sustrato 3202 después de la aplicación del líquido 3209 como se muestra en la Fig. 32C; En esta realización, la modificación del área 3204 atrae el líquido 3209 y hace que el líquido 3209 se extienda por todo el interior 3208 del área 3204 (como se ilustra en la Fig. 32D), pero también más allá del límite interior 3205 hasta el límite exterior 3206, donde cesa la dispersión. El límite del líquido dispersado 3209 generalmente se alinea con el límite exterior 3206. El líquido 3209 puede secarse y formar un elemento de detección relativamente uniforme, tanto en la región interior 3208 como en el área modificada 3204.

30

[0310] La Fig. 32F representa otra realización de ejemplo del sustrato 3202 después de la aplicación del líquido 3209 como se muestra en la Fig. 32C; En esta realización, la modificación del área 3204 repele el líquido 3209 y hace que el líquido 3209 se mueva hacia el centro del interior 3208, donde forma una perla o acumulación. En esta realización, el área objetivo es el área en la que está presente el líquido 3209, que está cerca del área modificada 3204 pero ni en ni inmediatamente adyacente al área modificada 3204 (es decir, límite). El líquido 3209 puede entonces secarse y formar un elemento de detección en esta área central.

35

[0311] Los tipos de radiación electromagnética utilizados para la modificación de la superficie pueden variar, al igual que las composiciones de la superficie en sí. Las Figs. 33A y 33B son fotografías que representan realizaciones de ejemplo de sustratos 3202 que tienen una serie de modificaciones de superficie en forma de anillo 3204-1, 3204-2 y 3204-3 formadas por la aplicación de radiación láser. Se pueden usar varias frecuencias de radiación láser para lograr la modificación de la superficie, tales como ultravioleta, visible e infrarrojo. La Fig. 33A es una fotografía de la modificación láser a un sustrato de tereftalato de polietileno (PET) desnudo 3202. La figura 33B es una fotografía de la modificación láser a un sustrato de PET impreso en carbono 3202, donde el contorno del área media 3204-2 se ha anotado para facilitar la visibilidad. También se pueden usar sustratos tales como dieléctricos curables por ultravioleta (UV) (y otros).

40

45

[0312] En las muestras representadas en ambas Figs. 33A-B, la modificación de la superficie en una región en forma de anillo 3204 se realizó dirigiendo el láser al sustrato en cinco círculos adyacentes de diámetro progresivamente creciente. Cada círculo adyacente se creó pulsando el láser en puntos discretos dispuestos en un patrón circular, aunque los círculos adyacentes (o toda la región en forma de anillo) se pueden crear mediante la aplicación continua o pulsada del láser, con o sin círculos adyacentes. La potencia aplicada, la longitud de onda y la duración de la aplicación del láser generalmente se pueden usar para modificar la característica de la superficie (por ejemplo, si atrae o repele y en qué medida). En realizaciones pulsadas, el tamaño de un punto pulsado y la separación entre puntos pulsados también se pueden utilizar para modificar la característica de la superficie. El tamaño de un punto se puede controlar mediante la longitud focal de la lente, la longitud de onda del láser, la distancia de la lente a la superficie de trabajo y la energía del pulso del láser. Se pueden usar técnicas similares para crear las otras formas de la región 3204 descritas en el presente documento. Estas regiones 3204 también se pueden generar de otras maneras utilizando fuentes láser o no láser.

60

[0313] Las Figs. 34A y 34B son fotografías que representan una realización de ejemplo de un sustrato de PET impreso en carbono 3202 con una serie de seis áreas modificadas 3204-1 a 3204-6. La Fig. 34A muestra el sustrato 3202 antes de dispensar un agente electroquímico, donde las regiones interiores no modificadas 3208-1 a 3208-6

están desnudas. La Fig. 34B muestra el sustrato 3202 después de la dispensación de gotas individuales del agente electroquímico en las regiones interiores 3208 mediante una boquilla piezoeléctrica. Aquí, las regiones interiores ahora están cubiertas por el agente electroquímico para formar los elementos de detección 3209-1 a 3209-6. Como se puede observar en la Fig. 34B, el borde de los elementos 3209 se alinea estrechamente con el límite interior de las áreas modificadas 3204, y cada elemento 3209 tiene el mismo tamaño y forma o similares. Aunque las realizaciones descritas en el presente documento no se limitan a esto, las características de superficie modificadas para la realización de las Figs. 34A-34B se generaron a aproximadamente 50-60 milivatios (mW), medidos en una posición casi equivalente a la superficie misma, con un láser de longitud de onda de aproximadamente 340-350 nanómetros (nm). También se pueden utilizar láseres de diferentes longitudes de onda (que tienen longitudes de onda mayores o menores que 340-350 nm) y diferentes potencias (mayores o menores que 50-60 mW) para lograr las características de superficie descritas en la presente. Las diferentes longitudes de onda generalmente requerirán diferentes potencias para lograr el mismo efecto.

[0314] Aunque las realizaciones descritas en este documento no se limitan a esto, cada elemento 3209 en la Fig. 34B es generalmente circular con un diámetro nominal de 170 micrones y cada elemento 3209 está nominalmente separado 250 micrones (de centro a centro). Como se mencionó, el área modificada 3204 puede tener otros tamaños y formas. La Fig. 35A es una vista esquemática de una realización de ejemplo, en la que el área modificada 3204 tiene la forma de un círculo sólido. En esta realización, el área 3204 se puede modificar para atraer el líquido de modo que el área objetivo para el elemento de detección sea el área 3204. En lugar de un círculo sólido, también se pueden utilizar otras formas, tales como una elipse sólida, un polígono sólido (por ejemplo, un triángulo, un cuadrado, un rectángulo, un trapecio, un pentágono, un hexágono, etc.) con esquinas redondeadas o afiladas, o una combinación de los mismos (por ejemplo, una forma de D). Del mismo modo, el área en forma de anillo 3204 no necesita estar formada por círculos concéntricos, y en su lugar puede estar formada por elipses, polígonos (por ejemplo, triángulo, cuadrado, rectángulo, trapecioide, pentágono, hexágono, etc.) con esquinas redondeadas o afiladas, o una combinación de los mismos (por ejemplo, una forma de D), donde los límites internos y externos son concéntricos o excéntricos. A modo de ejemplo, la Fig. 35B representa una realización en la que la región en forma de anillo 3204 está formada por elipses concéntricas, y la Fig. 35C representa una realización en la que la región en forma de anillo 3204 está formada por cuadrados concéntricos. Ya sea en forma de un anillo o forma sólida, el área modificada 3204 puede configurarse de manera que sea o forme parte del área objetivo (el área en la que el agente líquido descansa) o el área modificada 3204 puede configurarse de manera que un área adyacente o área no adyacente en estrecha proximidad (véase, por ejemplo, la Figura 32F) sea el área objetivo. Además, si múltiples elementos de detección están presentes en un sustrato, entonces esos elementos pueden disponerse en cualquier patrón o cuadrícula deseada (por ejemplo, con una o más filas y/o una o más columnas). La Fig. 35D representa una realización de ejemplo donde los elementos de detección son círculos sólidos dispuestos en una rejilla en forma de X.

[0315] La Fig. 36A es un diagrama de flujo que representa una realización de ejemplo de un procedimiento 3600 de fabricación de un sensor mediante la modificación de una superficie con radiación electromagnética. En 3602, el procedimiento incluye modificar un área de una superficie de un sustrato de sensor con radiación electromagnética para crear un área modificada. Entonces, en 3604, el procedimiento incluye aplicar un líquido a la superficie del sustrato del sensor de manera que el líquido se detenga en un área objetivo en la superficie, donde el área objetivo se determina al menos en parte por la ubicación del área modificada. Las etapas 3602 y 3604 pueden repetirse según sea necesario para formar un único elemento de detección, o pueden repetirse para formar múltiples elementos de detección en diferentes ubicaciones en el sustrato.

[0316] La magnitud de la característica de superficie modificada puede depender del tiempo, de modo que la característica se degrada después de la modificación. Por lo tanto, puede ser beneficioso realizar la etapa de aplicación de líquido 3604 de forma relativamente rápida después de la etapa de modificación 3602 durante el tiempo en que la característica de superficie modificada permanece adecuadamente presente. Si bien no se limita a esto, la etapa 3604 debe realizarse dentro de las veinticuatro horas posteriores a la etapa 3602. En muchas realizaciones, la etapa 3604 se realiza dentro de varias horas de la etapa 3602, y en algunas realizaciones la etapa 3604 se realiza dentro de una hora o menos de la etapa 3602, preferiblemente dentro de diez o quince minutos.

[0317] Si se desea, la aplicación de líquido en la etapa 3604 puede ocurrir en una o más iteraciones. Por ejemplo, el líquido se puede aplicar como una secuencia de dos o más gotas, donde las gotas se aplican para formar un elemento de detección antes de proceder a un siguiente elemento de detección (en el mismo o diferente sustrato). En ejemplos donde múltiples elementos de detección están presentes en un sustrato, entonces se puede aplicar una primera gota del líquido a cada elemento de detección (a veces denominado pase) y luego se puede aplicar una segunda gota a cada elemento de detección (por ejemplo, un segundo pase) y los pases se pueden repetir hasta que se aplique el número deseado de gotas a cada elemento de detección en el sustrato. Alternativamente, cada pase puede incluir la aplicación de múltiples gotas a cada elemento de detección, y se pueden usar múltiples pases de este tipo. En algunas realizaciones, las múltiples gotas (ya sea en un pase o en pases secuenciales) se pueden aplicar a diferentes ubicaciones para formar un elemento de detección. Un enfoque de este tipo puede ser útil para: elementos de detección que son relativamente grandes en comparación con el volumen de la gota; elementos de detección que tienen un eje longitudinal (por ejemplo, como en una realización similar a la Fig. 32B, donde el elemento de detección

se forma en el interior del anillo elíptico, y las gotas se colocan en diferentes ubicaciones a lo largo del eje largo del anillo elíptico (entre la izquierda y la derecha en la figura); elementos de detección en forma de anillo, donde las gotas se colocan en un patrón en forma de anillo a lo largo de la superficie de la forma de anillo; u otros.

5 **[0318]** La Fig. 36B es un diagrama de flujo que representa otra realización de ejemplo del procedimiento 3600, donde la radiación electromagnética es radiación láser. El procedimiento 3600 utiliza un sistema de marcado láser que puede, en algunas realizaciones, incluir una interfaz de usuario, óptica de alineación, hardware y software de control, una fuente de alimentación y el láser. En 3612 se puede introducir un tamaño del área modificada en el sistema de marcado láser. Esto puede realizarse para cada marcado, o puede realizarse una vez para una ejecución de
10 producción de muchos sensores. En 3614 el sistema de marcado láser puede enfocar (y/o alinear en la ubicación adecuada) en un sustrato de un sensor. En 3616 el sistema de marcado láser puede irradiar un láser para crear un área modificada en el sustrato. Esto puede implicar múltiples activaciones del sistema de marcado láser (por ejemplo, cuando se usan pulsos láser, o cuando se crean múltiples elementos de detección donde cada uno se crea con la aplicación continua del láser, etc.), donde cada activación también incluye una etapa de enfoque 3614. El área
15 modificada resultante puede tener una característica de superficie modificada en comparación con una o más áreas adyacentes, y esta característica modificada puede actuar para atraer o repeler un agente electroquímico según se desee. La modificación de la característica de la superficie entre las que causan atracción relativa y las que causan repulsión relativa se puede lograr, en algunas realizaciones, mediante el ajuste de la modulación de la potencia del láser y la altura del foco. En 3618, si se van a crear dos o más áreas modificadas en un solo sustrato, entonces el
20 sustrato o el láser se pueden mover y la etapa 3616 (y opcionalmente la etapa 3614) se puede repetir para crear la siguiente área modificada. En 3620 el sustrato puede moverse a un sistema de dispersión electroquímica, y el agente electroquímico puede depositarse (por ejemplo, en forma de una o más gotas dispensadas desde una boquilla) en un área objetivo definida por cada área modificada. Como se describe, esto puede ocurrir en el intervalo de unas pocas horas o menos del (de los) paso(s) de modificación. El líquido puede entonces secarse y transferirse a la siguiente
25 etapa de fabricación (por ejemplo, aplicación de una membrana, etc.).

[0319] Otra técnica para modificar una superficie de un sustrato de sensor es aplicar fuerza mecánica al sustrato para crear una impresión de pozo, hendidura, para la colocación de un elemento de detección. Las Figs. 37A Y 37B son vistas de arriba hacia abajo de una realización de ejemplo de un sustrato 3702 antes y después de la
30 creación de un pozo 3704. El sustrato 3702 puede estar, por ejemplo, en la punta de inserción 530 de la realización del sensor 500 descrito con respecto a la Fig. 5A, o puede ser parte de cualquiera de las otras realizaciones de sensores in vivo e in vitro descritos en este documento (por ejemplo, las realizaciones descritas con respecto a las Fig. 4, 5B, 6-10C, 15A-17 y 21A-25).

35 **[0320]** En la Fig. 37B, el pozo 3704 tiene un perfil redondo, más específicamente circular, de arriba hacia abajo. La Fig. 37C es una sección transversal del sustrato 3702 tomada a través de la línea 37C-37C de la Fig. 37B, y muestra que, en esta realización, el pozo 3704 incluye una superficie inferior plana 3706 con una pared lateral 3708 que es perpendicular a la superficie inferior 3706. El pozo 3704 tiene una profundidad 3709 medida entre la superficie inferior 3706 y la superficie 3710 del sustrato 3702 adyacente al pozo 3704. En esta configuración, el pozo 3704 tiene un
40 espacio interior generalmente cilíndrico, donde la altura del cilindro es la altura 3709.

[0321] Si bien el perfil de arriba hacia abajo del pozo 3704 es circular, se pueden usar otras formas de perfil de arriba hacia abajo para el pozo 3704, que incluyen, entre otras: una elipse, un polígono (por ejemplo, triángulo, cuadrado, rectángulo, trapecioide, pentágono, hexágono, etc.) con esquinas redondeadas o afiladas, o una
45 combinación de los mismos (por ejemplo, una forma de D). Además, para cada una de las formas de perfil de arriba hacia abajo, se pueden implementar diferentes formas de perfil lateral. En la Fig. 37C, el pozo 3704 tiene un perfil lateral generalmente rectangular, pero en otras realizaciones el perfil lateral puede ser un círculo parcial (por ejemplo, un semicírculo), una elipse parcial, otras formas poligonales o parcialmente poligonales (por ejemplo, forma cuadrada, trapecoidal, de cinco lados, etc.) con esquinas cuadradas o redondeadas, y combinaciones de los mismos (por
50 ejemplo, en forma de D). Las Fig. 37D-37F son vistas en sección transversal de otras realizaciones de pozos 3704 que tienen perfiles circulares de arriba hacia abajo tal como el representado en la Fig. 37B, pero con: una forma de cinco lados (por ejemplo, hexágono parcial) (Fig. 37D), una forma de D (Fig. 37E) y una forma elíptica parcial donde la superficie 3706 es tanto una superficie inferior como lateral (Fig. 37F).

55 **[0322]** La Fig. 37G es una vista de arriba hacia abajo de otra realización de ejemplo de un pozo 3704 y la figura 37H es una sección transversal tomada a lo largo de la línea 37H-37H de la Fig. 3G. Aquí, el ángulo 3712 entre la parte inferior 3706 y la pared lateral 3708 es de aproximadamente 120 grados, aunque se puede usar cualquier ángulo obtuso inferior a 180 grados. La presencia de la pared lateral inclinada 3708 le da al pozo 3704 una apariencia de perfil de arriba hacia abajo de dos círculos concéntricos.

60 **[0323]** Para cualquiera de estas formas y configuraciones, el pozo 3704 se puede llenar con un líquido (por ejemplo, agente electroquímico) que se puede secar y utilizar como un elemento de detección. Las Figs. 38A-38D son secciones transversales que representan la realización de ejemplo de la Fig. 37C con diferentes niveles de llenado. En la realización de la Fig. 38A, el pozo 3704 está subllenado, y el elemento de detección 3209 solo cubre parcialmente

la superficie inferior 3706. En la realización de la Fig. 38B, el pozo 3704 está lleno insuficientemente, y el elemento de detección 3209 cubre toda la superficie inferior 3706, pero llena solo parte de la profundidad 3709 del pozo 3704 (por ejemplo, el elemento de detección 3209 tiene una altura que es menor que la profundidad 3709). El elemento 3209 está en contacto con, o sustancialmente en contacto con, la pared lateral 3708. En otras realizaciones, el elemento 3209 puede residir principalmente en un lado de la superficie inferior 3706 (sin cubrir toda la superficie inferior 3706) y también estar en contacto, o sustancialmente en contacto, con la pared lateral 3708 en ese lado del pozo 3704. En la realización de la Fig. 38C, el elemento de detección 3209 cubre toda la superficie inferior 3706, llena toda la profundidad 3709 del pozo 3704 y está al ras con la superficie del sustrato 3710 (por ejemplo, el elemento de detección 3209 tiene una altura que es igual a la profundidad 3709). En la realización de la Fig. 38D, el pozo 3704 está sobrellenado, y el elemento de detección 3209 llena toda la profundidad 3709 del pozo 3704 y se extiende a una altura mayor que la superficie del sustrato 3710 (por ejemplo, el elemento de detección 3209 tiene una altura que es mayor que la profundidad 3709).

[0324] El tamaño y la forma del pozo corresponden al tamaño y la forma de la parte de la herramienta que se introduce en el sustrato, por ejemplo, una herramienta cilíndrica creará una impresión inversa o negativa y producirá un pozo cilíndrico del mismo tamaño. La Fig. 39A es una fotografía de una realización de ejemplo de una herramienta 3900 para crear pozos. Esta herramienta puede denominarse como un instrumento de apisonamiento. La herramienta 3900 incluye un eje 3902 que se puede mover hacia arriba y hacia abajo en la dirección Z. El eje 3902 tiene una parte de extremo 3904 que se muestra con mayor detalle en la fotografía de la Fig. 39B. La parte de extremo 3904 se estrecha hasta una punta 3906 con una superficie inferior generalmente plana. La parte de extremo 3904 y la punta 3906 crearán un pozo similar al descrito con respecto a las Figs. 37G-37H, donde la pendiente del cono determina la pendiente de la pared lateral 3708. La fuerza aplicada al eje 3902 hará que el eje 3902 se mueva hacia abajo en un sustrato (no mostrado) para crear el pozo. Aunque se pueden usar varios tipos de fuentes para aplicar la fuerza, en esta realización un resorte helicoidal 3908 se comprime y aplica fuerza contra el cilindro grande del eje 3902 (ver flecha en la Fig. 39A). La herramienta 3900 también puede incluir una interfaz de usuario, óptica de alineación, hardware y software de control y una fuente de energía.

[0325] La profundidad del pozo depende del tamaño de la punta 3906, la constante del resorte, el grado de compresión del resorte 3908 y cuán lejos está la punta 3906 del sustrato antes de liberar el resorte comprimido 3908. Si se utiliza una punta cónica 3906, entonces el diámetro del pozo también depende de estos factores. En otras realizaciones, se pueden usar dispositivos de generación de fuerza neumática, fuerza generada eléctricamente y otros dispositivos de generación de fuerza.

[0326] Las Figs. 40A y 40B son fotografías de arriba hacia abajo que representan realizaciones de ejemplo de pozos 3704 producidos con la herramienta 3900. Las fotografías están a un aumento comparable e ilustran dos ejemplos de pozos de diferentes tamaños que se pueden producir variando los factores mencionados anteriormente. En la Fig. 40A, el pozo 3704 tiene un diámetro de aproximadamente 152 micras, y en la Fig. 40B el pozo 3704 tiene un diámetro de aproximadamente 267 micras. En general, esta técnica se puede utilizar para crear pozos de cualquier tamaño deseado, dependiendo de las dimensiones del instrumento de apisonamiento y el número de iteraciones de apisonamiento de tamaño consistente para las que se utilizará el instrumento (por ejemplo, teniendo en cuenta el desgaste).

[0327] La Fig. 41A es una fotografía de arriba hacia abajo que representa una realización de ejemplo de un pozo 3704 formado con la herramienta 3900 a una profundidad de aproximadamente cinco micras antes de la aplicación del agente electroquímico. La Fig. 41B es una fotografía de arriba hacia abajo que representa la realización de ejemplo de la Fig. 41A después de dispensar el agente electroquímico 3209 sobre la superficie inferior 3706 y llenar parcialmente el pozo 3704. Las Figs. 42A y 42B son fotografías de arriba hacia abajo que representan una realización de ejemplo de un pozo 3704 formado con la herramienta 3900 a una profundidad de aproximadamente quince micras antes de la dispensación y después del llenado parcial con el agente 3209, respectivamente. Como puede verse en las Figs. 41B y 42B, la forma del agente 3209 se aproxima mucho a los perfiles circulares de los pozos 3704.

[0328] Se ha descubierto que el uso de pozos es efectivo para mejorar la precisión del tamaño de los elementos de detección y para mejorar la precisión de su colocación. Se observó una disminución significativa en el coeficiente de variabilidad entre los elementos de detección en los mismos y diferentes sustratos del sensor. La Fig. 43 es una serie de fotografías que muestran estas mejoras. Se utilizaron varios sustratos, y en cada sustrato el agente líquido se dispensó en dos ubicaciones (punto 1 y punto 2) separadas por una distancia. En los casos de "control" no se creó ningún pozo y el líquido se dispensó directamente sobre la superficie del sustrato no modificado. En los casos de "pozo" se crearon dos pozos (uno en el punto 1 y otro en el punto 2) y el agente líquido se dispensó en ellos. Como se puede observar en las fotografías, el agente dispensado en los casos de "pozo" tiene bordes más uniformes y menos variación de tamaño que los de los "casos de control".

[0329] La Fig. 44A es un diagrama de flujo que representa una realización de ejemplo de un procedimiento 4400 de fabricación de un sensor mediante la creación de un pozo para un elemento de detección. En 3602 se crea un pozo en un sustrato de sensor. Entonces, en 3604 se aplica un líquido en el pozo en el sustrato del sensor de modo

que el líquido se detenga en el pozo.

[0330] La Fig. 44B es un diagrama de flujo que representa otra realización de ejemplo del procedimiento 4400. En 4412 se puede introducir un tamaño del pozo en una interfaz de usuario de la herramienta de creación de pozos (por ejemplo, la herramienta 3900). Esto puede realizarse para cada marcado, o puede realizarse una vez para una ejecución de producción de muchos sensores. En 4414 la herramienta de creación de pozos puede enfocar y/o alinearse con la ubicación adecuada en un sustrato de un sensor. En 4416 la herramienta de creación de pozos puede aplicar una fuerza mecánica para crear el pozo. Esto puede implicar uno o más golpes hacia abajo, donde cada golpe hacia abajo puede incluir un paso de alineación 4414. En 4418, si se van a crear dos o más pozos en un solo sustrato, entonces el sustrato o la herramienta se pueden mover y el paso 4416 (y opcionalmente la etapa 4414) se puede repetir para crear el siguiente pozo. En 4420 el sustrato puede moverse a un sistema de dispersión electroquímica, y el agente electroquímico puede depositarse (por ejemplo, en forma de una o más gotas dispensadas desde una boquilla) a cada pozo en el sustrato. El líquido puede entonces secarse y transferirse a la siguiente etapa de fabricación (por ejemplo, aplicación de una membrana, etc.).

[0331] Si bien la creación de pozos se ha descrito principalmente mediante la aplicación de fuerza mecánica, en otras realizaciones los pozos se pueden crear de otras maneras, tales como con fotolitografía, grabado o ablación láser o eléctrica, y otros.

[0332] En algunas realizaciones de ejemplo, el sustrato de sensor puede modificarse tanto con un pozo como con una superficie tratada con radiación. Por ejemplo, haciendo referencia de nuevo a las Figs. 37B-H, cualquiera de las superficies inferiores 3706, superficies de pared lateral 3708, superficies de sustrato superior 3710 y/o combinaciones de las mismas se pueden modificar con radiación para alterar la característica de movilidad del líquido, por ejemplo, para aumentar o disminuir la movilidad en comparación con las superficies adyacentes no modificadas. Por ejemplo, se puede crear un área modificada en forma de anillo (por ejemplo, 3204 de la Fig. 32B) alrededor de la superficie inferior 3706, donde el área en forma de anillo es solo la superficie de pared lateral 3708, o es solo la superficie superior 3710 que bordea el perímetro del pozo 3704, o ambas. En otro ejemplo, se puede colocar un área modificada en forma de anillo alrededor del perímetro de la superficie inferior 3706 (o una porción de esta). En otro ejemplo más, la totalidad de la superficie inferior 3706 puede modificarse para atraer al agente.

[0333] Además, todas las realizaciones de modificación de superficie (por ejemplo, con radiación y/o la creación de pozos) pueden combinarse con todas las realizaciones de calibración descritas en este documento. Dichas combinaciones pueden mejorar aún más las mejoras relacionadas con la calibración ya descritas en el presente documento. Por ejemplo, la descripción de los parámetros de fabricación en el presente documento también puede aplicarse al tamaño o dimensión del área modificada, el área objetivo, el pozo y/o un elemento de detección (en forma líquida o seca) aplicado al área modificada, área objetivo y/o pozo. En la medida en que se aplican múltiples elementos de detección a un solo sustrato, el parámetro de fabricación puede ser representativo de todos y cada uno de tales elementos de detección (por ejemplo, un área total). A modo de ejemplo no limitativo, un parámetro de fabricación medido puede ser el área del espacio interior 3208 del área en forma de anillo 3204 de la Fig. 32B, el área del área en forma de anillo 3204 (Fig. 32B), el diámetro o la circunferencia de los límites internos o externos 3205 y 3206 (Fig. 32B), el diámetro, la circunferencia o el área de la superficie inferior 3706 del pozo 3704 (Figs. 37B-37H), el volumen medido o estimado del elemento de detección 3209 dentro del pozo 3704, y otros. Los expertos en la materia, al leer esta descripción, reconocerán fácilmente los muchos parámetros de fabricación diferentes que se pueden medir en relación con áreas modificadas, áreas objetivo, pozos y elementos de detección. En algunos casos, la reducción en la variación resultante del uso de áreas y pozos modificados puede disminuir la importancia del tamaño de la región de detección como un parámetro de fabricación para la calibración individualizada, permitiendo que la calibración utilice otras mediciones como el espesor de la membrana y excluya el tamaño de la región de detección.

[0334] Las realizaciones descritas en este documento se reformulan y amplían en los siguientes párrafos sin referencia explícita a las figuras. En muchas realizaciones de ejemplo, se proporciona un procedimiento para calibrar dispositivos médicos individuales, que incluye: fabricar al menos parcialmente una multitud de dispositivos médicos, la multitud incluye un primer subconjunto y un segundo subconjunto, donde cada uno de los dispositivos médicos en la multitud está adaptado para detectar un atributo bioquímico; medir un parámetro de fabricación individualizado de cada dispositivo médico en la multitud; determinar, con circuitos de procesamiento, una característica de detección in vitro del primer subconjunto a partir de los datos obtenidos mediante pruebas in vitro del primer subconjunto; y determinar, con circuitos de procesamiento, información de calibración individualizada para cada dispositivo médico en el segundo subconjunto utilizando al menos una representación del parámetro de fabricación individualizado para cada dispositivo médico y una representación de la característica de detección in vitro del primer subconjunto de dispositivos médicos, donde los dispositivos médicos en el primer subconjunto son diferentes de los dispositivos médicos en el segundo subconjunto.

[0335] En algunas realizaciones, cada uno de los dispositivos médicos en la multitud es un sensor de analitos y el atributo bioquímico es un nivel de un analito. Además, cada sensor de analitos en la multitud puede adaptarse para detectar el nivel de analitos in vivo, y la característica de detección in vitro puede ser una sensibilidad in vitro al

analito.

[0336] En algunas realizaciones, cada uno de los sensores de analitos en la multitud incluye una región de detección, opcionalmente donde el parámetro de fabricación individualizado es un tamaño de la región de detección.

5 En determinadas realizaciones, el tamaño de la región de detección es representativo de al menos uno de los siguientes: un ancho de la región de detección, una longitud de la región de detección, un espesor de la región de detección, una longitud periférica de la región de detección, un área de la región de detección o un volumen de la región de detección. En ciertas realizaciones, la representación del parámetro de fabricación individualizado para un sensor de analitos respectivo en el segundo subconjunto es una desviación del tamaño de la región de detección del
10 sensor de analitos respectivo de una tendencia central de un tamaño de la región de detección para la multitud de sensores de analitos.

[0337] En algunas realizaciones, cada uno de los sensores de analitos en la multitud incluye una membrana para la región de detección, opcionalmente donde el parámetro de fabricación individualizado es un tamaño de la membrana.

15 En determinadas realizaciones, el tamaño de la membrana es representativo de al menos uno de los siguientes: un ancho de la membrana, una longitud de la membrana, un espesor de la membrana, una longitud periférica de la membrana, un área de la membrana o un volumen de la membrana. En ciertas realizaciones, la representación del parámetro de fabricación individualizado para un sensor de analitos respectivo en el segundo subconjunto es una desviación del tamaño de la membrana del sensor de analitos respectivo de una tendencia central
20 de un tamaño de la membrana para la multitud de sensores de analitos.

[0338] En algunas realizaciones, cada uno de los sensores de analitos en la multitud incluye una región de detección y una membrana para la región de detección, opcionalmente donde medir un parámetro de fabricación individualizado de cada sensor de analitos en la multitud incluye medir un tamaño de la región de detección y un

25 tamaño de la membrana de cada sensor de analitos. En ciertas realizaciones, la información de calibración individualizada para cada sensor de analitos en el segundo subconjunto se determina usando: una representación del tamaño de la región de detección de un sensor de analitos respectivo en el segundo subconjunto; una representación del tamaño de la membrana del sensor de analitos respectivo en el segundo subconjunto; y una representación de la sensibilidad in vitro del primer subconjunto. En determinadas modalidades, la representación de la sensibilidad in vitro
30 puede incluir una pendiente de una tendencia central de sensibilidad in vitro del primer subconjunto, una intersección de una tendencia central de sensibilidad in vitro del primer subconjunto, o tanto una pendiente como una intersección de una tendencia central de sensibilidad in vitro del primer subconjunto.

[0339] En algunas realizaciones, determinar la información de calibración individualizada para cada sensor de

35 analitos en el segundo subconjunto incluye realizar (a)-(c) independientemente para cada sensor de analitos en el segundo subconjunto usando circuitos de procesamiento: (a) determinar una sensibilidad in vitro de un sensor de analitos respectivo en el segundo subconjunto usando al menos la representación del parámetro de fabricación individualizado para el sensor de analitos respectivo y la representación de la sensibilidad in vitro del primer subconjunto; (b) determinar una sensibilidad in vivo del sensor de analitos respectivo utilizando una representación de
40 la sensibilidad in vitro del sensor de analitos respectivo; y (c) determinar la información de calibración individualizada para el sensor de analitos respectivo que corresponde a la sensibilidad in vivo del sensor de analitos respectivo. En determinadas realizaciones, determinar la sensibilidad in vitro del sensor de analitos respectivo en el segundo subconjunto incluye modelar una correlación entre la representación del parámetro de fabricación individualizado para el sensor de analitos respectivo y la representación de la sensibilidad in vitro del primer subconjunto, donde modelar
45 la correlación utiliza uno de los siguientes modelos: un modelo de regresión lineal; un modelo de regresión de variables múltiples; un modelo de bosque aleatorio; un modelo no lineal; un modelo de regresión bayesiana; una red neuronal; un modelo de aprendizaje automático; un árbol de decisiones no aleatorio; o un modelo de análisis discriminante. En determinadas realizaciones, el modelado de la correlación utiliza un modelo representado al menos parcialmente por:
50 $SC_{MD} = SC_B + a + (p \text{ RMPA})$ o $SC_{MD} = SC_B + (1 + 0.1(a + (p \text{ RMPA})))$, donde SC_{MD} es la sensibilidad in vitro del sensor de analitos respectivo, SC_B es la representación de la sensibilidad in vitro del primer subconjunto, a es un factor de ajuste cero o distinto de cero, RMPA es la representación del parámetro de fabricación individualizado para el sensor de analitos respectivo y p es un coeficiente para RMPA . En determinadas realizaciones, el modelado de la correlación utiliza un modelo representado al menos parcialmente por:

$$SC_{MD} = SC_B + \alpha + (\beta \text{ RMP}_A) + (\delta \text{ RMP}_A^2) \text{ o } SC_{MD} = SC_B + (1 + 0.1(\alpha + (\beta$$

55

$$\text{RMP}_A) + (\delta \text{ RMP}_A^2))$$

, donde SC_{MD} es la sensibilidad in vitro del sensor de analitos respectivo, SC_B es la representación de la sensibilidad in vitro del primer subconjunto, α es un factor de ajuste cero o distinto de cero, RMPA es la representación del parámetro de fabricación individualizado para el sensor de analitos respectivo, y β es un coeficiente para RMPA , y δ es un coeficiente para RMPA al cuadrado.

60

[0340] En algunas realizaciones, el parámetro de fabricación individualizado es un primer parámetro de fabricación individualizado, y determinar la información de calibración individualizada para cada sensor de analitos en el segundo subconjunto incluye realizar (a)-(c) independientemente para cada sensor de analitos en el segundo subconjunto usando circuitos de procesamiento: (a) determinar una sensibilidad in vitro de un sensor de analitos respectivo en el segundo subconjunto usando al menos: la representación del primer parámetro de fabricación individualizado para el sensor de analitos respectivo, una representación de un segundo parámetro de fabricación individualizado para el sensor de analitos respectivo, y la representación de la sensibilidad in vitro del primer subconjunto; (b) determinar una sensibilidad in vivo del sensor de analitos respectivo utilizando una representación de la sensibilidad in vitro del sensor de analitos respectivo; y (c) determinar información de calibración individualizada para el respectivo

sensor de analitos que corresponde a la sensibilidad in vivo del sensor de analitos respectivo. En ciertas realizaciones, la representación del primer parámetro de fabricación individualizado para el sensor de analitos respectivo, la representación de un segundo parámetro de fabricación individualizado para el sensor de analitos respectivo y la representación de la sensibilidad in vitro del primer subconjunto se introducen en un modelo para determinar la sensibilidad in vitro del sensor de analitos respectivo. En determinadas realizaciones, el modelo está representado al menos parcialmente por:

$$SC_{MD} = SC_B + \alpha + (\beta RMP_A) + (\delta RMP_A^2) + (\gamma RMP_B) + (\epsilon RMP_B^2) + (p RMP_A RMP_B)$$

$$SC_{MD} = SC_B + \left(1 + 0.01 \left(\alpha + (\beta RMP_A) + (\delta RMP_A^2) + (\gamma RMP_B) + (\epsilon RMP_B^2) + (p RMP_A RMP_B) \right) \right)$$

donde SC_{MD} es la sensibilidad in vitro del sensor de analitos respectivo, SC_B es la representación de la sensibilidad in vitro del primer subconjunto, α es un factor de ajuste cero o distinto de cero, RMP_A es la representación del primer parámetro de fabricación individualizado para el sensor de analitos respectivo, β es un coeficiente para RMP_A , δ es un coeficiente para RMP_A al cuadrado, RMP_B es el segundo parámetro de fabricación individualizado, γ es un coeficiente para RMP_B , ϵ es un coeficiente para RMP_B al cuadrado y p es un coeficiente para el producto de RMP_A y RMP_B .

[0341] En algunas realizaciones, cada sensor de analitos de la multitud incluye una región de detección y una membrana para la región de detección, donde medir un parámetro de fabricación individualizado de cada sensor de analitos en la multitud incluye medir un tamaño de la región de detección y un tamaño de la membrana de cada sensor de analitos en la multitud, y donde determinar la sensibilidad in vitro del sensor de analitos respectivo en el segundo subconjunto incluye introducir una representación del tamaño de la región de detección, una representación del tamaño de la membrana y una representación de la sensibilidad in vitro en un modelo.

[0342] En algunas realizaciones, la sensibilidad in vivo del sensor de analitos respectivo se determina aplicando una representación de la sensibilidad in vitro del sensor de analitos respectivo a una función de transferencia. En algunas realizaciones, determinar la información de calibración individualizada para el sensor de analitos respectivo incluye identificar, a partir de una multitud de códigos de calibración predeterminados, un código de calibración que represente más estrechamente la sensibilidad in vivo del sensor de analitos respectivo.

[0343] En algunos ejemplos, cada sensor de analitos en el segundo subconjunto está asociado con un conjunto electrónico de sensor diferente de una multitud de conjuntos electrónicos de sensor, y cada conjunto electrónico de sensor de la multitud de conjuntos electrónicos de sensor incluye una memoria no transitoria. En ciertas realizaciones, la memoria no transitoria de cada conjunto electrónico de sensor tiene información de calibración individualizada para el sensor de analitos asociado almacenada en la misma. En determinadas realizaciones, cada conjunto electrónico de sensor en la multitud de conjuntos electrónicos de sensor incluye circuitos de procesamiento acoplados de forma comunicativa con la memoria no transitoria. En algunas realizaciones, cada memoria no transitoria incluye instrucciones que, cuando son ejecutadas por los circuitos de procesamiento acoplados comunicativamente a los mismos, hacen que los circuitos de procesamiento determinen un nivel de analitos a partir de los datos de analitos sin procesar medidos por el sensor de analitos asociado y de la información de calibración individualizada para ese sensor de analitos asociado. En otras realizaciones, cada memoria no transitoria incluye instrucciones que, cuando son ejecutadas por los circuitos de procesamiento acoplados comunicativamente a los mismos, hacen que los circuitos de procesamiento causen la transmisión de la información de calibración individualizada para el sensor de analitos asociado a un dispositivo lector conectado de forma inalámbrica.

[0344] En algunas realizaciones, determinar información de calibración individualizada para cada sensor de analitos en el segundo subconjunto incluye realizar (a) y (b) independientemente para cada sensor de analitos en el segundo subconjunto usando circuitos de procesamiento: (a) determinar una sensibilidad in vitro de un sensor de analitos respectivo en el segundo subconjunto usando al menos la representación del parámetro de fabricación individualizado para el sensor de analitos respectivo y la representación de la sensibilidad in vitro del primer

subconjunto; y (b) determinar la información de calibración individualizada para el sensor de analitos respectivo que corresponde a la sensibilidad in vitro del sensor de analitos respectivo.

[0345] En algunas realizaciones, determinar información de calibración individualizada para cada sensor de analitos en el segundo subconjunto incluye realizar (a) y (b) independientemente para cada sensor de analitos en el segundo subconjunto usando circuitos de procesamiento: (a) determinar una primera sensibilidad in vitro de un sensor de analitos respectivo en el segundo subconjunto usando al menos la representación del parámetro de fabricación individualizado para el sensor de analitos respectivo y la representación de la sensibilidad in vitro del primer subconjunto; (b) determinar una segunda sensibilidad in vitro del sensor de analitos respectivo en el segundo subconjunto usando al menos una representación de la primera sensibilidad in vitro del sensor de analitos respectivo; y (c) determinar la información de calibración individualizada para el sensor de analitos respectivo que corresponde a la sensibilidad in vitro del sensor de analitos respectivo. En determinadas realizaciones, la primera sensibilidad in vitro corresponde a la presencia del analito en una solución de prueba de analitos, y la segunda sensibilidad in vitro corresponde a la presencia del analito en un fluido corporal.

[0346] En algunas realizaciones, cada dispositivo médico en la multitud es un sensor de analitos in vitro, opcionalmente una tira reactiva. En determinadas realizaciones, cada sensor de analitos in vitro incluye una almohadilla de trabajo y el parámetro de fabricación individualizado es un tamaño de la almohadilla de trabajo. En ciertas realizaciones, el parámetro de fabricación individualizado es un área de la almohadilla de trabajo, mientras que en otras realizaciones el parámetro de fabricación individualizado es un grosor de la almohadilla de trabajo. En determinadas realizaciones, cada sensor de analitos in vitro incluye al menos una traza eléctrica y el parámetro de fabricación individualizado es una resistencia de la traza.

[0347] En algunas realizaciones, el parámetro de fabricación individualizado de cada dispositivo médico en la multitud se mide durante o después de una etapa de fabricación de la multitud de dispositivos médicos.

[0348] En algunas realizaciones, el procedimiento incluye además asignar la información de calibración individualizada a cada dispositivo médico en el segundo subconjunto.

[0349] En muchas realizaciones, el atributo bioquímico es un nivel de glucosa.

[0350] En algunas realizaciones, el primer y el segundo subconjunto se toman de un mismo lote de producción. En algunas realizaciones, la multitud de dispositivos médicos es un lote de producción de los dispositivos médicos.

[0351] En algunas realizaciones, la pluralidad de dispositivos médicos es una pluralidad de sensores de analitos, incluyendo cada uno un sustrato de sensor, y al menos parcialmente fabricar la pluralidad de sensores de analitos incluye: modificar un área de una superficie de cada sustrato de sensor con radiación electromagnética para crear un área modificada; y aplicar un agente líquido a la superficie de cada sustrato de sensor, de tal manera que el agente líquido se detenga en un área objetivo en la superficie, donde el área objetivo está determinada al menos en parte por la ubicación del área modificada. El área modificada puede bordear el área objetivo, y el área modificada puede repeler o atraer el agente líquido. En algunas realizaciones, la fabricación al menos parcialmente de la pluralidad de sensores de analitos puede incluir además: enfocar un láser en la superficie de cada sustrato de sensor; y activar el láser para modificar el área de la superficie de cada sustrato del sensor con radiación electromagnética para crear el área modificada. En algunas realizaciones, la fabricación al menos parcialmente de la pluralidad de sensores de analitos puede incluir además: transferir cada sustrato de sensor a un sistema de dispensación de agente líquido que tiene una boquilla; y aplicar el agente líquido desde la boquilla a la superficie de cada sustrato de sensor, de tal manera que el agente líquido descansa en el área objetivo en la superficie.

[0352] En algunas realizaciones, la pluralidad de dispositivos médicos es una pluralidad de sensores de analitos, incluyendo cada uno un sustrato de sensor, y al menos parcialmente la fabricación de la pluralidad de sensores de analitos incluye: crear un pozo en cada sustrato de sensor; y aplicar un agente líquido en el pozo en cada sustrato de sensor, de modo que el agente líquido descansa en el pocillo. El agente líquido puede cubrir al menos una porción de la parte inferior y entrar en contacto sustancialmente con la pared lateral. El procedimiento puede incluir además: alinear una punta de una herramienta con una característica de alineación en una superficie del sustrato de sensor; y forzar la punta de la herramienta en el sustrato para crear el pozo en el sustrato. El procedimiento puede incluir además: transferir el sustrato a un sistema de dispensación de agente líquido que tiene una boquilla, donde aplicar el agente líquido en el pozo en el sustrato de sensor de tal manera que el agente líquido llegue a descansar en el pozo incluye dispensar una gota del agente líquido desde la boquilla en el pozo.

[0353] En muchas realizaciones, se proporciona un procedimiento para calibrar dispositivos médicos individuales, donde el procedimiento incluye: medir un parámetro de fabricación individualizado de cada dispositivo médico en una multitud de dispositivos médicos; y determinar, con circuitos de procesamiento, información de calibración individualizada para cada dispositivo médico en la multitud usando al menos una representación del parámetro de fabricación individualizado para cada dispositivo médico y una representación de una característica de

detección de referencia.

[0354] En algunas realizaciones, cada uno de los dispositivos médicos en la multitud es un sensor de analitos adaptado para detectar un analito.

5

[0355] En algunas realizaciones, la multitud de dispositivos médicos es una segunda multitud, y el procedimiento incluye además determinar la característica de detección de referencia a partir de datos de ensayos clínicos de una primera multitud de dispositivos médicos.

10 **[0356]** En algunas realizaciones, la multitud de dispositivos médicos es una segunda multitud, y el procedimiento incluye además: medir un parámetro de fabricación individualizado de cada dispositivo médico en una primera multitud de dispositivos médicos; realizar pruebas clínicas con la primera multitud de dispositivos médicos para obtener datos de pruebas clínicas; y determinar la característica de detección de referencia a partir de los datos de las pruebas clínicas. En ciertas realizaciones, cada dispositivo médico en la primera multitud es un sensor de analitos in vivo, y la prueba clínica es una prueba in vivo. En determinadas realizaciones, cada dispositivo médico en la primera multitud es un sensor de analitos in vitro, y la prueba clínica es una prueba in vitro. En determinadas realizaciones, la segunda multitud es un lote de producción de dispositivos médicos. En ciertas realizaciones, la primera y segunda pluralidades de dispositivos médicos son de diferentes lotes de producción.

20 **[0357]** En algunas realizaciones, determinar la información de calibración individualizada para cada sensor en la multitud incluye realizar (a) y (b) independientemente para cada sensor en la multitud usando circuitos de procesamiento: (a) determinar una representación de una característica de detección individualizada de un sensor de analitos respectivo en la multitud usando al menos la representación del parámetro de fabricación individualizado para el sensor respectivo y la representación de la característica de detección de referencia; y (b) determinar la información de calibración individualizada para el sensor de analitos respectivo que corresponde a la característica de detección individualizada del sensor de analitos respectivo. En ciertas realizaciones, determinar la representación de la característica de detección individualizada del sensor de analitos respectivo incluye modelar una correlación entre la representación del parámetro de fabricación individualizado para el sensor de analitos respectivo y la representación de la característica de detección de referencia. En determinadas realizaciones, el modelado de la correlación utiliza al menos uno de los siguientes: un modelo de regresión lineal; un modelo de regresión de variables múltiples; un modelo de bosque aleatorio; un modelo no lineal; un modelo de regresión bayesiana; una red neuronal; un modelo de aprendizaje automático; un árbol de decisiones no aleatorio; o un modelo de análisis discriminante. En determinadas realizaciones, el modelado de la correlación utiliza un modelo representado al menos parcialmente por: $SC_{MD} = SC_B + \alpha + (\beta RMP_A)$ o $SC_{MD} = SC_B + (1 + 0.1(\alpha + (\beta RMP_A)))$, donde SC_{MD} es la representación de la característica de detección individualizada del sensor de analitos respectivo, SC_B es la representación de la característica de detección de referencia, α es un factor de ajuste cero o distinto de cero, RMP_A es la representación del parámetro de fabricación individualizado para el sensor de analitos respectivo y β es un coeficiente para RMP_A . En ciertas realizaciones, el modelado de la correlación utiliza un modelo al menos parcialmente representado por:

$$SC_{MD} = SC_B + \alpha + (\beta RMP_A) + (\delta RMP_A^2) \text{ o } SC_{MD} =$$

40 $SC_B + (1 + 0.1(\alpha + (\beta RMP_A) + (\delta RMP_A^2)))$, donde SC_{MD} es la representación de la característica de detección individualizada del sensor de analitos respectivo, SC_B es la representación de la característica de detección de referencia, α es un factor de ajuste cero o distinto de cero, RMP_A es la representación del parámetro de fabricación individualizado para el sensor de analitos respectivo, β es un coeficiente para RMP_A y δ es un coeficiente para RMP_A al cuadrado.

45

[0358] En algunas realizaciones, el parámetro de fabricación individualizado es un primer parámetro de fabricación individualizado, y el procedimiento incluye además medir un segundo parámetro de fabricación individualizado de cada dispositivo médico en la multitud de dispositivos médicos. En determinadas realizaciones, determinar la información de calibración individualizada para cada sensor de analitos en la multitud incluye realizar (a)-(b) independientemente para cada sensor de analitos en la multitud usando circuitos de procesamiento: (a) determinar una característica de detección individualizada de un sensor de analitos respectivo en la multitud usando al menos: la representación del primer parámetro de fabricación individualizado para el sensor de analitos respectivo, una representación del segundo parámetro de fabricación individualizado para el sensor de analitos respectivo y la representación de la característica de detección de referencia; y (b) determinar la información de calibración individualizada para el sensor de analitos respectivo que corresponde a la característica de detección individualizada del sensor de analitos respectivo. En determinadas realizaciones, el procedimiento incluye además modelar una correlación entre la representación del primer parámetro de fabricación individualizado para el sensor de analitos respectivo, la representación de un segundo parámetro de fabricación individualizado para el sensor de analitos respectivo y la representación de la característica de detección de referencia para determinar la característica de detección individualizada del sensor de analitos respectivo. En determinadas realizaciones, el modelado de la

60

correlación utiliza un modelo representado al menos parcialmente por:

$$SC_{MD} = SC_B + \alpha + (\beta RMP_A) + (\delta RMP_A^2) + (\gamma RMP_B) + (\epsilon RMP_B^2) + (\rho RMP_A RMP_B)$$

$$SC_{MD} = SC_B + \left(1 + 0.01 \left(\alpha + (\beta RMP_A) + (\delta RMP_A^2) + (\gamma RMP_B) + (\epsilon RMP_B^2) + (\rho RMP_A RMP_B) \right) \right)$$

- 5 donde SC_{MD} es una representación de la característica de detección individualizada del sensor de analitos respectivo, SC_B es la representación de la característica de detección de referencia, α es un factor de ajuste cero o distinto de
 10 coeficiente para el producto de RMP_A y RMP_B .

[0359] En algunas realizaciones, el parámetro de fabricación individualizado es un tamaño de una región de detección de cada dispositivo médico o un tamaño de una membrana de cada dispositivo médico. En algunas realizaciones, la multitud de dispositivos médicos es un lote de producción de los dispositivos médicos.

- 15 **[0360]** En algunas realizaciones, el parámetro de fabricación individualizado es un tamaño de una región de detección de cada dispositivo médico, incluyendo la región de detección un elemento de detección, donde el elemento de detección está en un pozo de un sustrato de sensor y/o el elemento de detección está sobre o adyacente a un área modificada del sustrato de sensor que tiene una característica de movilidad de líquido diferente de un área adyacente
 20 del sustrato de sensor.

- [0361]** En muchas modalidades, se proporciona un procedimiento para calibrar sensores de analitos individuales, donde el procedimiento incluye: fabricar al menos parcialmente una multitud de sensores de analitos, donde la multitud incluye un primer subconjunto y un segundo subconjunto, donde cada uno de los sensores de
 25 analitos en la multitud está adaptado para la detección in vivo de un nivel de analitos; medir un parámetro de fabricación individualizado de cada sensor de analitos en la multitud; determinar, con circuitos de procesamiento, una sensibilidad in vitro del primer subconjunto a partir de los datos obtenidos mediante pruebas in vitro del primer subconjunto; y realizar (a)-(c) para cada sensor de analitos en el segundo subconjunto usando circuitos de procesamiento: (a)
 30 determinar una sensibilidad in vitro de un sensor de analitos respectivo en el segundo subconjunto usando al menos la representación del parámetro de fabricación individualizado para el sensor de analitos respectivo y la representación de la sensibilidad in vitro del primer subconjunto; (b) determinar una sensibilidad in vivo del sensor de analitos respectivo utilizando una representación de la sensibilidad in vitro del sensor de analitos respectivo; y (c) determinar la información de calibración individualizada para el sensor de analitos respectivo que corresponde a la sensibilidad in vivo del sensor de analitos respectivo.

- 35 **[0362]** En algunas realizaciones, cada sensor de analitos en la multitud incluye una región de detección y el parámetro de fabricación individualizado es un tamaño de la región de detección. En ciertas realizaciones, la representación del parámetro de fabricación individualizado para el sensor de analitos respectivo es una desviación del tamaño de la región de detección del sensor de analitos respectivo de una tendencia central de un tamaño de la
 40 región de detección para la multitud de sensores de analitos.

- [0363]** En algunas realizaciones, la región de detección incluye un elemento de detección, estando el elemento de detección en un pozo de un sustrato de sensor y/o estando el elemento de detección sobre o adyacente a un área modificada del sustrato de sensor que tiene una característica de movilidad de líquido diferente de un área adyacente
 45 del sustrato de sensor.

- [0364]** En algunas realizaciones, cada uno de los sensores de analitos en la multitud incluye una membrana para la región de detección y el parámetro de fabricación individualizado es un tamaño de la membrana. En ciertas realizaciones, la representación del parámetro de fabricación individualizado para el sensor de analitos respectivo es
 50 una desviación del tamaño de la membrana del sensor de analitos respectivo de una tendencia central de un tamaño de la membrana para la multitud de sensores de analitos.

- [0365]** En algunas realizaciones, cada uno de los sensores de analitos en la multitud incluye una región de detección y una membrana para la región de detección, donde medir un parámetro de fabricación individualizado de
 55 cada sensor de analitos en la multitud incluye medir un tamaño de la región de detección y un tamaño de la membrana de cada sensor de analitos. En ciertas realizaciones, la sensibilidad in vitro del sensor de analitos respectivo se determina usando: una representación del tamaño de la región de detección del sensor de analitos respectivo; una representación del tamaño de la membrana del sensor de analitos respectivo; y una representación de la sensibilidad

in vitro del primer subconjunto. En ciertas realizaciones, la representación de la sensibilidad in vitro incluye una pendiente de una tendencia central de sensibilidad in vitro del primer subconjunto, o una intersección de una tendencia central de sensibilidad in vitro del primer subconjunto, o una pendiente y una intersección de una tendencia central de sensibilidad in vitro del primer subconjunto. En determinadas realizaciones, la sensibilidad in vitro del sensor de analitos respectivo en el segundo subconjunto se determina modelando una correlación entre una representación del tamaño de la región de detección del sensor de analitos respectivo, una representación del tamaño de la membrana del sensor de analitos respectivo y una representación de la sensibilidad in vitro del primer subconjunto. En determinadas realizaciones, el modelado de la correlación utiliza al menos uno de los siguientes: un modelo de regresión lineal; un modelo de regresión de variables múltiples; un modelo de bosque aleatorio; un modelo no lineal; un modelo de regresión bayesiana; una red neuronal; un modelo de aprendizaje automático; un árbol de decisiones no aleatorio; o un modelo de análisis discriminante.

[0366] En algunas realizaciones, la sensibilidad in vivo del sensor de analitos respectivo se determina aplicando una representación de la sensibilidad in vitro del sensor de analitos respectivo a una función de transferencia.

[0367] En algunas realizaciones, determinar la información de calibración individualizada para el sensor de analitos respectivo incluye identificar, a partir de una multitud de códigos de calibración predeterminados, un código de calibración que represente más estrechamente la sensibilidad in vivo del sensor de analitos respectivo.

[0368] En algunos ejemplos, cada sensor de analitos en el segundo subconjunto está asociado con un conjunto electrónico de sensor diferente de una multitud de conjuntos electrónicos de sensor, cada conjunto electrónico de sensor de la multitud de conjuntos electrónicos de sensor incluye una memoria no transitoria. En ciertas realizaciones, la memoria no transitoria de cada conjunto electrónico de sensor tiene información de calibración individualizada para el sensor de analitos asociado almacenada en la misma. En determinadas realizaciones, cada conjunto electrónico de sensor en la multitud de conjuntos electrónicos de sensor incluye circuitos de procesamiento acoplados de forma comunicativa con la memoria no transitoria. En ciertas realizaciones, cada memoria no transitoria incluye instrucciones que, cuando son ejecutadas por los circuitos de procesamiento acoplados comunicativamente a los mismos, hacen que los circuitos de procesamiento determinen un nivel de analitos a partir de los datos de analitos sin procesar medidos por el sensor de analitos asociado y de la información de calibración individualizada para ese sensor de analitos asociado. En ciertas realizaciones, cada memoria no transitoria incluye instrucciones que, cuando son ejecutadas por los circuitos de procesamiento acoplados comunicativamente a los mismos, hacen que los circuitos de procesamiento causen la transmisión de la información de calibración individualizada para el sensor de analitos asociado a un dispositivo lector conectado de forma inalámbrica.

[0369] En algunas realizaciones, el nivel de analitos es un nivel de glucosa.

[0370] En algunas realizaciones, el primer y el segundo subconjunto se toman de un mismo lote de producción. En algunas realizaciones, la multitud de sensores de analitos in vivo es un lote de producción de los sensores de analitos.

[0371] En algunas realizaciones, la prueba in vitro incluye aplicar una solución de analitos a cada uno de los sensores de analitos en el primer subconjunto. En algunas realizaciones, la prueba in vitro degrada o contamina cada sensor de analitos en el primer subconjunto.

[0372] En muchas realizaciones, se proporciona un procedimiento para calibrar dispositivos médicos individuales, donde el procedimiento incluye: fabricar al menos parcialmente un primer dispositivo médico y un segundo dispositivo médico, donde el primer y el segundo dispositivos médicos están adaptados para detectar un atributo bioquímico; medir un parámetro de fabricación del segundo dispositivo médico; determinar, con circuitos de procesamiento, una característica de detección in vitro del primer dispositivo médico a partir de los datos obtenidos mediante la prueba in vitro del primer dispositivo médico; y determinar, con circuitos de procesamiento, la información de calibración para el segundo dispositivo médico utilizando al menos una representación del parámetro de fabricación del segundo dispositivo médico y una representación de la característica de detección in vitro del primer dispositivo médico.

[0373] En algunas realizaciones, la medición del parámetro de fabricación del segundo dispositivo médico es realizada por un fabricante.

[0374] En algunas realizaciones, el primer dispositivo médico es un primer sensor de analitos, el segundo dispositivo médico es un segundo sensor de analitos, y el atributo bioquímico es un nivel de analitos. En ciertas realizaciones, el primer y el segundo sensores de analitos están adaptados para detectar el nivel de analitos in vivo. En ciertas realizaciones, el segundo sensor de analitos incluye una región de detección y una membrana para la región de detección y en ciertas realizaciones, el parámetro de fabricación es un tamaño de la región de detección o un tamaño de la membrana. En determinadas realizaciones, medir el parámetro de fabricación del segundo sensor de analitos incluye medir un tamaño de la región de detección y un tamaño de la membrana del segundo sensor de

analitos, y la información de calibración para el segundo sensor de analitos se determina usando una representación del tamaño de la región de detección, una representación del tamaño de la membrana y una representación de la característica de detección in vitro del primer sensor de analito.

- 5 **[0375]** En algunas realizaciones, la región de detección incluye un elemento de detección, estando el elemento de detección en un pozo de un sustrato de sensor y/o estando el elemento de detección sobre o adyacente a un área modificada del sustrato de sensor que tiene una característica de movilidad de líquido diferente de un área adyacente del sustrato de sensor.
- 10 **[0376]** En algunas realizaciones, la característica de detección in vitro es una pendiente de una sensibilidad del primer sensor de analitos al nivel de analito. En ciertas realizaciones, la característica de detección in vitro es la sensibilidad del primer sensor de analitos al nivel de analito.
- [0377]** En algunas realizaciones, determinar la información de calibración para el segundo sensor de analitos
- 15 incluye: determinar, con circuitos de procesamiento, una característica de detección in vitro del segundo sensor de analitos usando al menos la representación del parámetro de fabricación del segundo sensor de analitos y la representación de la característica de detección in vitro del primer sensor de analitos; determinar, con circuitos de procesamiento, una característica de detección in vivo del segundo sensor de analitos usando una representación de la característica de detección in vitro del segundo sensor de analitos; y determinar, con circuitos de procesamiento, la
- 20 información de calibración para el segundo sensor de analitos que corresponde a la característica de detección in vivo del segundo sensor de analitos. En ciertas realizaciones, el procedimiento incluye además determinar la característica de detección in vitro del segundo sensor de analitos con un modelo, donde la representación del parámetro de fabricación del segundo sensor de analitos y la representación de la característica de detección in vitro del primer sensor de analitos son entradas al modelo. En ciertas realizaciones, el modelo es uno de los siguientes: un modelo de
- 25 regresión lineal; un modelo de regresión de variables múltiples; un modelo de bosque aleatorio; un modelo no lineal; un modelo de regresión bayesiana; una red neuronal; un modelo de aprendizaje automático; un árbol de decisiones no aleatorio; o un modelo de análisis discriminante.
- [0378]** En ciertas realizaciones, el segundo sensor de analitos incluye una región de detección y el parámetro de fabricación es un tamaño de la región de detección. En ciertas realizaciones, el segundo sensor de analitos incluye una membrana y el parámetro de fabricación es un tamaño de la membrana. En determinadas realizaciones, el segundo sensor de analitos incluye una región de detección y una membrana para la región de detección, donde medir el parámetro de fabricación del segundo sensor de analitos incluye medir un tamaño de la región de detección y un tamaño de la membrana del segundo sensor de analitos, y donde una representación del tamaño de la región de
- 30 detección, una representación del tamaño de la membrana y una representación de la característica de detección in vitro son entradas al modelo.
- [0379]** En ciertas realizaciones, la característica de detección in vivo del segundo sensor de analitos se determina aplicando una representación de la característica de detección in vitro del segundo sensor de analitos a una
- 35 función de transferencia.
- [0380]** En ciertas realizaciones, determinar la información de calibración para el segundo sensor de analitos que corresponde a la característica de detección in vivo del segundo sensor de analito incluye identificar, a partir de una multitud de códigos de calibración predeterminados, un código de calibración que representa más estrechamente
- 40 la característica de detección in vivo del segundo sensor de analitos.
- [0381]** En algunas realizaciones, el procedimiento incluye además almacenar la información de calibración para el segundo sensor de analitos en una memoria no transitoria de la electrónica del sensor asignada al segundo sensor de analitos. En determinadas realizaciones, la electrónica del sensor incluye circuitos de procesamiento y la memoria
- 50 no transitoria incluye instrucciones que, cuando son ejecutadas por los circuitos de procesamiento, hacen que los circuitos de procesamiento determinen un nivel de analitos a partir de una medición de analitos sin procesar realizada por el segundo sensor de analitos y la información de calibración para el segundo sensor de analitos. En ciertas realizaciones, la electrónica del sensor incluye circuitos de procesamiento y la memoria no transitoria incluye instrucciones que, cuando son ejecutadas por los circuitos de procesamiento, hacen que los circuitos de procesamiento
- 55 causen la transmisión de la información de calibración para el segundo sensor de analitos a un dispositivo lector conectado de forma inalámbrica.
- [0382]** En algunas realizaciones, el procedimiento incluye además almacenar la información de calibración para el segundo sensor de analitos en una memoria no transitoria de un servidor. En ciertas realizaciones, el procedimiento
- 60 incluye además: recibir una solicitud, en el servidor, de la información de calibración para el segundo sensor de analitos desde un dispositivo solicitante; y descargar la información de calibración del servidor al dispositivo solicitante.
- [0383]** En algunas realizaciones, el procedimiento incluye: fabricar al menos parcialmente un tercer dispositivo médico capaz de detectar un atributo bioquímico; medir un parámetro de fabricación del tercer dispositivo médico; y

determinar, con circuitos de procesamiento, la información de calibración para el tercer dispositivo médico utilizando una representación del parámetro de fabricación del tercer dispositivo médico y la representación de la característica de detección in vitro del primer dispositivo médico.

5 **[0384]** En algunas realizaciones, el segundo dispositivo médico no se prueba in vitro.

[0385] En muchas realizaciones, se proporciona un procedimiento para calibrar dispositivos médicos individuales adaptados para detectar un atributo bioquímico, donde el procedimiento incluye: determinar, con circuitos de procesamiento, una característica de detección de un primer dispositivo médico; y determinar, con circuitos de procesamiento, la información de calibración para un segundo dispositivo médico utilizando al menos una representación de un parámetro de fabricación del segundo dispositivo médico y una representación de la característica de detección del primer dispositivo médico.

[0386] En algunas realizaciones, el procedimiento incluye además fabricar al menos parcialmente el primer dispositivo médico y el segundo dispositivo médico y medir el parámetro de fabricación del segundo dispositivo médico.

[0387] En algunas realizaciones, la característica de detección es una característica de detección in vitro determinada a partir de los datos obtenidos mediante la prueba in vitro del primer dispositivo médico.

20 **[0388]** En algunas realizaciones, el primer dispositivo médico es un primer sensor de analitos, el segundo dispositivo médico es un segundo sensor de analitos, y el atributo bioquímico es un nivel de analitos. En ciertas realizaciones, el primer y el segundo sensores de analitos están adaptados para detectar el nivel de analitos in vivo.

[0389] En algunas realizaciones, el segundo dispositivo médico incluye una región de detección. En ciertas realizaciones, el parámetro de fabricación es un tamaño de la región de detección.

[0390] En algunas realizaciones, el segundo dispositivo médico incluye una membrana. En ciertas realizaciones, el parámetro de fabricación es un tamaño de la membrana.

30 **[0391]** En algunas realizaciones, el primer y el segundo dispositivos médicos son sensores de analitos in vitro. En determinadas realizaciones, cada sensor de analitos in vitro es una tira reactiva. En ciertas realizaciones, cada sensor de analitos in vitro incluye una almohadilla de trabajo y el parámetro de fabricación es un tamaño de la almohadilla de trabajo, un área de la almohadilla de trabajo o un espesor de la almohadilla de trabajo. En determinadas realizaciones, cada sensor de analitos in vitro incluye una traza eléctrica y el parámetro de fabricación es una resistencia de la traza eléctrica.

[0392] En algunas realizaciones, el parámetro de fabricación es un valor cualitativo.

40 **[0393]** En algunas realizaciones, la región de detección incluye un elemento de detección, estando el elemento de detección en un pozo de un sustrato de sensor y/o estando el elemento de detección sobre o adyacente a un área modificada del sustrato de sensor que tiene una característica de movilidad de líquido diferente de un área adyacente del sustrato de sensor.

[0394] En muchas realizaciones, se proporciona un sistema informático para calibrar dispositivos médicos individuales adaptados para detectar un atributo bioquímico, donde el sistema informático incluye: circuitos de procesamiento y memoria no transitoria acoplada comunicativamente con los circuitos de procesamiento, donde la memoria no transitoria tiene una multitud de instrucciones almacenadas en la misma que, cuando son ejecutadas por los circuitos de procesamiento, hacen que los circuitos de procesamiento: determinen una característica de detección de un primer dispositivo médico; y determinar la información de calibración para un segundo dispositivo médico utilizando al menos una representación de un parámetro de fabricación del segundo dispositivo médico y una representación de la característica de detección del primer dispositivo médico.

[0395] En algunas realizaciones, la característica de detección es una característica de detección in vitro, donde la multitud de instrucciones, cuando son ejecutadas por los circuitos de procesamiento, hacen que los circuitos de procesamiento determinen la característica de detección in vitro a partir de los datos de prueba in vitro del primer dispositivo médico.

60 **[0396]** En algunas realizaciones, el primer dispositivo médico es un primer sensor de analitos, el segundo dispositivo médico es un segundo sensor de analitos, y el atributo bioquímico es un nivel de analitos. En ciertas realizaciones, el primer y el segundo sensores de analitos están adaptados para detectar el nivel de analitos in vivo. En ciertas realizaciones, el parámetro de fabricación es un tamaño de una región de detección del segundo sensor de analitos. En ciertas realizaciones, el parámetro de fabricación es un tamaño de una membrana del segundo sensor de analitos.

[0397] En algunas realizaciones, la región de detección incluye un elemento de detección, estando el elemento de detección en un pozo de un sustrato de sensor y/o estando el elemento de detección sobre o adyacente a un área modificada del sustrato de sensor que tiene una característica de movilidad de líquido diferente de un área adyacente del sustrato de sensor.

5

[0398] En algunas realizaciones, el primer dispositivo médico es un primer sensor de analitos in vitro y el segundo dispositivo médico es un segundo sensor de analitos in vitro. En determinadas realizaciones, cada sensor de analitos in vitro es una tira. En ciertas realizaciones, cada sensor de analitos in vitro incluye una almohadilla de trabajo y el parámetro de fabricación es un tamaño de la almohadilla de trabajo, un área de la almohadilla de trabajo o un espesor de la almohadilla de trabajo. En determinadas realizaciones, cada sensor de analitos in vitro incluye una traza eléctrica y el parámetro de fabricación es una resistencia de la traza eléctrica.

10

[0399] En algunas realizaciones, el parámetro de fabricación es un valor cualitativo. En algunas realizaciones, el parámetro de fabricación es un parámetro de fabricación individualizado que es cuantitativo.

15

[0400] En muchas realizaciones, se proporciona un sistema informático para calibrar dispositivos médicos individuales adaptados para detectar un atributo bioquímico, donde el sistema informático incluye: circuitos de procesamiento y memoria no transitoria acoplada comunicativamente con los circuitos de procesamiento, donde la memoria no transitoria tiene una multitud de instrucciones almacenadas en la misma que, cuando son ejecutadas por los circuitos de procesamiento, hacen que los circuitos de procesamiento: determinen una característica de detección in vitro de un primer subconjunto de una multitud de dispositivos médicos a partir de datos de prueba in vitro del primer subconjunto; y determinar la información de calibración individualizada para cada dispositivo médico en un segundo subconjunto de la multitud de dispositivos médicos utilizando al menos una representación de un parámetro de fabricación individualizado para cada dispositivo médico en el segundo subconjunto y una representación de la característica de detección in vitro del primer subconjunto, donde los dispositivos médicos en el primer subconjunto son diferentes de los dispositivos médicos en el segundo subconjunto.

20

25

[0401] En algunas realizaciones, cada uno de los dispositivos médicos en la multitud es un sensor de analitos y el atributo bioquímico es un nivel de un analito. En ciertas realizaciones, cada sensor de analitos en la multitud está adaptado para detectar el nivel de analitos in vivo, y la característica de detección in vitro es la sensibilidad in vitro al analito.

30

[0402] En algunas realizaciones, el parámetro de fabricación individualizado es un tamaño de una región de detección de cada sensor de analitos en el segundo subconjunto. En determinadas realizaciones, el tamaño de la región de detección es representativo de al menos uno de los siguientes: un ancho de la región de detección, una longitud de la región de detección, un espesor de la región de detección, una longitud periférica de la región de detección, un área de la región de detección o un volumen de la región de detección.

35

[0403] En algunas realizaciones, la representación del parámetro de fabricación individualizado para un sensor de analitos respectivo en el segundo subconjunto es una desviación del tamaño de una región de detección del sensor de analitos respectivo de una tendencia central de un tamaño de una región de detección para la multitud de sensores de analitos.

40

[0404] En algunas realizaciones, la región de detección incluye un elemento de detección, estando el elemento de detección en un pozo de un sustrato de sensor y/o estando el elemento de detección sobre o adyacente a un área modificada del sustrato de sensor que tiene una característica de movilidad de líquido diferente de un área adyacente del sustrato de sensor.

45

[0405] En algunas realizaciones, el parámetro de fabricación individualizado es un tamaño de una membrana de cada sensor de analitos en el segundo subconjunto. En determinadas realizaciones, el tamaño de la membrana es representativo de al menos uno de los siguientes: un ancho de la membrana, una longitud de la membrana, un espesor de la membrana, una longitud periférica de la membrana, un área de la membrana o un volumen de la membrana. En ciertas realizaciones, la representación del parámetro de fabricación individualizado para un sensor de analitos respectivo en el segundo subconjunto es una desviación del tamaño de la membrana del sensor de analitos respectivo de una tendencia central de un tamaño de la membrana para la multitud de sensores de analitos.

55

[0406] En algunas realizaciones, la multitud de instrucciones, cuando son ejecutadas por los circuitos de procesamiento, hacen que los circuitos de procesamiento determinen la información de calibración individualizada para cada sensor de analitos en el segundo subconjunto usando: una representación de un tamaño de una región de detección de un sensor de analitos respectivo en el segundo subconjunto; una representación de un tamaño de una membrana del sensor de analitos respectivo en el segundo subconjunto; y la representación de la sensibilidad in vitro del primer subconjunto. En ciertas realizaciones, la representación de la sensibilidad in vitro incluye una pendiente de una tendencia central de sensibilidad in vitro del primer subconjunto, o una intersección de una tendencia central de sensibilidad in vitro del primer subconjunto, o una pendiente y una intersección de una tendencia central de sensibilidad

60

in vitro del primer subconjunto.

[0407] En algunas realizaciones, la multitud de instrucciones, cuando son ejecutadas por los circuitos de procesamiento, hacen que los circuitos de procesamiento determinen información de calibración individualizada para cada sensor de analitos en el segundo subconjunto mediante el rendimiento de (a)-(c) independientemente para cada sensor de analitos en el segundo subconjunto: (a) determinar una sensibilidad in vitro de un sensor de analitos respectivo en el segundo subconjunto con al menos la representación del parámetro de fabricación individualizado para el sensor de analitos respectivo y la representación de la sensibilidad in vitro del primer subconjunto; (b) determinar una sensibilidad in vivo del sensor de analitos respectivo con una representación de la sensibilidad in vitro del sensor de analitos respectivo; y (c) determinar la información de calibración individualizada para el sensor de analitos respectivo que corresponde a la sensibilidad in vivo del sensor de analitos respectivo. En ciertas realizaciones, la multitud de instrucciones, cuando son ejecutadas por los circuitos de procesamiento, hacen que los circuitos de procesamiento determinen la sensibilidad in vitro del sensor de analitos respectivo en el segundo subconjunto modelando una correlación entre la representación del parámetro de fabricación individualizado para el sensor de analitos respectivo y la representación de la sensibilidad in vitro del primer subconjunto con un modelo. En ciertas realizaciones, el modelo es uno de los siguientes: un modelo de regresión lineal; un modelo de regresión de variables múltiples; un modelo de bosque aleatorio; un modelo no lineal; un modelo de regresión bayesiana; una red neuronal; un modelo de aprendizaje automático; un árbol de decisiones no aleatorio; o un modelo de análisis discriminante. En determinadas modalidades, el modelo está representado al menos parcialmente por: $SC_{MD} = SC_B + \alpha + (\beta RMP_A)$ o $SC_{MD} = SC_B + (1 + 0,1(\alpha + (\beta RMP_A)))$, donde SC_{MD} es la sensibilidad in vitro del sensor de analitos respectivo, SC_B es la representación de la sensibilidad in vitro del primer subconjunto, α es un factor de ajuste cero o distinto de cero, RMP_A es la representación del parámetro de fabricación individualizado para el sensor de analitos respectivo y β es un coeficiente para RMP_A . En ciertas realizaciones, el modelo está representado al menos parcialmente por:

$$SC_{MD} = SC_B + \alpha + (\beta RMP_A) + (\delta RMP_A^2) \quad \text{o} \quad SC_{MD} = SC_B + (1 + 0,1(\alpha + (\beta RMP_A) + (\delta RMP_A^2)))$$

, donde SC_{MD} es la sensibilidad in vitro del sensor de analitos respectivo, SC_B es la representación de la sensibilidad in vitro del primer subconjunto, α es un factor de ajuste cero o distinto de cero, RMP_A es la representación del parámetro de fabricación individualizado para el sensor de analitos respectivo, y β es un coeficiente para RMP_A , y δ es un coeficiente para RMP_A al cuadrado.

[0408] En algunas realizaciones, el parámetro de fabricación individualizado es un primer parámetro de fabricación individualizado, y la multitud de instrucciones, cuando son ejecutadas por los circuitos de procesamiento, hacen que los circuitos de procesamiento determinen la información de calibración individualizada para cada sensor de analitos en el segundo subconjunto mediante el rendimiento de (a)-(c) independientemente para cada sensor de analitos en el segundo subconjunto: (a) determinar una sensibilidad in vitro de un sensor de analitos respectivo en el segundo subconjunto usando al menos la representación del primer parámetro de fabricación individualizado para el sensor de analitos respectivo, una representación de un segundo parámetro de fabricación individualizado para el sensor de analitos respectivo, y la representación de la sensibilidad in vitro del primer subconjunto; (b) determinar una sensibilidad in vivo del sensor de analitos respectivo utilizando una representación de la sensibilidad in vitro del sensor de analitos respectivo; y (c) determinar la información de calibración individualizada para el sensor de analitos respectivo que corresponde a la sensibilidad in vivo del sensor de analitos respectivo. En ciertas realizaciones, la representación del primer parámetro de fabricación individualizado para el sensor de analitos respectivo, la representación de un segundo parámetro de fabricación individualizado para el sensor de analitos respectivo y la representación de la sensibilidad in vitro del primer subconjunto se introducen en un modelo para determinar la sensibilidad in vitro del sensor de analitos respectivo. En determinadas realizaciones, el modelo está representado al menos parcialmente por: $SC_{MD} = SC_B + \alpha + (\beta RMP_A) +$

$$(\delta RMP_A^2) + (\gamma RMP_B) + (\epsilon RMP_B^2) + (p RMP_A RMP_B) \quad \text{o} \quad SC_{MD} = SC_B + (1 + 0,01(\alpha + (\beta RMP_A) + (\delta RMP_A^2) + (\gamma RMP_B) + (\epsilon RMP_B^2) + (p RMP_A RMP_B)))$$

, donde SC_{MD} es la sensibilidad in vitro del sensor de analitos respectivo, SC_B es la representación de la sensibilidad in vitro del primer subconjunto, α es un factor de ajuste cero o distinto de cero, RMP_A es la representación del primer parámetro de fabricación individualizado para el sensor de analitos respectivo, β es un coeficiente para RMP_A , δ es un coeficiente para RMP_A al cuadrado, RMP_B es el segundo parámetro de fabricación individualizado, γ es un coeficiente para RMP_B , ϵ es un coeficiente para RMP_B al cuadrado y p es un coeficiente para el producto de RMP_A y RMP_B .

[0409] En algunas realizaciones, cada sensor de analitos de la multitud incluye una región de detección y el

parámetro de fabricación individualizado es un tamaño de la región de detección.

[0410] En algunas realizaciones, cada sensor de analitos de la multitud incluye una membrana y el parámetro de fabricación individualizado es un tamaño de la membrana.

5

[0411] En algunas realizaciones, cada sensor de analitos de la multitud incluye una región de detección y una membrana para la región de detección, donde la multitud de instrucciones, cuando son ejecutadas por los circuitos de procesamiento, hacen que los circuitos de procesamiento determinen la sensibilidad in vitro del sensor de analitos respectivo en el segundo subconjunto mediante la entrada de una representación de un tamaño de la región de detección del sensor de analitos respectivo, una representación de un tamaño de la membrana del sensor de analitos respectivo y una representación de la sensibilidad in vitro en un modelo.

10

[0412] En algunas realizaciones, la multitud de instrucciones, cuando son ejecutadas por los circuitos de procesamiento, hacen que los circuitos de procesamiento determinen la sensibilidad in vivo del sensor de analitos respectivo mediante la aplicación de una representación de la sensibilidad in vitro del sensor de analitos respectivo a una función de transferencia.

15

[0413] En algunas realizaciones, la multitud de instrucciones, cuando son ejecutadas por los circuitos de procesamiento, hacen que los circuitos de procesamiento determinen información de calibración individualizada para el sensor de analitos respectivo mediante la identificación de, a partir de una multitud de códigos de calibración predeterminados, un código de calibración que representa más estrechamente la sensibilidad in vivo del sensor de analitos respectivo.

20

[0414] En algunas realizaciones, cada sensor de analitos en el segundo subconjunto está asociado con un conjunto de componentes electrónicos de sensor diferente de una multitud de conjuntos de componentes electrónicos de sensor, y cada conjunto de componentes electrónicos de sensor de la multitud de conjuntos de componentes electrónicos de sensor incluye una memoria no transitoria, y la multitud de instrucciones, cuando son ejecutadas por los circuitos de procesamiento, hacen que los circuitos de procesamiento emitan la información de calibración individualizada correspondiente para su almacenamiento en cada memoria no transitoria.

25

[0415] En algunas realizaciones, la multitud de instrucciones, cuando son ejecutadas por los circuitos de procesamiento, hacen que los circuitos de procesamiento determinen información de calibración individualizada para cada sensor de analitos en el segundo subconjunto mediante el rendimiento de (a) y (b) independientemente para cada sensor de analitos en el segundo subconjunto: (a) determinar una sensibilidad in vitro de un sensor de analitos respectivo en el segundo subconjunto con al menos la representación del parámetro de fabricación individualizado para el sensor de analitos respectivo y la representación de la sensibilidad in vitro del primer subconjunto; y (b) determinar la información de calibración individualizada para el sensor de analitos respectivo que corresponde a la sensibilidad in vitro del sensor de analitos respectivo.

30

[0416] En algunas realizaciones, cada dispositivo médico en la multitud es un sensor de analitos in vitro. En determinadas realizaciones, cada sensor de analitos in vitro es una tira reactiva. En ciertas realizaciones, cada sensor de analitos in vitro incluye una almohadilla de trabajo y el parámetro de fabricación es un tamaño de la almohadilla de trabajo, un área de la almohadilla de trabajo o un espesor de la almohadilla de trabajo. En determinadas realizaciones, cada sensor de analitos in vitro incluye una traza eléctrica y el parámetro de fabricación es una resistencia de la traza eléctrica.

35

[0417] En algunas realizaciones, el atributo bioquímico es un nivel de glucosa.

[0418] En algunas realizaciones, el primer y el segundo subconjunto son de un mismo lote de producción. En algunas realizaciones, la multitud de dispositivos médicos es un lote de producción de los dispositivos médicos.

40

[0419] En muchas realizaciones, se proporciona un sistema de monitorización de analitos que incluye: un dispositivo de control de sensor que incluye: un sensor de analitos in vivo y componentes electrónicos acoplados de forma comunicativa al sensor de analitos in vivo, incluyendo los componentes electrónicos una memoria no transitoria, donde la información de calibración individualizada se almacena en la memoria, y donde la información de calibración individualizada se basa en un parámetro de fabricación medido del sensor de analitos in vivo y es específica del sensor de analitos in vivo.

45

[0420] En algunas realizaciones, la electrónica incluye además circuitos de comunicación inalámbrica y circuitos de procesamiento, y la memoria no transitoria tiene una multitud de instrucciones almacenadas en la misma que, cuando son ejecutadas por los circuitos de procesamiento, hacen que los circuitos de procesamiento: determinen un nivel de analitos a partir de datos sin procesar medidos por el sensor de analitos in vivo y de la información de calibración individualizada; y enviar el nivel de analitos determinado a los circuitos de comunicación inalámbrica para su transmisión.

50

55

60

[0421] En algunas realizaciones, la electrónica incluye además circuitos de comunicación inalámbrica y circuitos de procesamiento, y la memoria no transitoria incluye una multitud de instrucciones almacenadas en la misma que, cuando son ejecutadas por los circuitos de procesamiento, hacen que los circuitos de procesamiento: emitan la información de calibración individualizada a los circuitos de comunicación inalámbrica para su transmisión; y emitir datos de analitos sin procesar recopilados por el sensor de analitos in vivo a los circuitos de comunicación inalámbrica para su transmisión.

[0422] En algunas realizaciones, el dispositivo de control del sensor tiene una vida útil y es utilizable durante la vida útil sin calibración del usuario.

[0423] En algunas realizaciones, el dispositivo de control del sensor tiene una vida útil y es utilizable durante la vida útil sin calibración del usuario y sin calibración del sistema.

[0424] En algunas realizaciones, el sistema incluye además: un dispositivo lector que incluye circuitos de procesamiento, circuitos de comunicación inalámbrica y memoria no transitoria, que incluye una multitud de instrucciones que, cuando son ejecutadas por los circuitos de procesamiento, hacen que los circuitos de procesamiento determinen un nivel de analitos a partir de datos sin procesar medidos por el sensor de analitos in vivo y de la información de calibración individualizada, y a este respecto, los datos de analitos sin procesar y la información de comunicación individualizada se reciben del dispositivo de control de sensor.

[0425] En algunas realizaciones, el parámetro de fabricación medido es un tamaño de una región de detección del sensor de analitos in vivo, y la región de detección incluye un elemento de detección, estando el elemento de detección en un pozo de un sustrato de sensor y/o estando el elemento de detección sobre o adyacente a un área modificada del sustrato de sensor que tiene una característica de movilidad de líquido diferente de un área adyacente del sustrato de sensor.

[0426] En muchas realizaciones, se proporciona un procedimiento de monitorización de analitos donde el procedimiento incluye: procesar datos de analitos no procesados, recopilados con un sensor de analitos, con información de calibración individualizada para determinar un nivel de analitos de un usuario, donde la información de calibración individualizada se basa en un parámetro de fabricación medido del sensor de analitos y es específico del sensor de analitos.

[0427] En algunas realizaciones, el sensor de analitos es un sensor de analitos in vivo que es un componente de un dispositivo de control de sensor que incluye además circuitos de procesamiento, donde los circuitos de procesamiento del dispositivo de control de sensor procesan los datos de analitos no procesados con información de calibración individualizada para determinar el nivel de analitos del usuario.

[0428] En algunas realizaciones, el procedimiento incluye además recopilar datos de analitos no procesados de un usuario con el sensor de analitos in vivo antes de procesar los datos de analitos no procesados.

[0429] En algunas realizaciones, el procedimiento incluye además: comunicar de forma inalámbrica la información de calibración individualizada a un dispositivo lector y comunicar de forma inalámbrica los datos de analitos no procesados recopilados a un dispositivo lector. En ciertas realizaciones, el dispositivo lector incluye circuitos de procesamiento, donde los circuitos de procesamiento del dispositivo lector procesan los datos de analitos no procesados con información de calibración individualizada para determinar el nivel de analitos del usuario.

[0430] En algunas realizaciones, el sensor de analitos in vivo tiene una vida útil, y el procedimiento incluye además el uso del sensor de analitos in vivo para la vida útil sin realizar la calibración del usuario.

[0431] En algunas realizaciones, el sensor de analitos in vivo tiene una vida útil, y el procedimiento incluye además usar el sensor de analitos in vivo para la vida útil sin realizar la calibración del usuario y sin realizar la calibración del sistema.

[0432] En algunas realizaciones, el dispositivo médico es un sensor de analitos. En determinadas realizaciones, el sensor de analitos in vitro es un sensor de analitos in vitro basado en tiras.

[0433] En algunas realizaciones, el parámetro de fabricación medido es un tamaño de una región de detección del sensor de analitos, y la región de detección incluye un elemento de detección, estando el elemento de detección en un pozo de un sustrato de sensor y/o estando el elemento de detección sobre o adyacente a un área modificada del sustrato de sensor que tiene una característica de movilidad de líquido diferente de un área adyacente del sustrato de sensor.

[0434] En muchas realizaciones, se proporciona un kit que incluye: un primer sensor de analitos in vivo de un

primer dispositivo de control de sensor; primera electrónica del primer dispositivo de control de sensor, incluyendo la primera electrónica una primera memoria no transitoria en la que se almacena una primera información de calibración individualizada que se basa en un parámetro de fabricación medido del primer sensor de analitos in vivo y es específico del primer sensor de analitos in vivo; un segundo sensor de analitos in vivo de un segundo dispositivo de control de sensor; y una segunda electrónica del segundo dispositivo de control de sensor, donde la segunda electrónica incluye una segunda memoria no transitoria en la que se almacena una segunda información de calibración individualizada que se basa en un parámetro de fabricación medido del segundo sensor de analitos in vivo y es específico del segundo sensor de analitos in vivo, donde el primer sensor de analitos in vivo, la primera electrónica, el segundo sensor de analitos in vivo y la segunda electrónica están acoplados entre sí mediante un envase común.

10

[0435] En algunas realizaciones, el primer y segundo sensores de analitos in vivo son del mismo lote de fabricación de sensores in vivo.

[0436] En algunas realizaciones, el kit incluye además: un tercer sensor de analitos in vivo de un tercer dispositivo de control de sensor; y una tercera electrónica del tercer dispositivo de control de sensor, incluyendo la tercera electrónica una tercera memoria no transitoria en la que se almacena una tercera información de calibración individualizada que se basa en un parámetro de fabricación medido del tercer sensor de analitos in vivo y es específico del tercer sensor de analitos in vivo, donde el primer sensor de analitos in vivo, la primera electrónica, el segundo sensor de analitos in vivo, la segunda electrónica, el tercer sensor in vivo y la tercera electrónica están acoplados entre sí por un envase común.

20

[0437] En algunas realizaciones, el primer, segundo y tercer sensores de analitos in vivo son del mismo lote de fabricación de sensores in vivo.

[0438] En algunas realizaciones, el parámetro de fabricación medido es un tamaño de una región de detección del primer sensor de analitos in vivo, y la región de detección incluye un elemento de detección, estando el elemento de detección en un pozo de un sustrato de sensor y/o estando el elemento de detección sobre o adyacente a un área modificada del sustrato de sensor que tiene una característica de movilidad de líquido diferente de un área adyacente del sustrato de sensor.

30

[0439] En muchas realizaciones, se proporciona un procedimiento de monitorización de analitos en el que el procedimiento incluye: recoger una muestra de fluido corporal de un cuerpo vivo en una tira in vitro, incluyendo la tira in vitro un sensor de analitos in vitro; insertar la tira in vitro en un medidor; y determinar un nivel de analitos en la muestra de fluido corporal utilizando información de calibración individualizada y una señal recibida del sensor de analitos in vitro, donde la información de calibración individualizada se basa en un parámetro de fabricación medido del sensor de analitos in vitro y es específica del sensor de analitos in vitro.

35

[0440] En algunas realizaciones, el procedimiento incluye además escribir manualmente la información de calibración individualizada en el medidor.

40

[0441] En algunas realizaciones, el procedimiento incluye además introducir automáticamente la información de calibración individualizada en el medidor.

[0442] En algunas realizaciones, el procedimiento incluye además introducir automáticamente la información de calibración individualizada en el medidor mediante el uso de un escáner óptico y al menos uno de los siguientes: un código de barras, un código de matriz de datos, un código bidimensional o un código tridimensional.

45

[0443] En algunas realizaciones, el procedimiento incluye además introducir automáticamente la información de calibración individualizada en el medidor mediante el uso de al menos uno de los siguientes: una etiqueta de RF, una traza codificada resistiva, un calibrador ROM o circuitos Bluetooth.

50

[0444] En algunas realizaciones, el procedimiento incluye además: obtener la información de calibración mediante un segundo dispositivo electrónico; y enviar la información de calibración al medidor a través de una conexión Bluetooth. En ciertas realizaciones, el segundo dispositivo electrónico es un teléfono móvil. En ciertas realizaciones, la información de calibración se obtiene mediante el uso de un escáner óptico o circuitos de comunicación de campo cercano (NFC) del teléfono.

55

[0445] En algunas realizaciones, el parámetro de fabricación medido es un tamaño de una región de detección del sensor de analitos in vitro, y la región de detección incluye un elemento de detección, estando el elemento de detección en un pozo de un sustrato de sensor y/o estando el elemento de detección sobre o adyacente a un área modificada del sustrato de sensor que tiene una característica de movilidad de líquido diferente de un área adyacente del sustrato de sensor.

60

[0446] En muchas realizaciones, se proporciona un procedimiento para la calibración de dispositivos médicos

individualizados, donde el procedimiento incluye determinar, con circuitos de procesamiento, información de calibración individualizada para un dispositivo médico utilizando al menos una representación de un parámetro de fabricación del dispositivo médico.

- 5 **[0447]** En algunas realizaciones, el dispositivo médico es un primer dispositivo médico, y el procedimiento incluye además determinar, con circuitos de procesamiento, la información de calibración individualizada para el primer dispositivo médico utilizando al menos la representación del parámetro de fabricación para el primer dispositivo médico y una representación de una característica de detección de un segundo dispositivo médico.
- 10 **[0448]** En ciertas realizaciones, el procedimiento incluye además determinar, con circuitos de procesamiento, la representación de la característica de detección del segundo dispositivo médico.
[0449] En ciertas realizaciones, el procedimiento incluye además realizar una prueba in vitro en el segundo dispositivo médico y determinar, con circuitos de procesamiento, la representación de la característica de detección del segundo dispositivo médico a partir de datos de prueba in vitro recopilados de la prueba in vitro.
- 15 **[0450]** En ciertas realizaciones, el procedimiento incluye además obtener el parámetro de fabricación a partir del primer dispositivo médico. En ciertas realizaciones, el parámetro de fabricación se obtiene durante o después de una etapa de fabricación para el primer dispositivo médico.
- 20 **[0451]** En ciertas realizaciones, el primer y el segundo dispositivos médicos son sensores in vivo. En ciertas realizaciones, el primer y el segundo dispositivos médicos son sensores in vitro. En ciertas realizaciones, el primer y el segundo dispositivos médicos son tiras reactivas in vitro. En ciertas realizaciones, el primer y el segundo dispositivos médicos están adaptados para detectar un atributo bioquímico.
- 25 **[0452]** En ciertas realizaciones, la representación del parámetro de fabricación es una representación de un parámetro de fabricación individualizado.
- 30 **[0453]** En algunas realizaciones, el parámetro de fabricación es un tamaño de una región de detección del dispositivo médico, y la región de detección incluye un elemento de detección, estando el elemento de detección en un pozo de un sustrato de sensor y/o estando el elemento de detección sobre o adyacente a un área modificada del sustrato de sensor que tiene una característica de movilidad de líquido diferente de un área adyacente del sustrato de sensor.
- 35 **[0454]** En muchas realizaciones, se proporciona un procedimiento de fabricación, incluyendo el procedimiento: modificar un área de una superficie de un sustrato de sensor con radiación electromagnética para crear un área modificada; y aplicar un agente líquido a la superficie del sustrato del sensor, de manera que el agente líquido se detenga en un área objetivo en la superficie, donde el área objetivo está determinada al menos en parte por la ubicación del área modificada. El área modificada puede bordear el área objetivo.
- 40 **[0455]** En algunas realizaciones, el área modificada tiene una forma de anillo. El área objetivo puede estar dentro de un interior de la forma de anillo. En algunas realizaciones, la forma similar a un anillo puede tener un borde interior que define un interior de la forma similar a un anillo, y el área objetivo puede ser el interior de la forma similar a un anillo. La forma de línea anular puede ser una región entre dos círculos concéntricos.
- 45 **[0456]** En algunas realizaciones, el área objetivo es redonda o poligonal. En algunas realizaciones, el área objetivo no es adyacente al área modificada. En algunas realizaciones, el área modificada y el área objetivo son los mismos.
- 50 **[0457]** En algunas realizaciones, el área modificada atrae al agente líquido. En otras realizaciones, el área modificada repele el agente líquido.
[0458] En algunas realizaciones, la radiación electromagnética es radiación láser en el espectro ultravioleta o visible. La radiación láser se puede pulsar para crear el área modificada.
- 55 **[0459]** En algunas realizaciones, el área modificada del sustrato sensor incluye carbono.
- [0460]** En algunas realizaciones, el procedimiento incluye además: enfocar un láser en la superficie del sustrato sensor; y activar el láser para modificar el área de la superficie del sustrato del sensor con radiación láser para crear el área modificada.
- 60 **[0461]** En algunas realizaciones, la radiación electromagnética es radiación láser, y el procedimiento incluye además: introducir un tamaño para el área modificada en un sistema de marcado láser; y enfocar el sistema de marcado láser en el sustrato antes de modificar el área de la superficie del sustrato del sensor con radiación láser. El

área modificada puede ser una primera área modificada, y el procedimiento puede incluir además: mover el sustrato o una porción del sistema de marcado láser; y modificar una segunda área de la superficie del sustrato del sensor con radiación láser para crear una segunda área modificada. En algunas realizaciones, el procedimiento incluye transferir el sustrato a un sistema de dispensación de agente líquido que tiene una boquilla; y aplicar el agente líquido desde la boquilla a la superficie del sustrato del sensor, de tal manera que el agente líquido descansa en el área objetivo en la superficie.

[0462] En algunas realizaciones, el agente líquido es un agente electroquímico.

10 [0463] En algunas realizaciones, el procedimiento incluye además secar el agente líquido para formar un elemento de detección en el área objetivo.

[0464] En algunas realizaciones, el área modificada es al menos una de: un fondo de un pozo en el sustrato, una pared lateral de un pozo en el sustrato o un área que rodea un pozo en el sustrato.

15 [0465] En muchas realizaciones, se proporciona un procedimiento de fabricación, incluyendo el procedimiento: crear un pozo en un sustrato de sensor; y aplicar un agente líquido en el pozo en el sustrato del sensor, de modo que el agente líquido descansa en el pozo.

20 [0466] En algunas realizaciones, el pozo incluye un fondo y una pared lateral. El agente líquido se puede aplicar al fondo del pozo.

[0467] En algunas realizaciones, el agente líquido es un agente electroquímico. El procedimiento puede incluir además secar el agente líquido para formar un elemento de detección en el pozo. En algunas realizaciones, el pozo incluye un fondo y una pared lateral, y el elemento de detección cubre la mayor parte del fondo. En algunas realizaciones, el pozo incluye un fondo y una pared lateral, y el elemento de detección cubre todo el fondo.

[0468] En algunas realizaciones, el pozo incluye una superficie inferior que es redonda, circular o poligonal.

30 [0469] En algunas realizaciones, el procedimiento incluye además: alinear una punta de una herramienta con una característica de alineación en una superficie del sustrato de sensor; y forzar la punta de la herramienta en el sustrato para crear el pozo en el sustrato. En algunas realizaciones, el pozo es un primer pozo, y el procedimiento incluye además: mover el sustrato o la punta de la herramienta; y forzar la punta de la herramienta en el sustrato para crear un segundo pozo en el sustrato. En algunas realizaciones, el procedimiento incluye además: transferir el sustrato a un sistema de dispensación de agente líquido que tiene una boquilla, donde aplicar el agente líquido en el pozo en el sustrato de sensor de tal manera que el agente líquido se detenga en el pozo incluye dispensar una gota del agente líquido de la boquilla en el pozo.

40 [0470] En algunas realizaciones, una superficie inferior del pozo se ha modificado con radiación electromagnética y tiene una característica de movilidad de líquido que es diferente de una superficie adyacente del sustrato.

[0471] En algunas realizaciones, una superficie de pared lateral del pozo se ha modificado con radiación electromagnética y tiene una característica de movilidad de líquido que es diferente de una superficie adyacente del sustrato.

50 [0472] En algunas realizaciones, una superficie del sustrato que rodea el pozo se ha modificado con radiación electromagnética y tiene una característica de movilidad de líquido que es diferente de una superficie adyacente del sustrato.

[0473] En muchas realizaciones, se proporciona un sistema de monitorización de analitos, incluyendo el sistema de monitorización de analitos: un sensor de analitos in vivo que incluye un sustrato y al menos un elemento de detección en el sustrato, incluyendo al menos un elemento de detección que incluye un agente electroquímico, donde el elemento de detección está en, adyacente a, o cerca de un área modificada en una superficie del sustrato, teniendo el área modificada una característica de movilidad de líquido que es diferente de un área de la superficie del sustrato adyacente al área modificada.

60 [0474] En algunas realizaciones, el área modificada tiene una forma de anillo. El elemento de detección puede estar dentro de un interior de la forma similar a un anillo. La forma similar a un anillo puede tener un borde interior que define un interior de la forma similar a un anillo, y el elemento de detección cubre el interior de la forma similar a un anillo. La forma de línea anular puede ser una región entre dos círculos concéntricos.

[0475] En algunas realizaciones, el área modificada es redonda, tal como circular o elíptica.

[0476] En algunas realizaciones, el elemento de detección está en el área modificada.

[0477] En algunas realizaciones, el elemento de detección es adyacente al área modificada.

5 **[0478]** En algunas realizaciones, la característica de movilidad del líquido es tal que el agente electroquímico en forma líquida es relativamente más atraído por el área modificada que el área de la superficie del sustrato adyacente al área modificada.

10 **[0479]** En algunas realizaciones, la característica de movilidad del líquido es tal que el agente electroquímico en forma líquida se siente relativamente más atraído por el área de la superficie del sustrato adyacente al área modificada que por el área modificada.

[0480] En algunas realizaciones, el área modificada es al menos uno de un fondo de un pozo en el sustrato, una pared lateral de un pozo en el sustrato o un área que rodea un pozo en el sustrato.

15 **[0481]** En algunas realizaciones, el sistema incluye además: componentes electrónicos acoplados comunicativamente con el sensor de analitos in vivo, incluyendo los componentes electrónicos una memoria no transitoria, donde la información de calibración individualizada se almacena en la memoria, donde la información de calibración individualizada se basa en un parámetro de fabricación medido del sensor de analitos in vivo y es específica
20 del sensor de analitos in vivo.

[0482] En algunas realizaciones, el parámetro de fabricación medido es representativo, al menos en parte, de un tamaño del elemento de detección.

25 **[0483]** En algunas realizaciones, el sensor de analitos in vivo incluye una membrana, y el parámetro de fabricación medido es representativo, al menos en parte, de un tamaño de la membrana.

[0484] En muchas realizaciones, se proporciona un sistema de monitorización de analitos, incluyendo el sistema: un sensor de analitos in vivo que tiene un sustrato y al menos un elemento de detección en el sustrato,
30 incluyendo al menos un elemento de detección un agente electroquímico, donde el elemento de detección está en un pozo en una superficie del sustrato.

[0485] En algunas realizaciones, el pozo incluye una superficie inferior. El elemento de detección puede cubrir solo una porción de la superficie inferior del pozo, o el elemento de detección puede cubrir toda la superficie inferior
35 del pozo.

[0486] En algunas realizaciones, el elemento de detección tiene una altura que es menor que la profundidad del pozo. En algunas realizaciones, el elemento de detección tiene una altura que es igual a una profundidad del pozo. En algunas realizaciones, el elemento de detección tiene una altura que es mayor que una profundidad del pozo.

40 **[0487]** En algunas realizaciones, el pozo incluye una superficie inferior que es redonda o poligonal.

[0488] En algunas realizaciones, una superficie inferior del pozo tiene una característica de movilidad de líquido que es diferente de una superficie adyacente del sustrato.

45 **[0489]** En algunas realizaciones, el pozo incluye una superficie inferior y una superficie de pared lateral. En algunas realizaciones, la superficie inferior del pozo tiene una característica de movilidad de líquido que es diferente de una superficie adyacente del sustrato. En algunas realizaciones, la superficie de pared lateral del pozo tiene una característica de movilidad de líquido que es diferente de una superficie adyacente del sustrato. En algunas
50 realizaciones, una superficie del sustrato que rodea el pozo tiene una característica de movilidad de líquido que es diferente de una superficie adyacente del sustrato.

[0490] En algunas realizaciones, el sistema incluye además componentes electrónicos acoplados comunicativamente con el sensor de analitos in vivo, incluyendo los componentes electrónicos una memoria no transitoria, donde la información de calibración individualizada se almacena en la memoria, donde la información de calibración individualizada se basa en un parámetro de fabricación medido del sensor de analitos in vivo y es específica
55 del sensor de analitos in vivo. En algunas realizaciones, el parámetro de fabricación medido es representativo, al menos en parte, de un tamaño del elemento de detección. En algunas realizaciones, el sensor de analitos in vivo incluye una membrana, y el parámetro de fabricación medido es representativo, al menos en parte, de un tamaño de la membrana.
60

Apéndice: Ejemplos de modelos

[0491] La siguiente es una descripción general de diversos modelos que se pueden utilizar con las realizaciones

de calibración descritas en esta invención. Los expertos en la materia reconocerán las muchas formas diferentes en que estos y otros modelos se pueden implementar a la luz de la descripción presentada en este apéndice y en otras partes a lo largo de esta descripción.

- 5 **[0492]** Los modelos de bosque aleatorio son un procedimiento de aprendizaje conjunto que puede construir una multitud de árboles de decisión como muestras de los datos completos y generar la clase, que es la predicción media de los árboles individuales. Cada árbol se puede crear dividiendo el espacio en regiones más pequeñas, en las que las interacciones son más manejables, que luego se pueden dividir de nuevo, por ejemplo, partición recursiva. El siguiente es un ejemplo de un algoritmo general de bosque aleatorio:

10

1) Comience con el nodo único. Calcule para cada hoja de partición c , $S = \sum_{i \in c} (y_i - m_c)^2$ donde

$$m_c = \frac{1}{n_c} \sum_{i \in c} y_i$$

- 15 2) Busque en todas las divisiones binarias de todas las variables para ver cuál reducirá S tanto como sea posible. Si la mayor disminución es menor que un umbral S o el nodo contiene menos de q puntos, deténgase. De lo contrario, cree los dos nuevos nodos
3) En cada nuevo nodo, vuelva al paso 1.

- 20 **[0493]** Las regresiones no lineales son una forma de análisis de regresión modelada por una función que es una combinación no lineal de los parámetros del modelo y depende de una o más variables independientes. $Y = f(X, \beta)$, donde X es un vector de p predictores y β es un vector de k parámetros. El siguiente es un ejemplo de una regresión no lineal general:

$$y_i = \frac{\beta_0 + \beta_1 x_1}{1 + \beta_2 e^{\beta_3 x_3}}$$

25

- [0494]** Los modelos de regresión bayesiana son otro ejemplo. En la estadística bayesiana, la distribución posterior es la probabilidad condicional de una incógnita tratada como una variable aleatoria - $p(\beta|X)$. Es proporcional a la función de probabilidad, que es la probabilidad de la evidencia dados los parámetros. $p(X|\beta)$ multiplicado por una
30 creencia previa de que la función de distribución de probabilidad es $p(\beta)$. Un ejemplo de una regresión lineal bayesiana es el siguiente:

$$E[y|\beta] = A\theta$$

- 35 Donde β es un vector de p parámetros, A es una matriz conocida de $n \times p$ y C es la matriz de dispersión de varianza-covarianza. Entonces, donde N es la distribución normal

$$y \sim N(A\beta, C)$$

- 40 Donde se conocen A y C :

$$\beta \sim N(\mu, C2)$$

Donde μ y C también son conocidos.

45

- [0495]** En todas las realizaciones descritas en el presente documento, los dispositivos electrónicos capaces de procesar datos o información pueden incluir circuitos de procesamiento acoplados comunicativamente con la memoria no transitoria, donde la memoria no transitoria puede almacenar uno o más programas informáticos o instrucciones de software que, cuando son ejecutados por los circuitos de procesamiento, hacen que los circuitos de procesamiento
50 tomen medidas. Para cada realización de un procedimiento descrito en esta invención, los sistemas y dispositivos capaces de realizar esos procedimientos, o partes de los mismos, con circuitos de procesamiento y memoria no transitoria que tienen una o más instrucciones almacenadas en ellos que, cuando son ejecutados por los circuitos de procesamiento, hacen que esos circuitos de procesamiento ejecuten una o más etapas del procedimiento (o causan la ejecución de una o más etapas del procedimiento, tales como transmisión o visualización de información), están
55 dentro del alcance de la presente descripción.

- [0496]** Las instrucciones de software o programa informático para llevar a cabo operaciones según la materia objeto descrita pueden escribirse en cualquier combinación de uno o más lenguajes de programación, incluyendo un

lenguaje de programación orientado a objetos tal como Java, JavaScript, Smalltalk, C++, C#, Transact-SQL, XML, PHP o similares y lenguajes de programación de procedimiento convencionales, tales como el lenguaje de programación "C" o lenguajes de programación similares. Las instrucciones del programa se pueden ejecutar completamente en el dispositivo informático, parcialmente en el dispositivo informático, como un paquete de software independiente, parcialmente en un dispositivo informático local y parcialmente en un dispositivo informático remoto o completamente en un dispositivo o servidor informático remoto. En el último escenario, el dispositivo informático remoto puede conectarse al dispositivo informático local a través de cualquier tipo de red, incluida una red de área local (LAN) o una red de área amplia (WAN), o la conexión se puede realizar a un ordenador externo (por ejemplo, a través de Internet utilizando un proveedor de servicios de Internet).

10

[0497] En la medida en que las realizaciones descritas en esta invención incluyan o funcionen en asociación con una memoria, un almacenamiento y/o medios legibles por ordenador, entonces esa memoria, almacenamiento y/o medios legibles por ordenador no son transitorios. Por consiguiente, en la medida en que la memoria, el almacenamiento y/o los medios legibles por ordenador estén cubiertos por una o más reivindicaciones, entonces esa memoria, almacenamiento y/o medios legibles por ordenador son solo no transitorios.

15

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento, que comprende:
 - 5 fabricar al menos parcialmente (2012) una pluralidad de sensores de analitos (101, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 1101), donde la pluralidad comprende un primer subconjunto y un segundo subconjunto, donde cada uno de los sensores de analitos en la pluralidad está adaptado para detectar un nivel de un analito in vivo, y donde los sensores de analitos en el primer subconjunto son diferentes de los sensores de analitos en el segundo subconjunto;
 - 10 medir (2014, 2752) un primer parámetro de fabricación individualizado de cada sensor de analitos en la pluralidad; medir (2014, 2752) un segundo parámetro de fabricación individualizado de cada sensor de analitos en la pluralidad; determinar (2016, 2753), con circuitos de procesamiento, una sensibilidad in vitro al analito del primer subconjunto a partir de los datos obtenidos mediante pruebas in vitro del primer subconjunto; y
 - 15 determinar (2019, 2755), con circuitos de procesamiento, información de calibración individualizada para cada sensor de analitos en el segundo subconjunto, que comprende realizar (a)-(c) independientemente para cada sensor de analitos en el segundo subconjunto,
 - (a) determinar (2702, 2756) una sensibilidad in vitro de un sensor de analitos respectivo en el segundo subconjunto modelando una correlación entre una representación del primer parámetro de fabricación individualizado para el sensor de analitos respectivo, una representación del segundo parámetro de fabricación individualizado para el sensor de analitos respectivo y una representación de la sensibilidad in vitro del primer subconjunto utilizando un modelo de regresión de múltiples variables;
 - (b) determinar (2764) una sensibilidad in vivo del sensor de analitos respectivo usando una representación de la sensibilidad in vitro del sensor de analitos respectivo; y
 - 25 (c) determinar (2765) información de calibración individualizada para el sensor de analitos respectivo que corresponde a la sensibilidad in vivo del sensor de analitos respectivo.
2. El procedimiento según la reivindicación 1, donde cada uno de los sensores de analitos (101, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 1101) en la pluralidad comprende una región de detección (508, 702A, 802A, 908, 2203, 2303, 2403, 2503) y el primer parámetro de fabricación individualizado es un tamaño de la región de detección.
3. El procedimiento según la reivindicación 2, donde la representación del primer parámetro de fabricación individualizado para un sensor de analitos respectivo (101, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 1101) en el segundo subconjunto es una desviación del tamaño de la región de detección (508, 702A, 802A, 908, 2203, 2303, 2403, 2503) del sensor de analitos respectivo de una tendencia central de un tamaño de la región de detección para la pluralidad de sensores de analitos.
4. El procedimiento según la reivindicación 3, donde el tamaño de la región de detección (508, 702A, 802A, 908, 2203, 2303, 2403, 2503) es representativo de al menos uno de los siguientes: un ancho de la región de detección, una longitud de la región de detección, un grosor de la región de detección, una longitud periférica de la región de detección, un área de la región de detección o un volumen de la región de detección, opcionalmente donde la región de detección comprende un elemento de detección (2103, 3209), donde el elemento de detección está en un pozo (3704) de un sustrato de sensor (3702) y/o el elemento de detección está en o adyacente a un área modificada del sustrato de sensor que tiene una característica de movilidad de líquido diferente de un área adyacente del sustrato de sensor.
5. El procedimiento según la reivindicación 1, donde cada uno de los sensores de analitos (101, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 1101) en la pluralidad comprende una membrana (706, 707, 806, 807, 909) para la región de detección (508, 702A, 802A, 908, 2203, 2303, 2403, 2503) y donde el primer parámetro de fabricación individualizado es un tamaño de la membrana.
6. El procedimiento según la reivindicación 5, donde el tamaño de la membrana (706, 707, 806, 807, 909) es representativo de al menos uno de los siguientes: un ancho de la membrana, una longitud de la membrana, un grosor de la membrana, una longitud periférica de la membrana, un área de la membrana o un volumen de la membrana.
7. El procedimiento según la reivindicación 5, donde la representación del primer parámetro de fabricación individualizado para un sensor de analitos respectivo (101, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 1101) en el segundo subconjunto es una desviación del tamaño de la membrana (706, 707, 806, 807, 909) del sensor de analitos respectivo de una tendencia central de un tamaño de la membrana para la pluralidad de sensores de analitos.
8. El procedimiento según la reivindicación 1, donde cada uno de los sensores de analitos (101, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 1101) en la pluralidad comprende una región de detección (508, 702A, 802A, 908, 2203, 2303, 2403, 2503) y una membrana (706, 707, 806, 807, 909) para la región de detección, donde medir los parámetros

de fabricación individualizados de cada sensor de analitos en la pluralidad comprende medir un tamaño de la región de detección y un tamaño de la membrana de cada sensor de analitos, opcionalmente donde la información de calibración individualizada para cada sensor de analitos en el segundo subconjunto se determina usando: una representación del tamaño de la región de detección de un sensor de analitos respectivo en el segundo subconjunto; una representación del tamaño de la membrana del sensor de analitos respectivo en el segundo subconjunto; y una representación de la sensibilidad in vitro del primer subconjunto.

9. El procedimiento según la reivindicación 1, donde cada sensor de analitos (101, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 1101) de la pluralidad comprende una región de detección (508, 702A, 802A, 908, 2203, 2303, 2403, 2503) y una membrana (706, 707, 806, 807, 909) para la región de detección, donde medir los parámetros de fabricación individualizados de cada sensor de analitos en la pluralidad comprende medir un tamaño de la región de detección y un tamaño de la membrana de cada sensor de analitos en la pluralidad, y donde determinar la sensibilidad in vitro del sensor de analitos respectivo en el segundo subconjunto comprende introducir una representación del tamaño de la región de detección, una representación del tamaño de la membrana y una representación de la sensibilidad in vitro en el modelo.

10. El procedimiento según la reivindicación 1, donde la sensibilidad in vivo del sensor de analitos respectivo (101, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 1101) se determina aplicando una representación de la sensibilidad in vitro del sensor de analitos respectivo a una función de transferencia.

11. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que cada sensor de analitos (101, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 1101) en el segundo subconjunto está asociado con un conjunto electrónico de sensor diferente (102, 1110) de una pluralidad de conjuntos electrónicos de sensor, comprendiendo cada conjunto electrónico de sensor de la pluralidad de conjuntos electrónicos de sensor una memoria no transitoria, donde la memoria no transitoria de cada conjunto electrónico de sensor tiene la información de calibración individualizada para el sensor de analitos asociado almacenada en la misma.

12. El procedimiento según la reivindicación 11, en donde cada ensamblaje electrónico de sensor (102, 1110) en la pluralidad de conjuntos electrónicos de sensor comprende circuitos de procesamiento (204) acoplados comunicativamente con la memoria no transitoria, en donde cada memoria no transitoria comprende instrucciones que, cuando son ejecutadas por los circuitos de procesamiento acoplados comunicativamente a los mismos, hacen que los circuitos de procesamiento realicen al menos uno de los siguientes: determinar un nivel de analitos a partir de los datos de analitos sin procesar medidos por el sensor de analito asociado (101, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 1101) y de la información de calibración individualizada para ese sensor de analitos asociado; o causar la transmisión de la información de calibración individualizada para el sensor de analitos asociado a un dispositivo lector conectado de forma inalámbrica (104, 106, 1120).

13. El procedimiento según la reivindicación 1, donde la determinación de la información de calibración individualizada para el sensor de analitos respectivo (101, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 1101) comprende identificar, a partir de una pluralidad de códigos de calibración predeterminados, un código de calibración que representa más estrechamente la sensibilidad in vivo del sensor de analitos respectivo.

14. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 o 13, donde cada sensor de analitos (101, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 1101) en el segundo subconjunto está asociado con un conjunto electrónico de sensor diferente (102, 1110) de una pluralidad de conjuntos electrónicos de sensor, donde cada conjunto electrónico de sensor de la pluralidad de conjuntos electrónicos de sensor comprende una memoria no transitoria, y donde el procedimiento comprende además almacenar la información de calibración individualizada para el sensor de analitos asociado en la memoria no transitoria del conjunto electrónico de sensor.

15. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende además proporcionar el parámetro de información de calibración individualizado para el sensor de analitos respectivo (101, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 1101) en un envase del sensor de analitos respectivo.

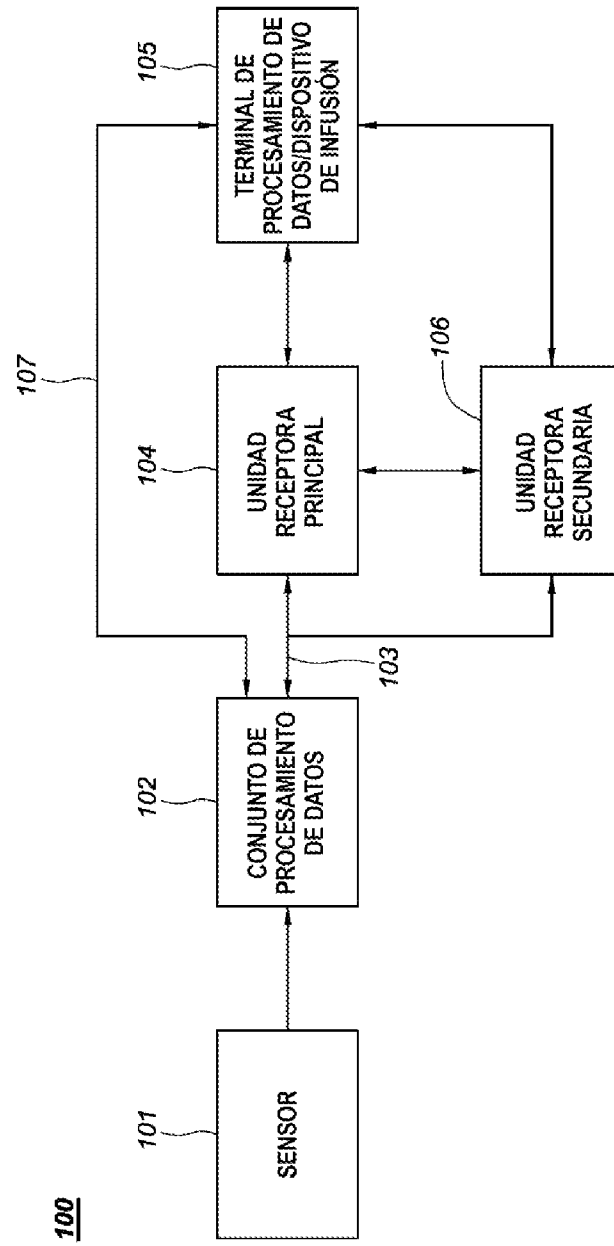


FIG. 1

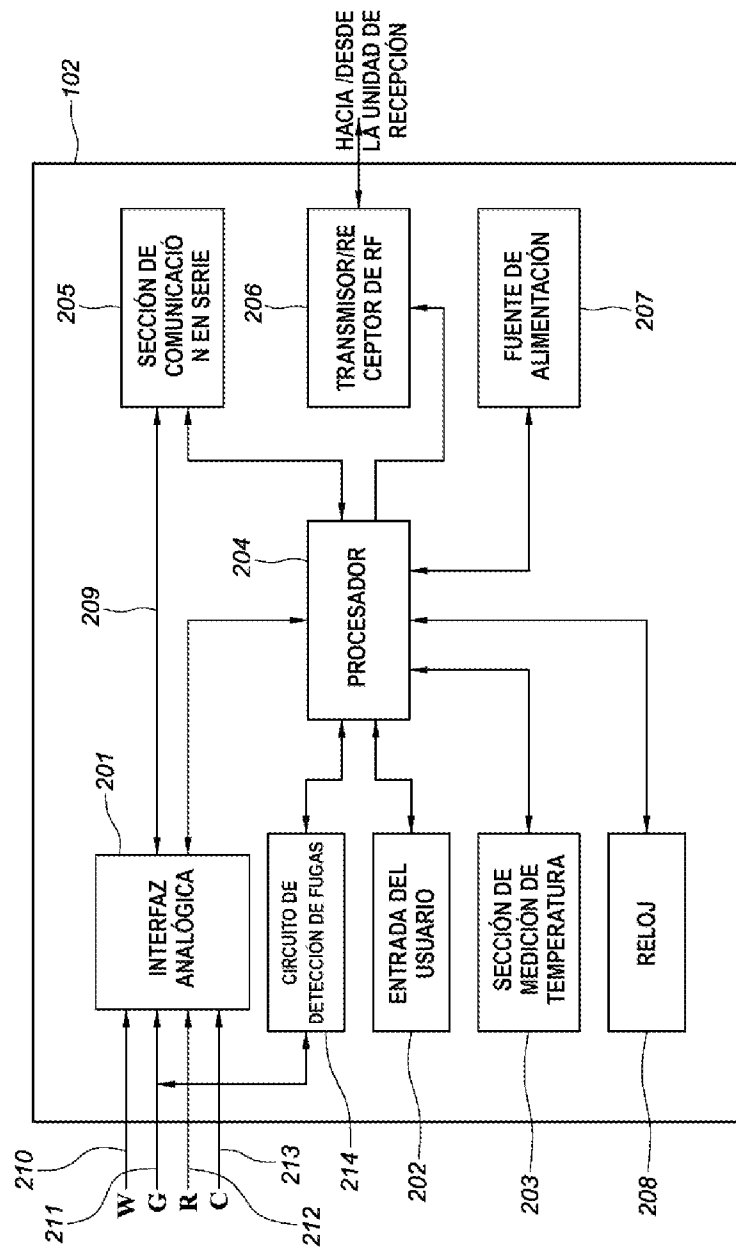


FIG. 2

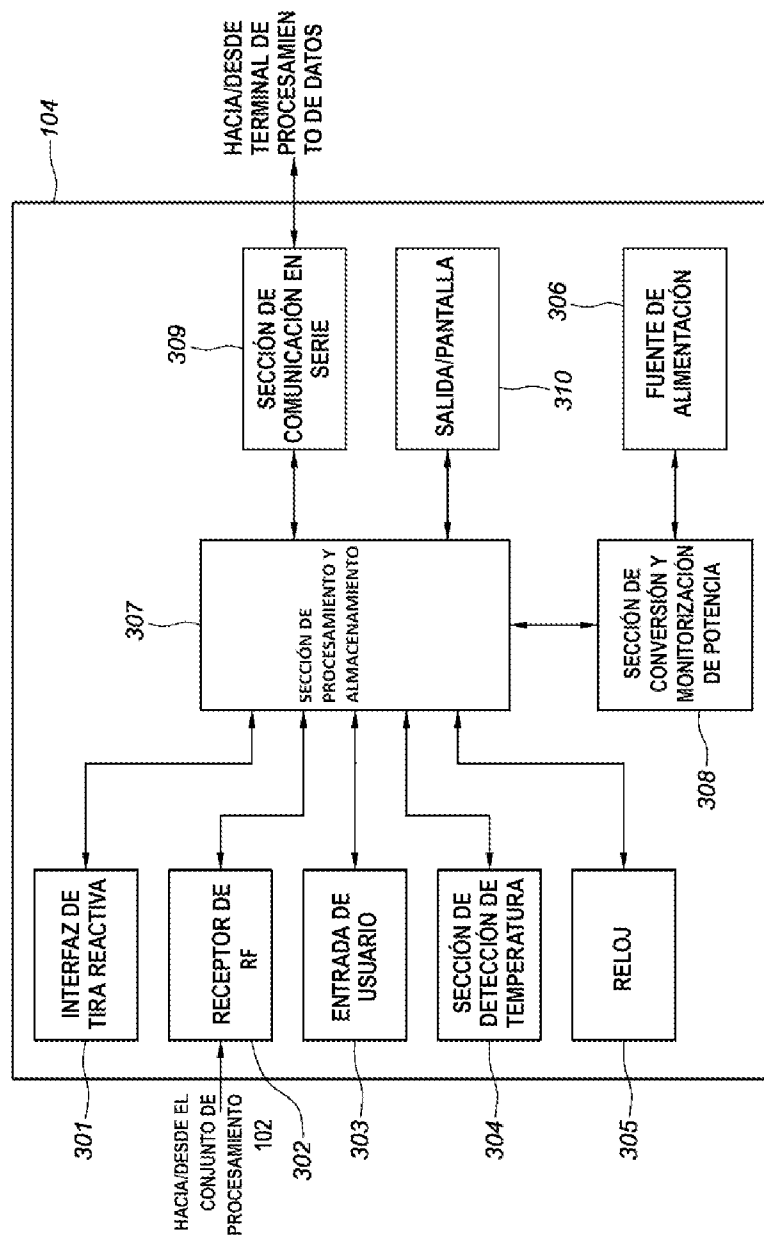
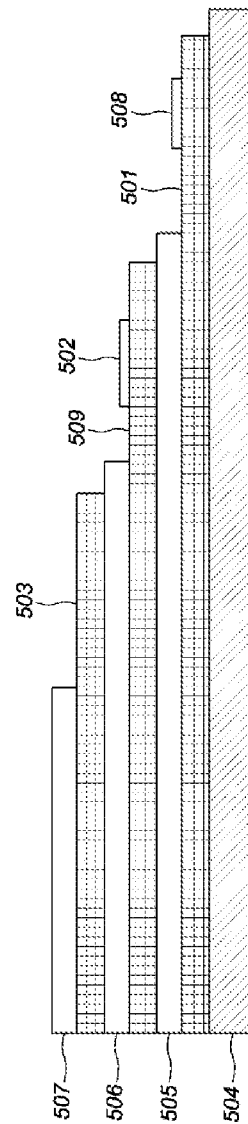
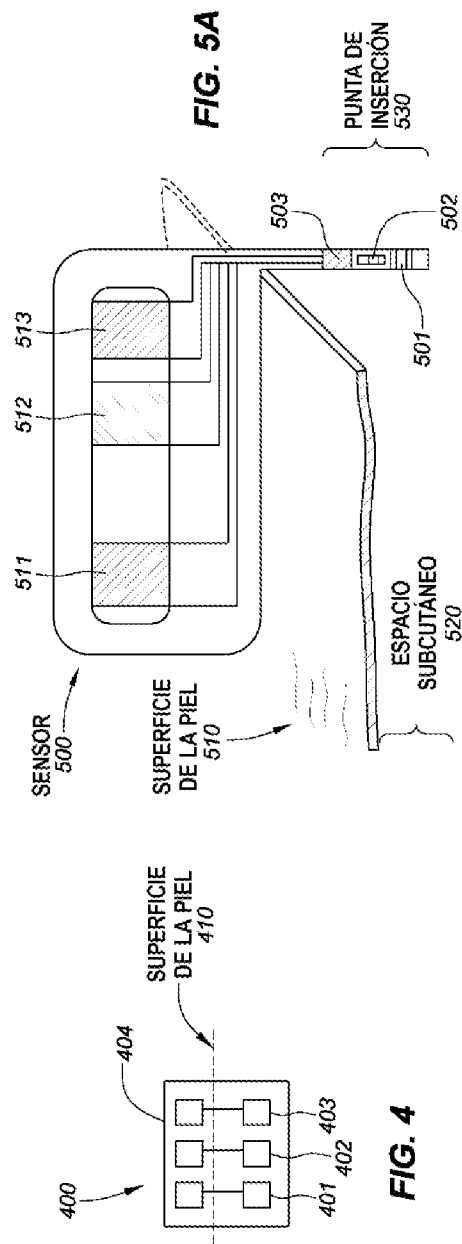


FIG. 3



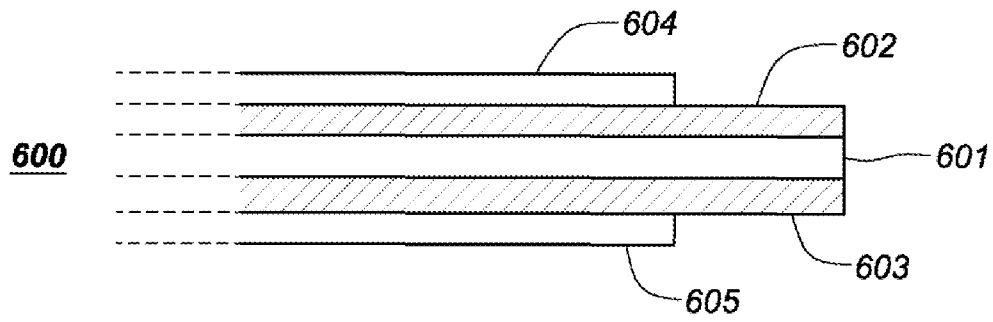


FIG. 6

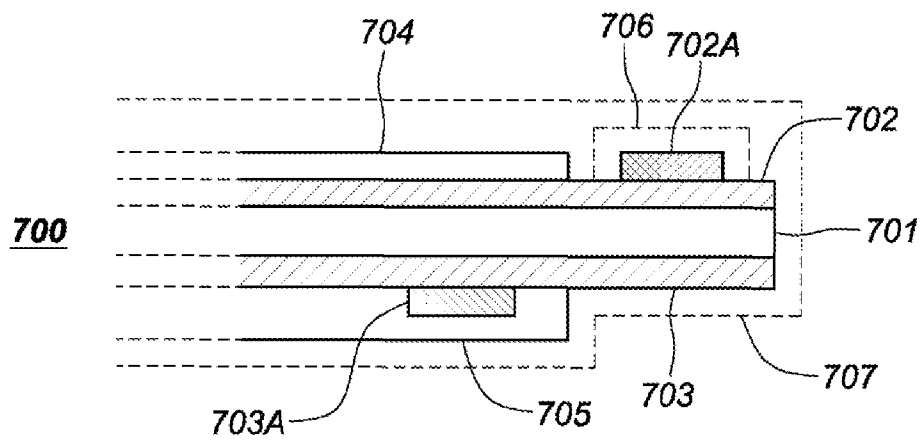


FIG. 7

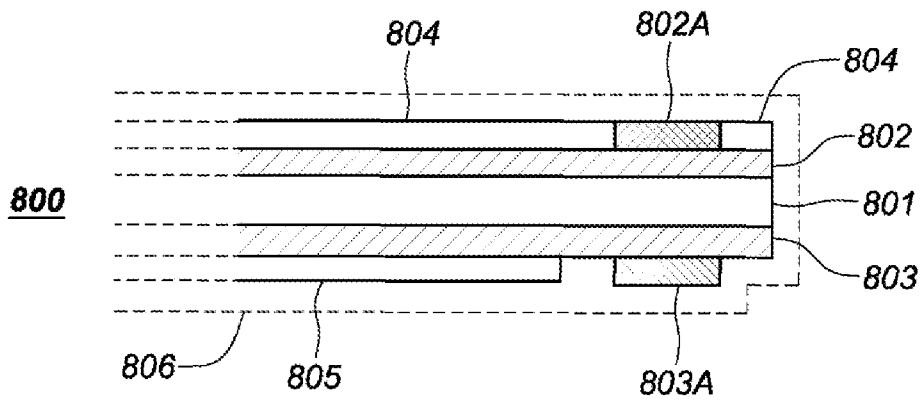


FIG. 8

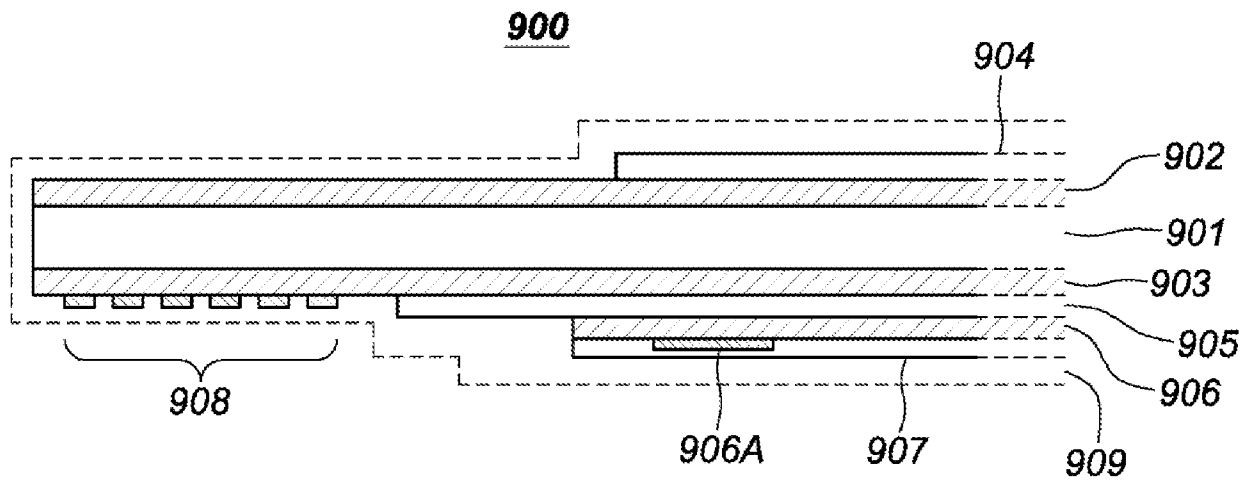


FIG. 9

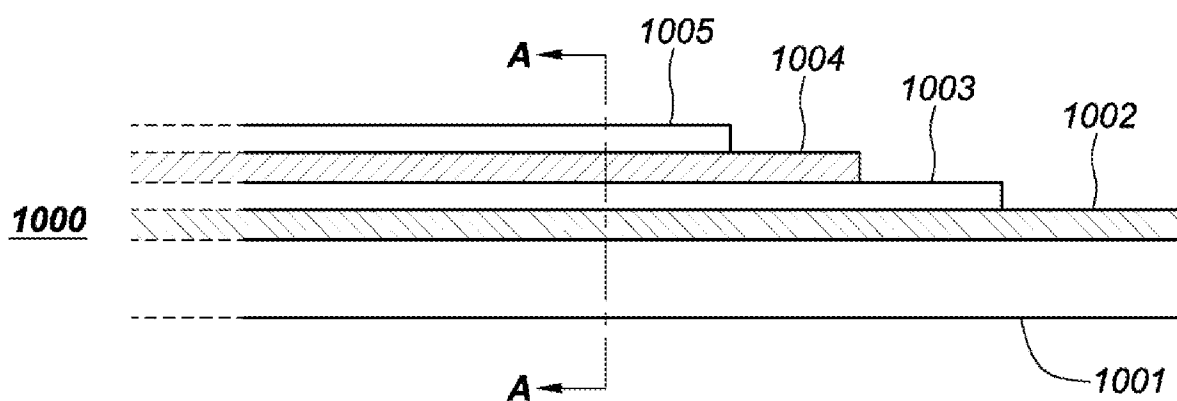


FIG. 10A

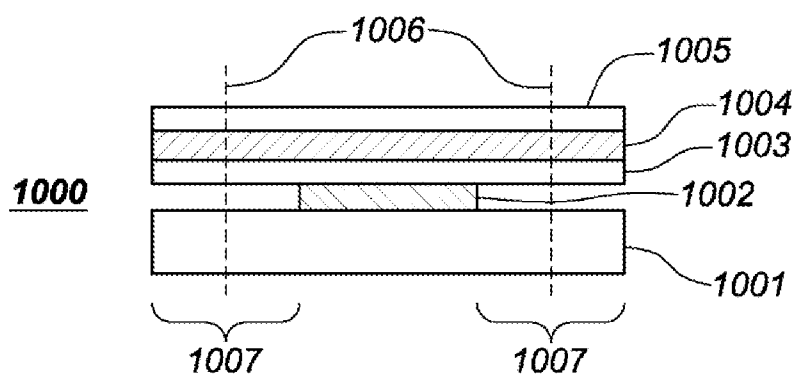


FIG. 10B

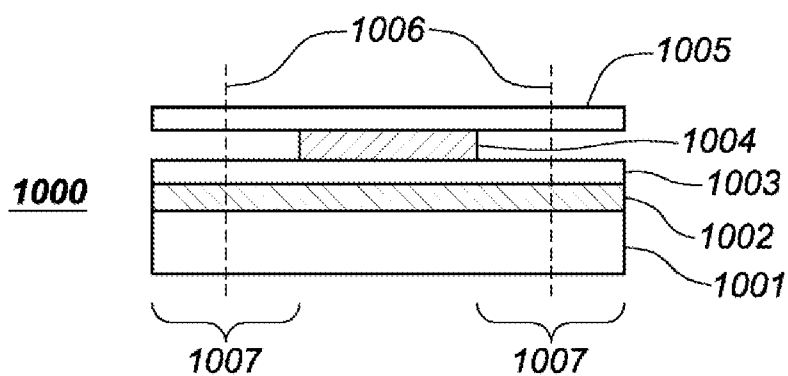
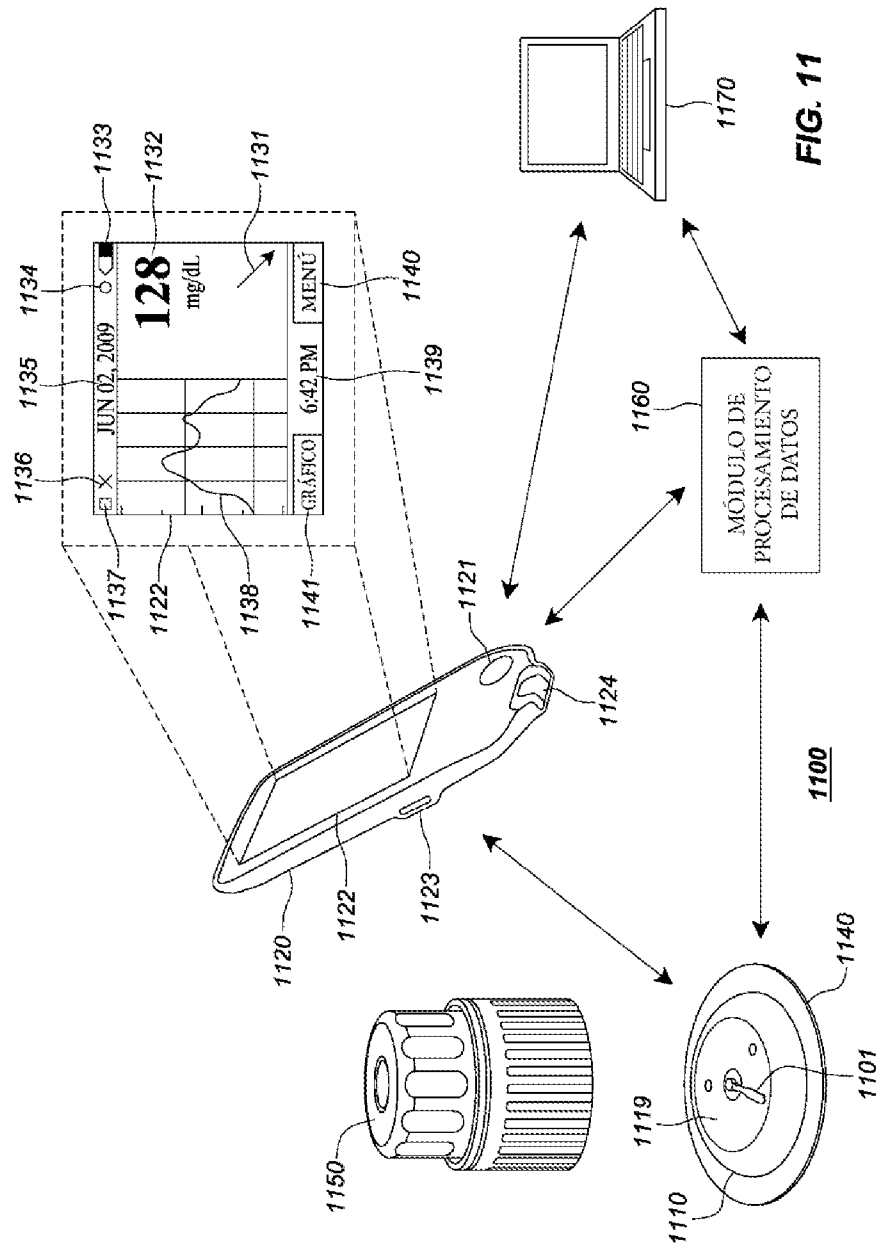


FIG. 10C



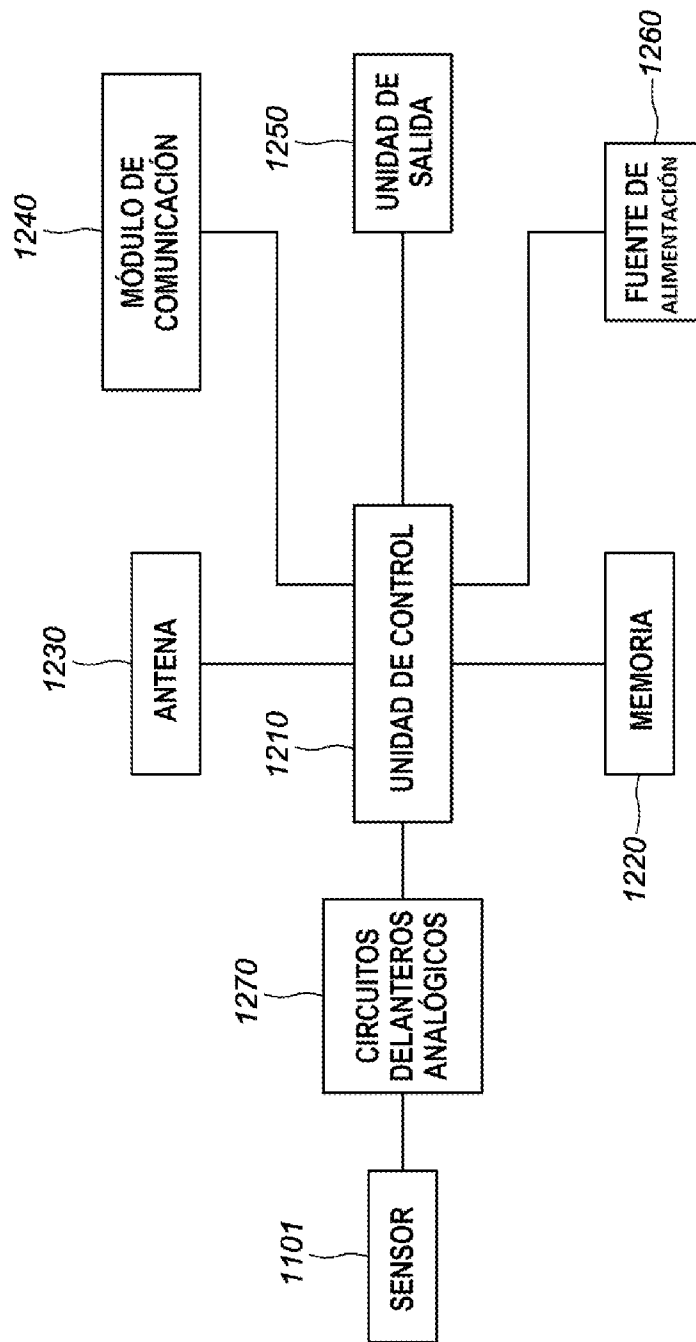


FIG. 12

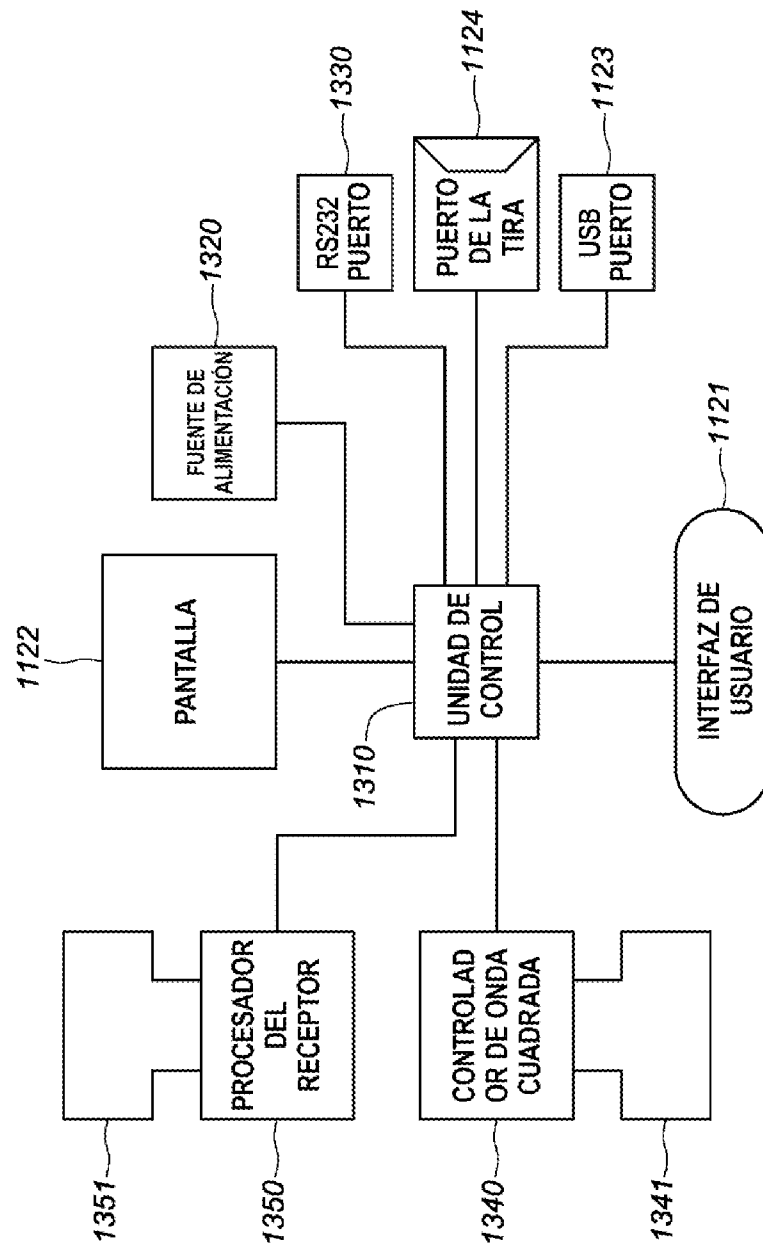


FIG. 13

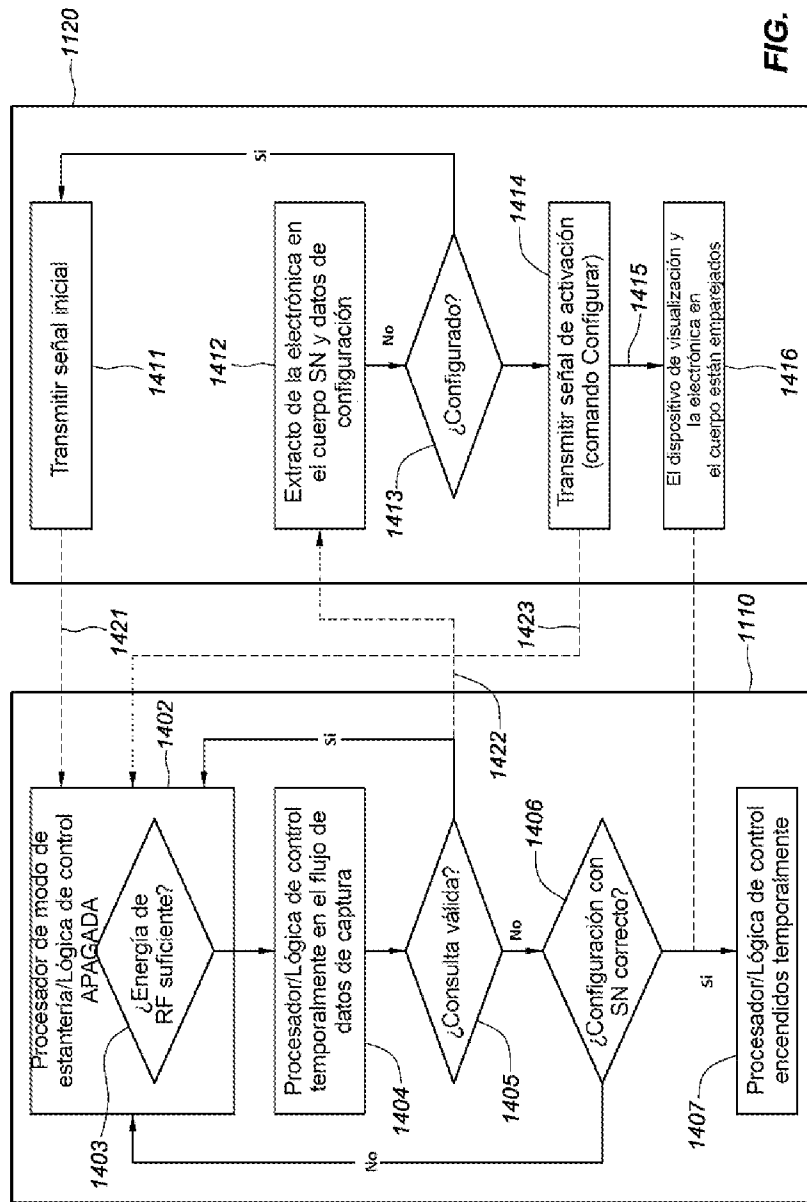


FIG. 14

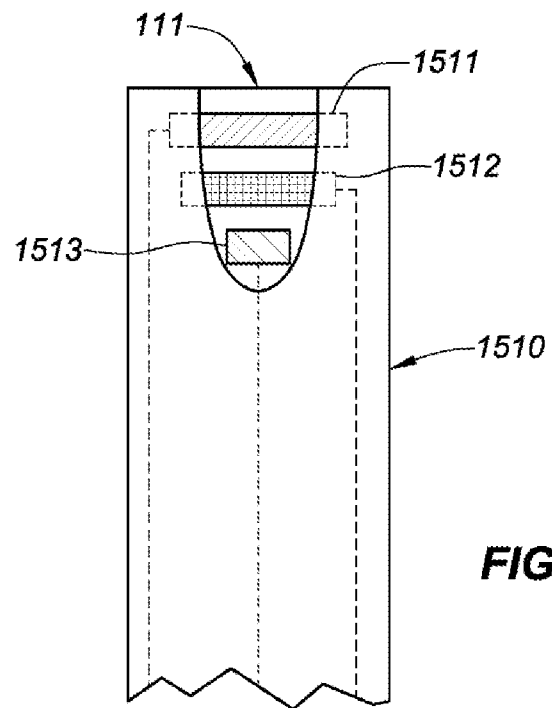


FIG. 15A

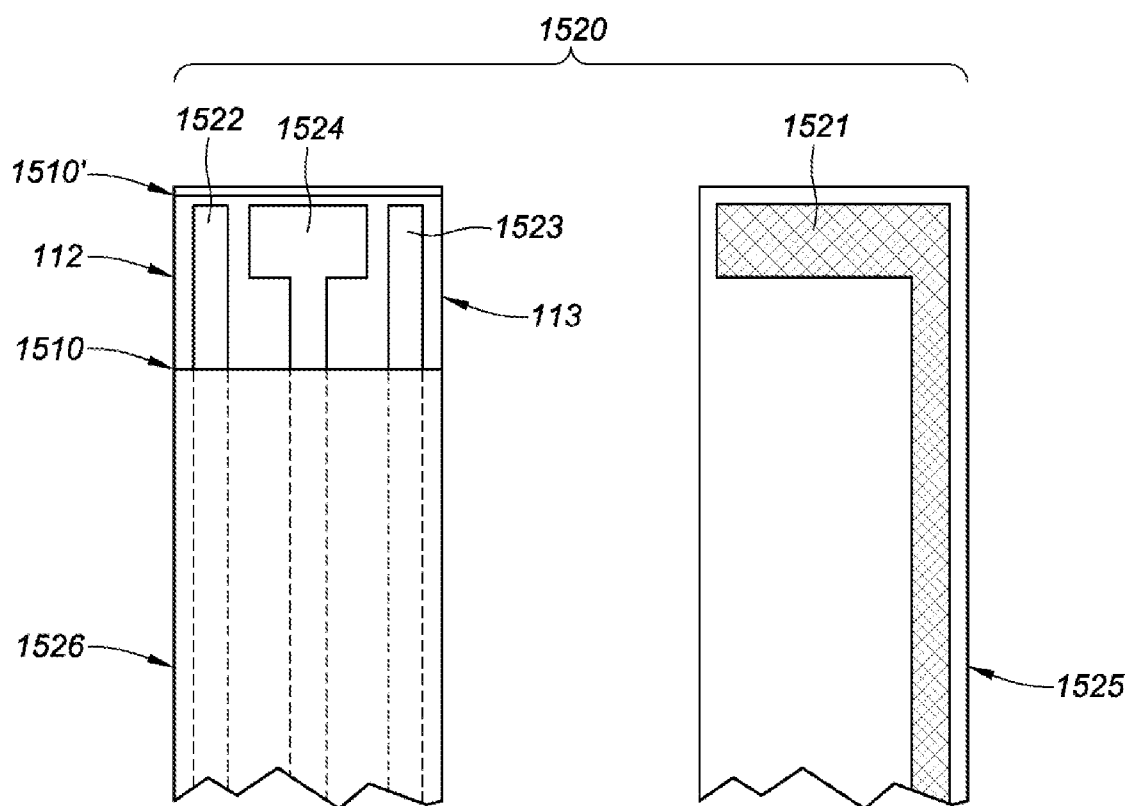


FIG. 15B

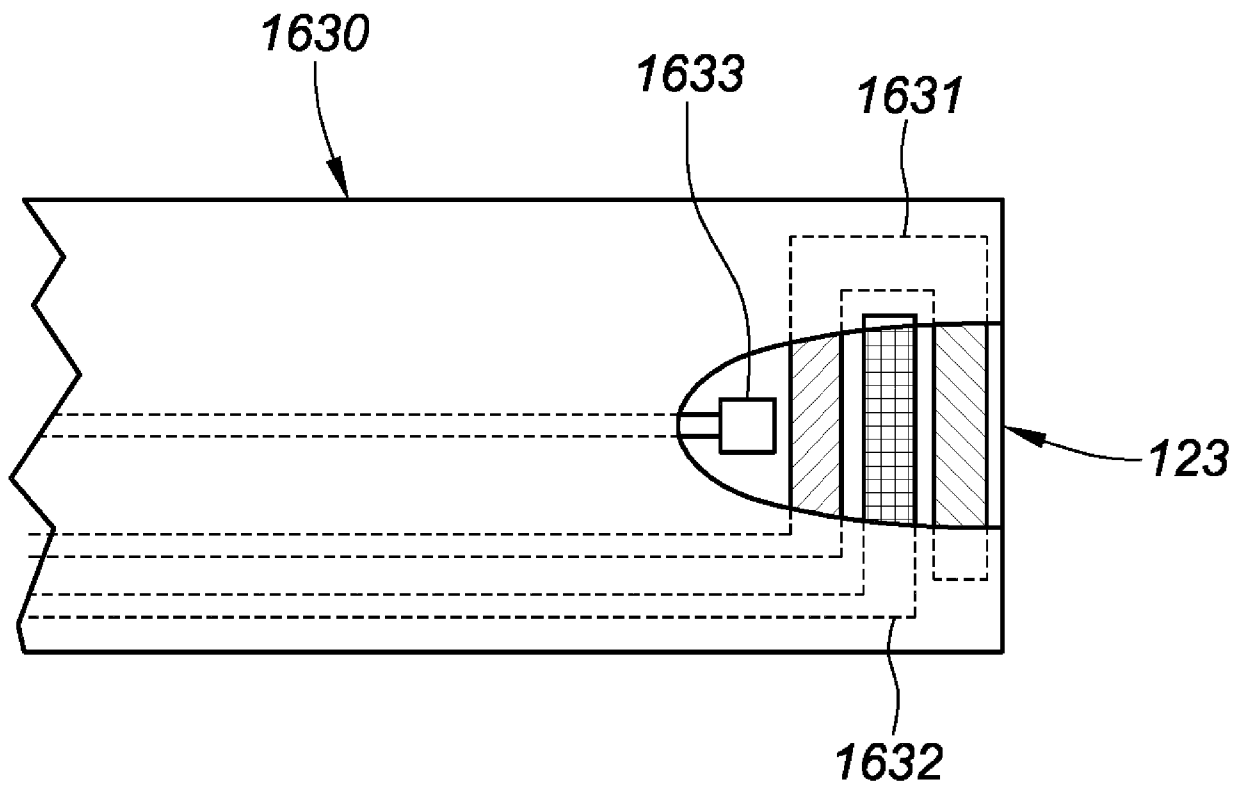


FIG. 16

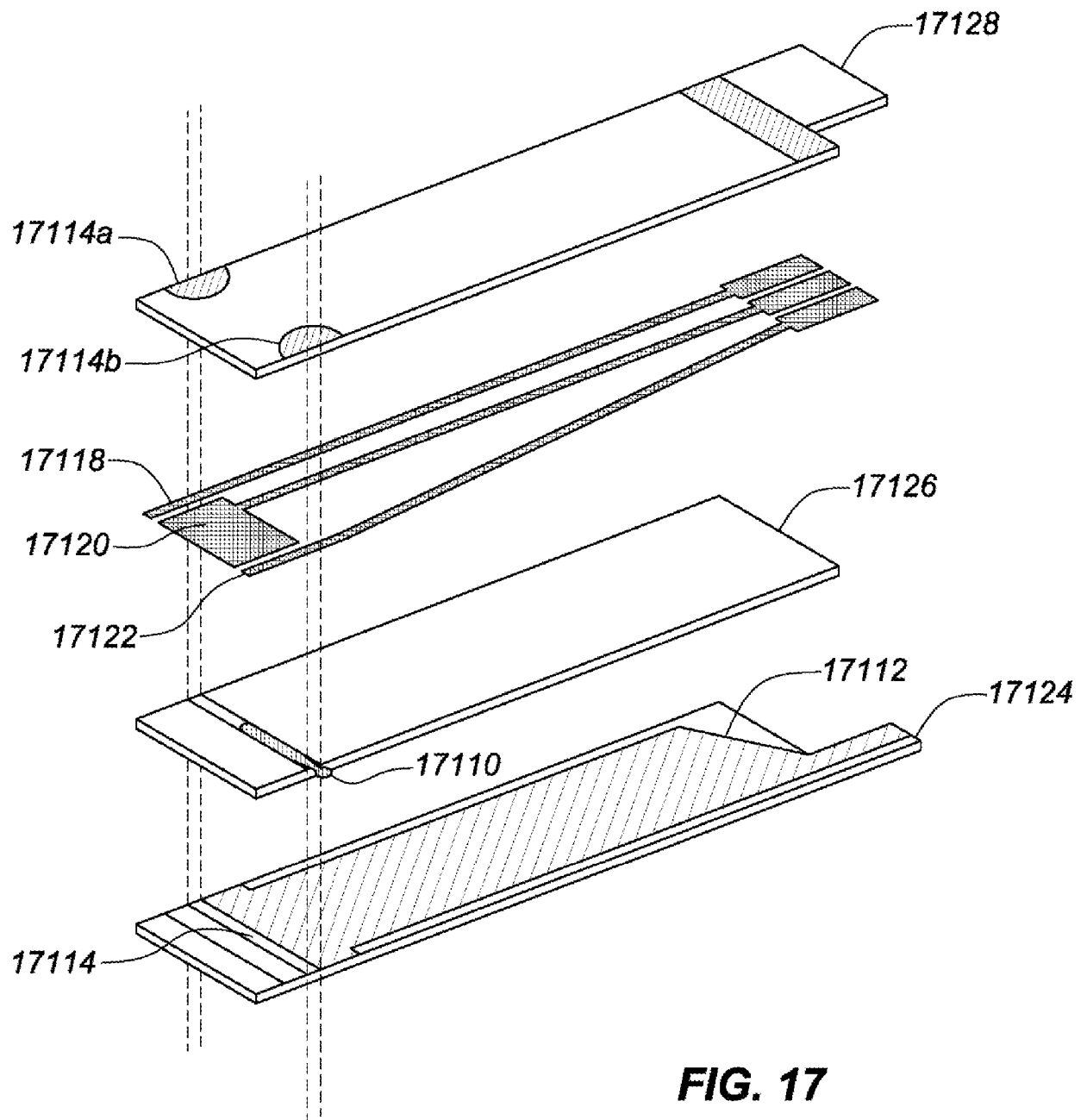
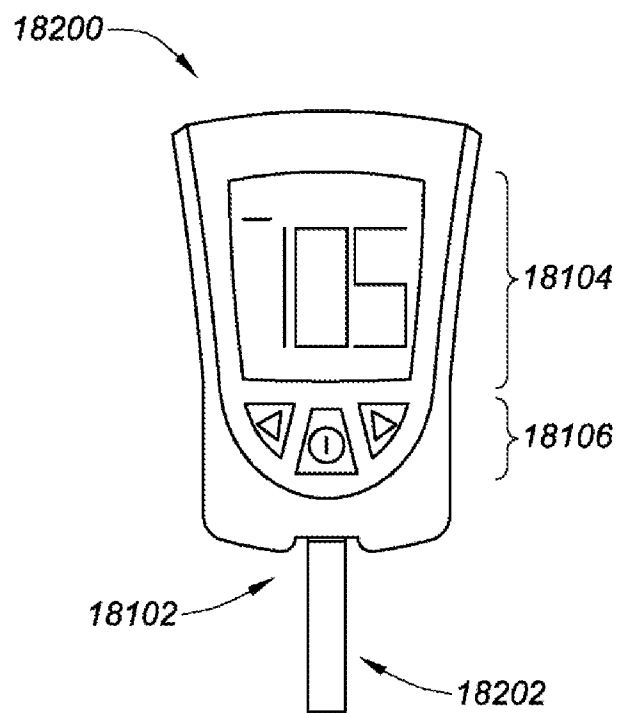
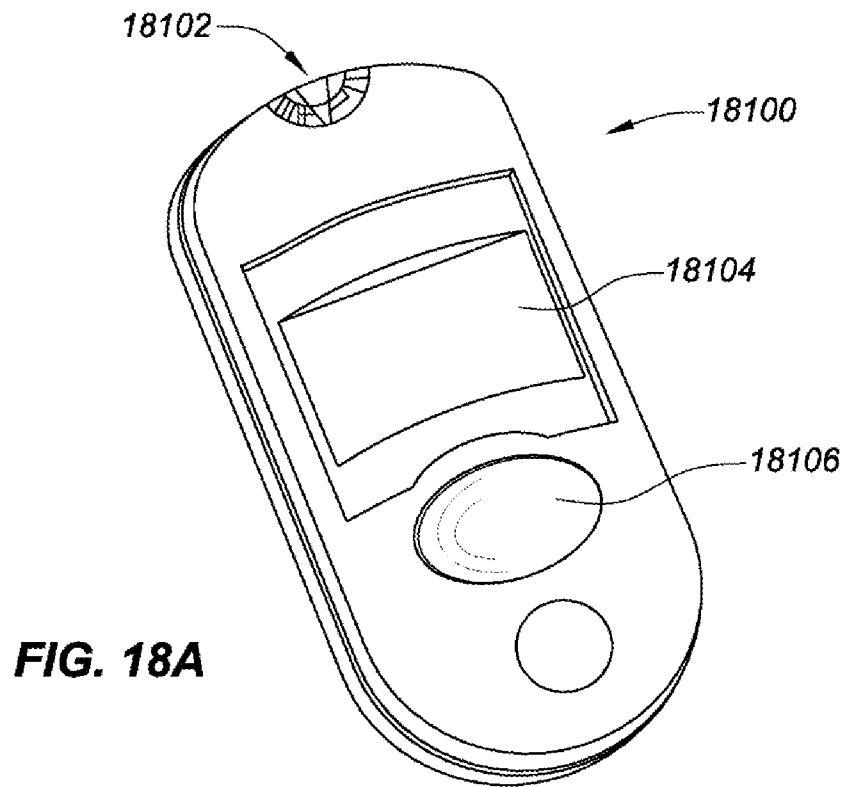


FIG. 17



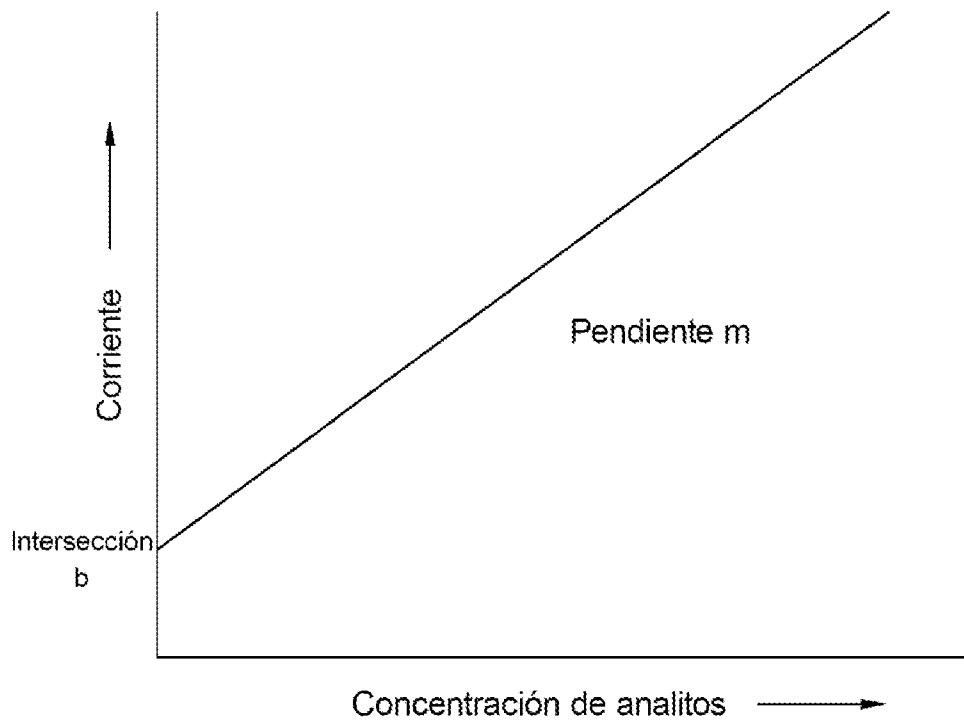


FIG. 19A

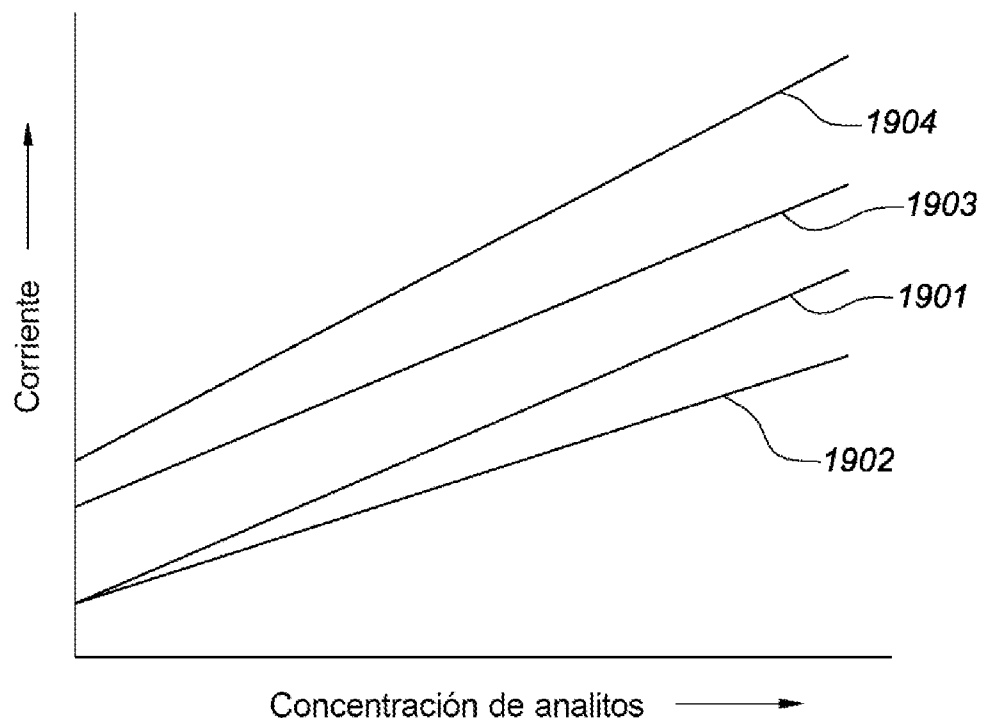


FIG. 19B

2000

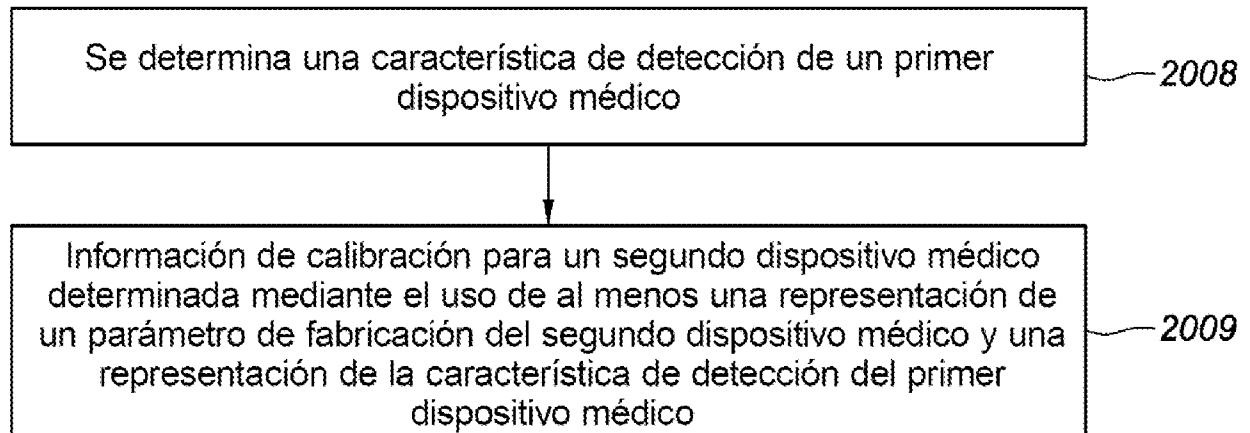


FIG. 20A

2010

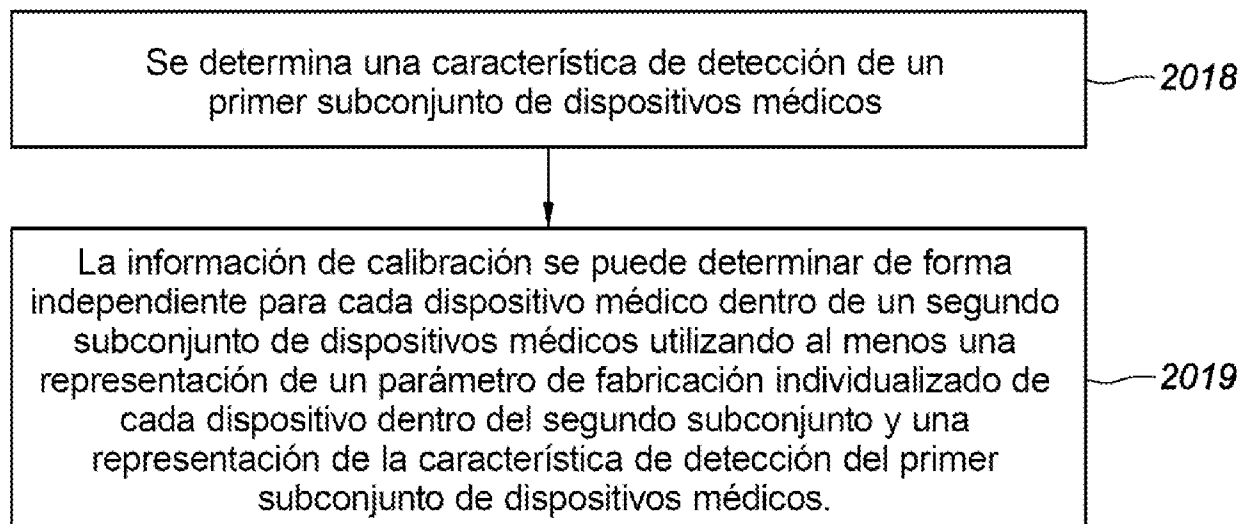
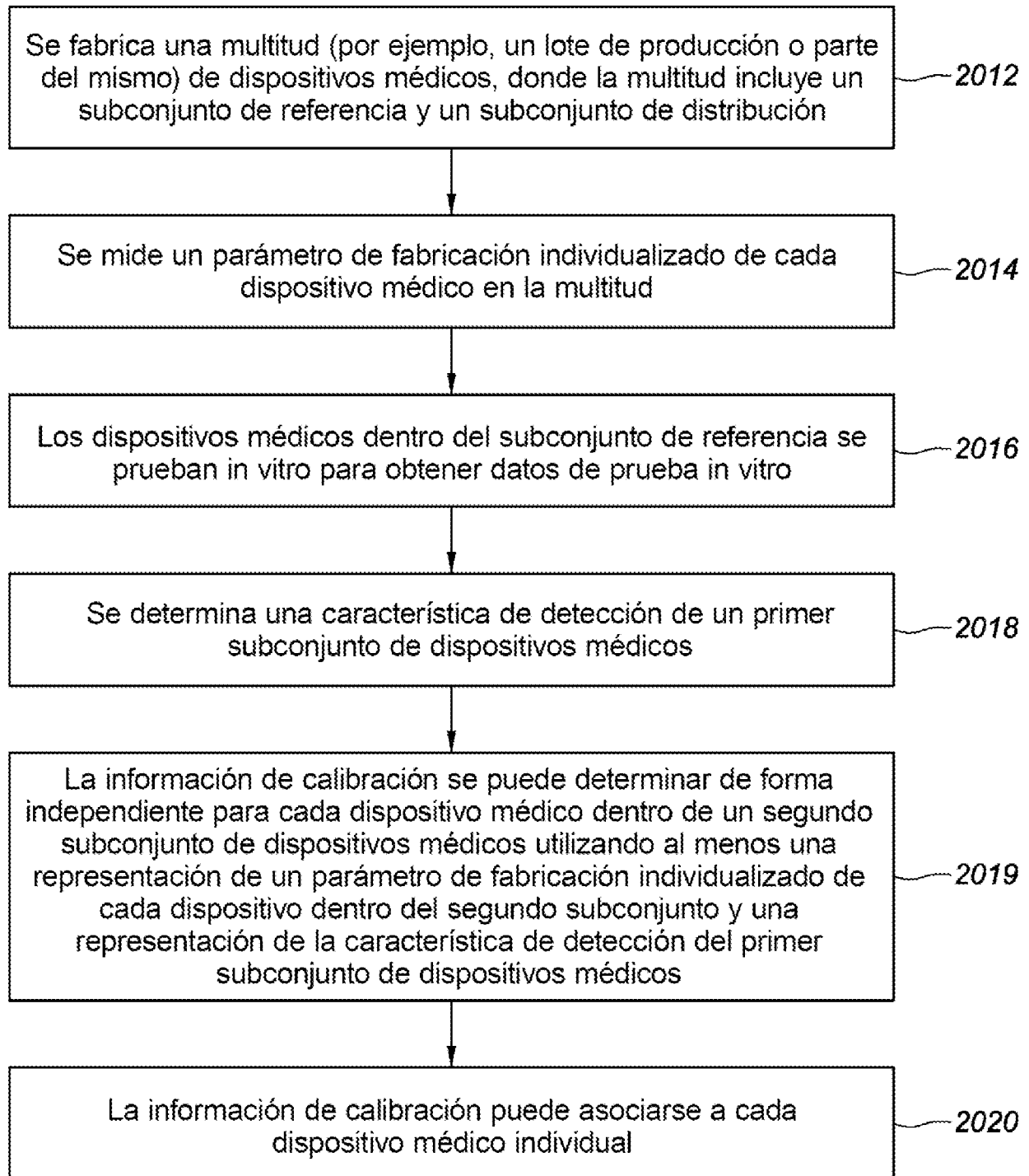
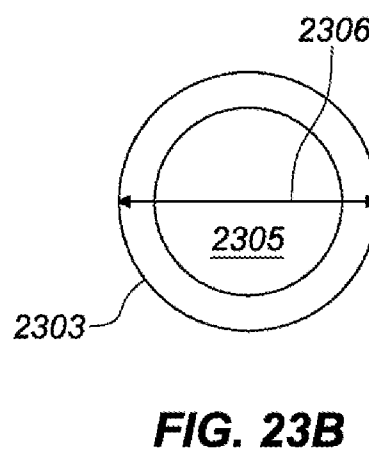
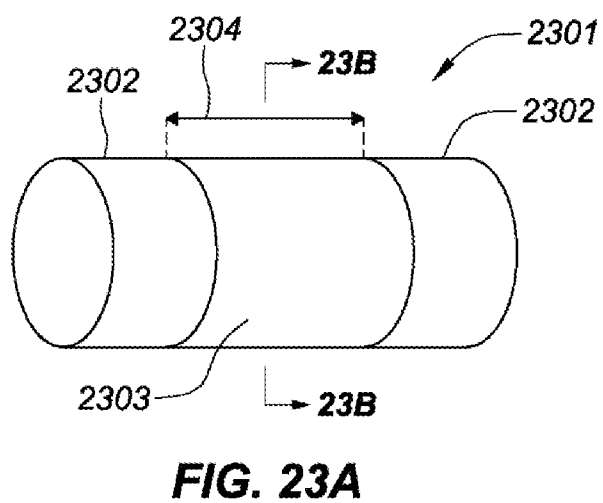
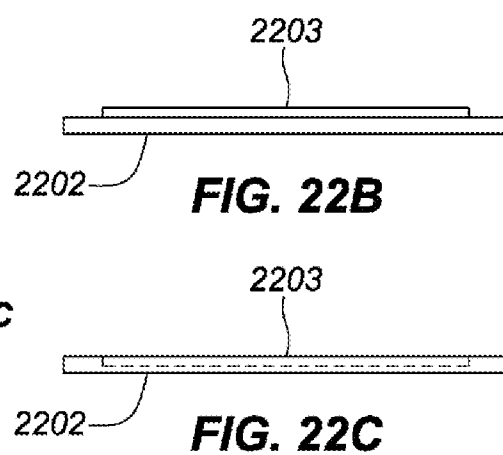
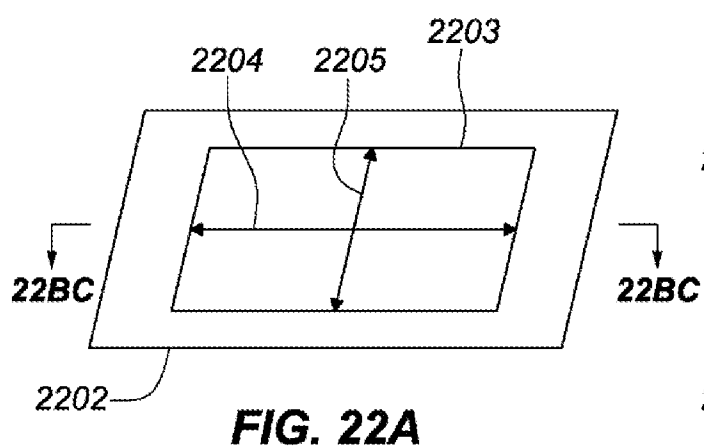
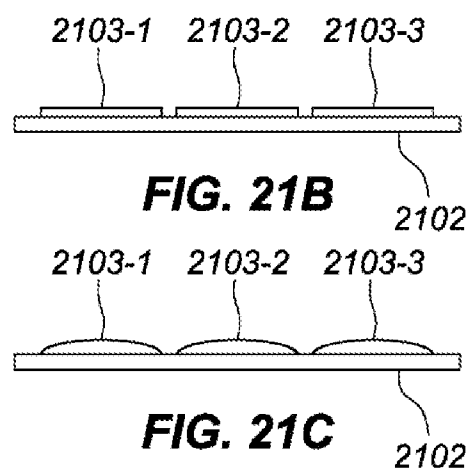
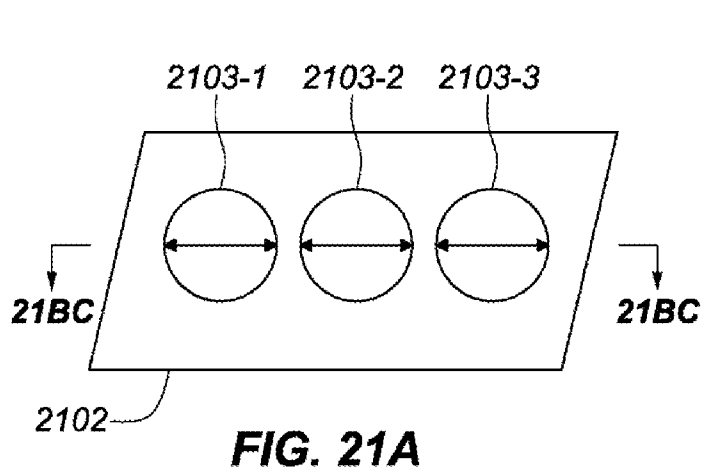


FIG. 20B

2010**FIG. 20C**



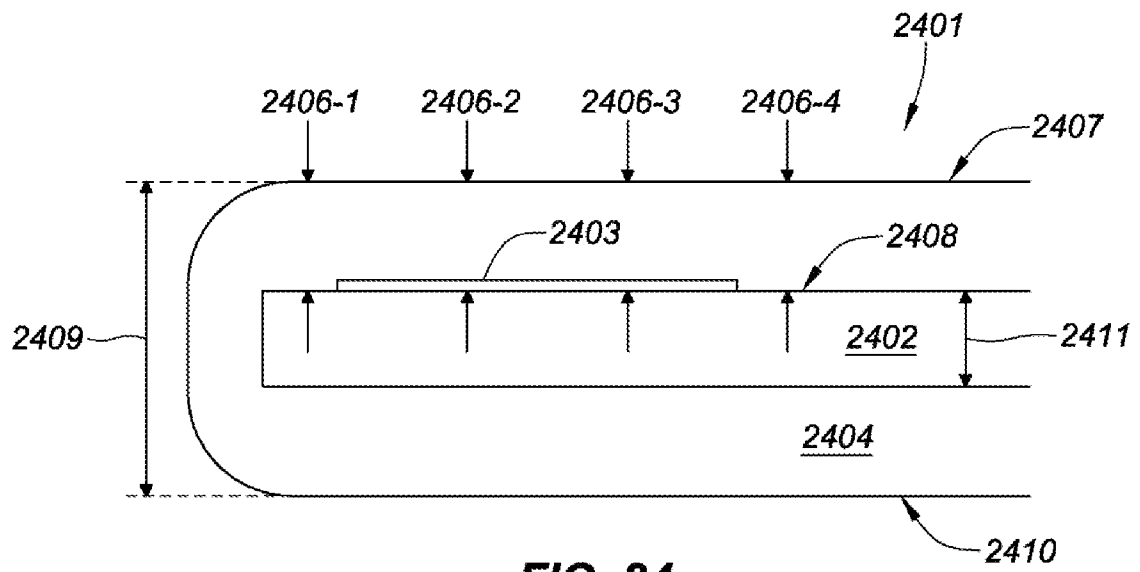


FIG. 24

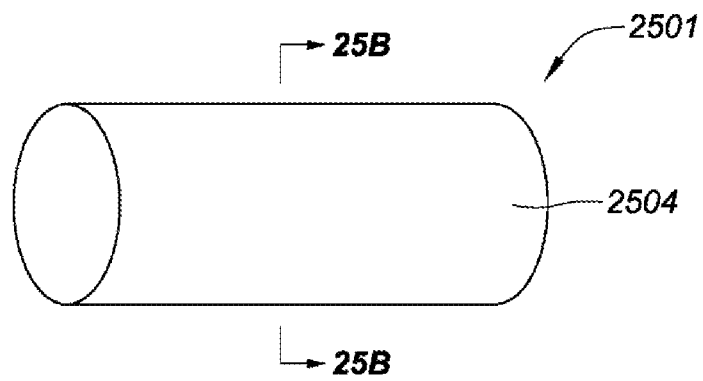


FIG. 25A

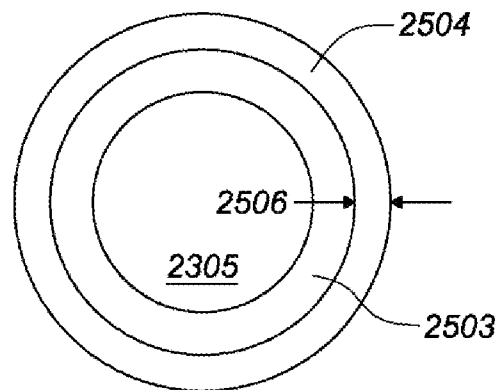


FIG. 25B

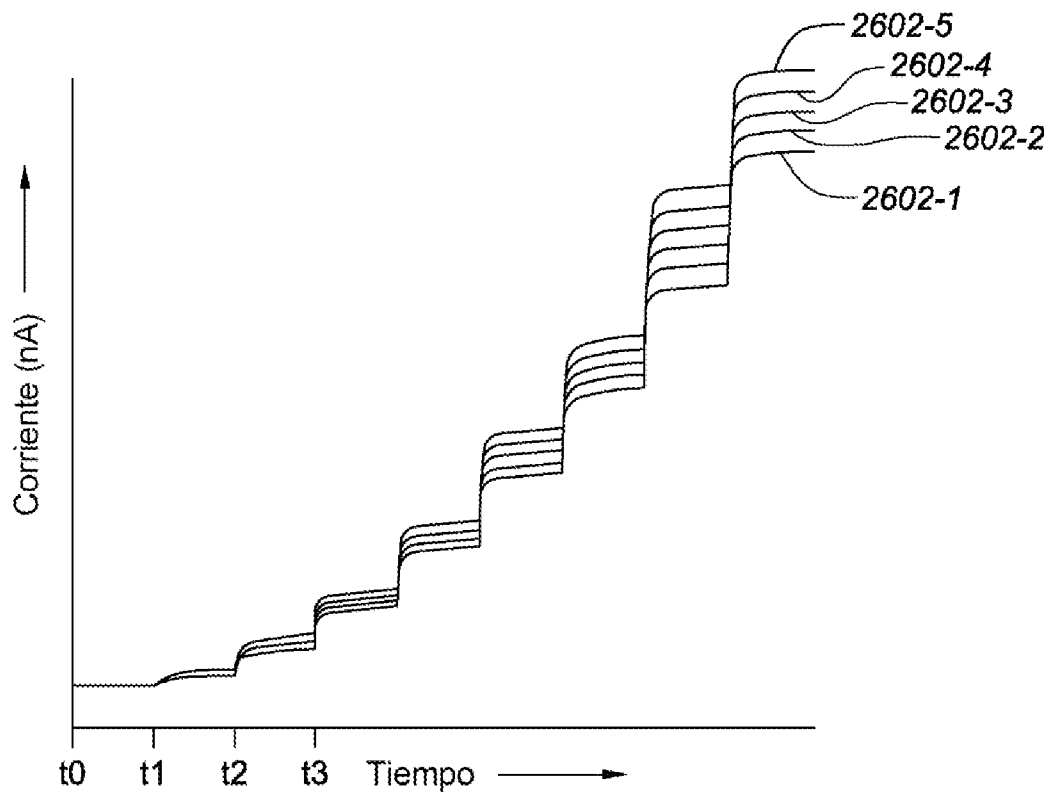


FIG. 26A

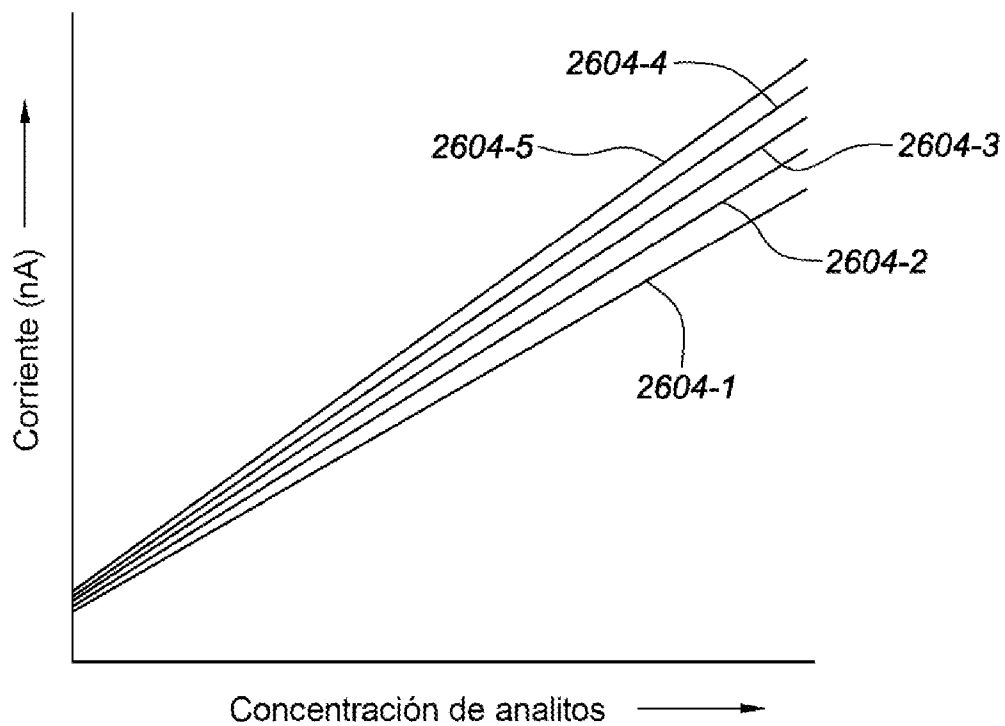


FIG. 26B

2700

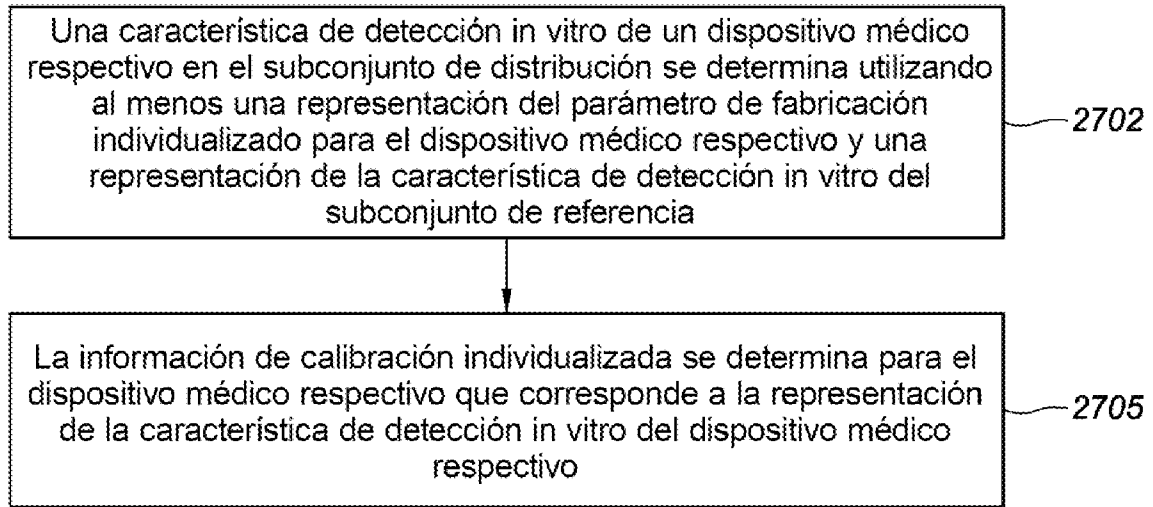


FIG. 27A

2710

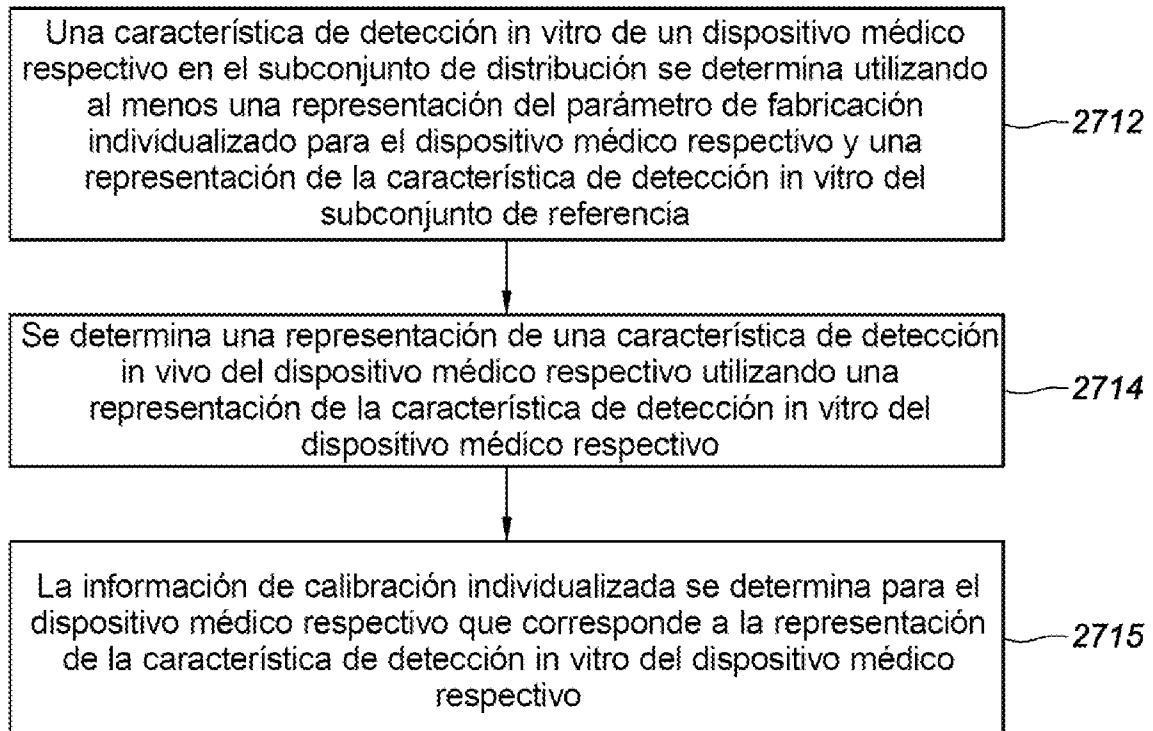


FIG. 27B

2720

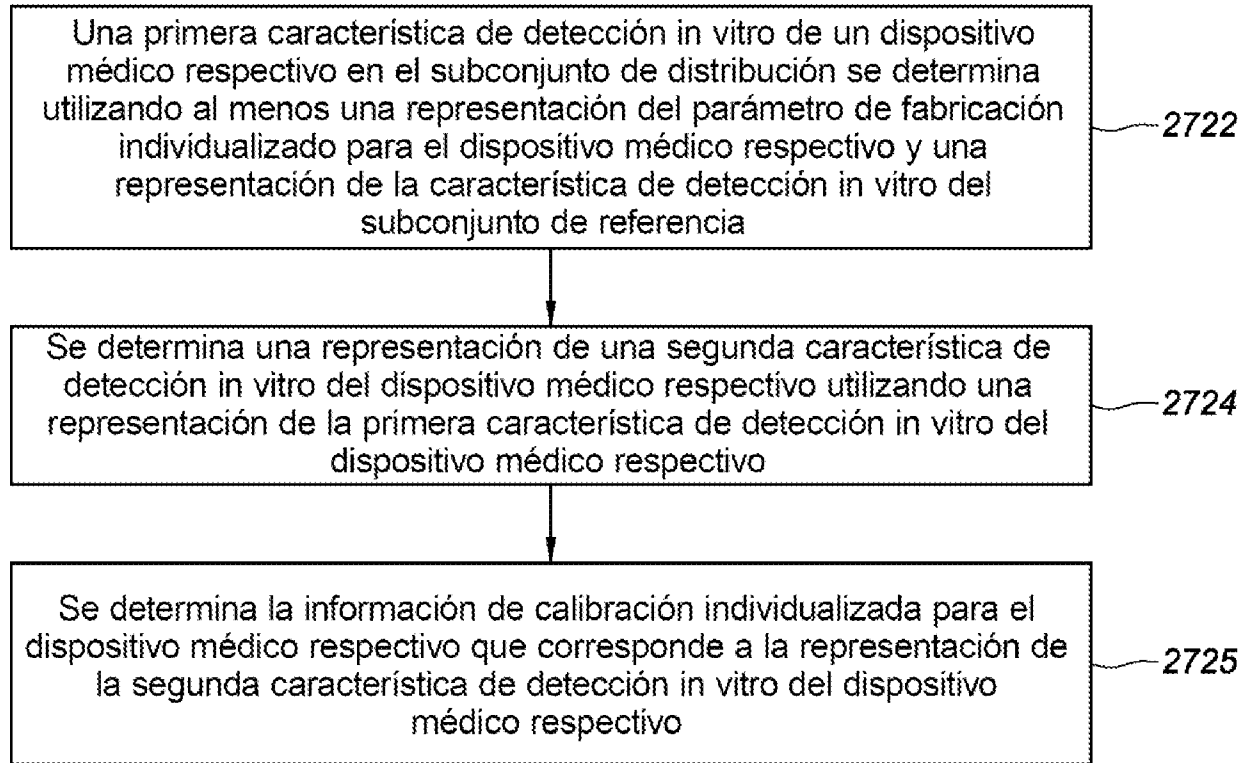


FIG. 27C

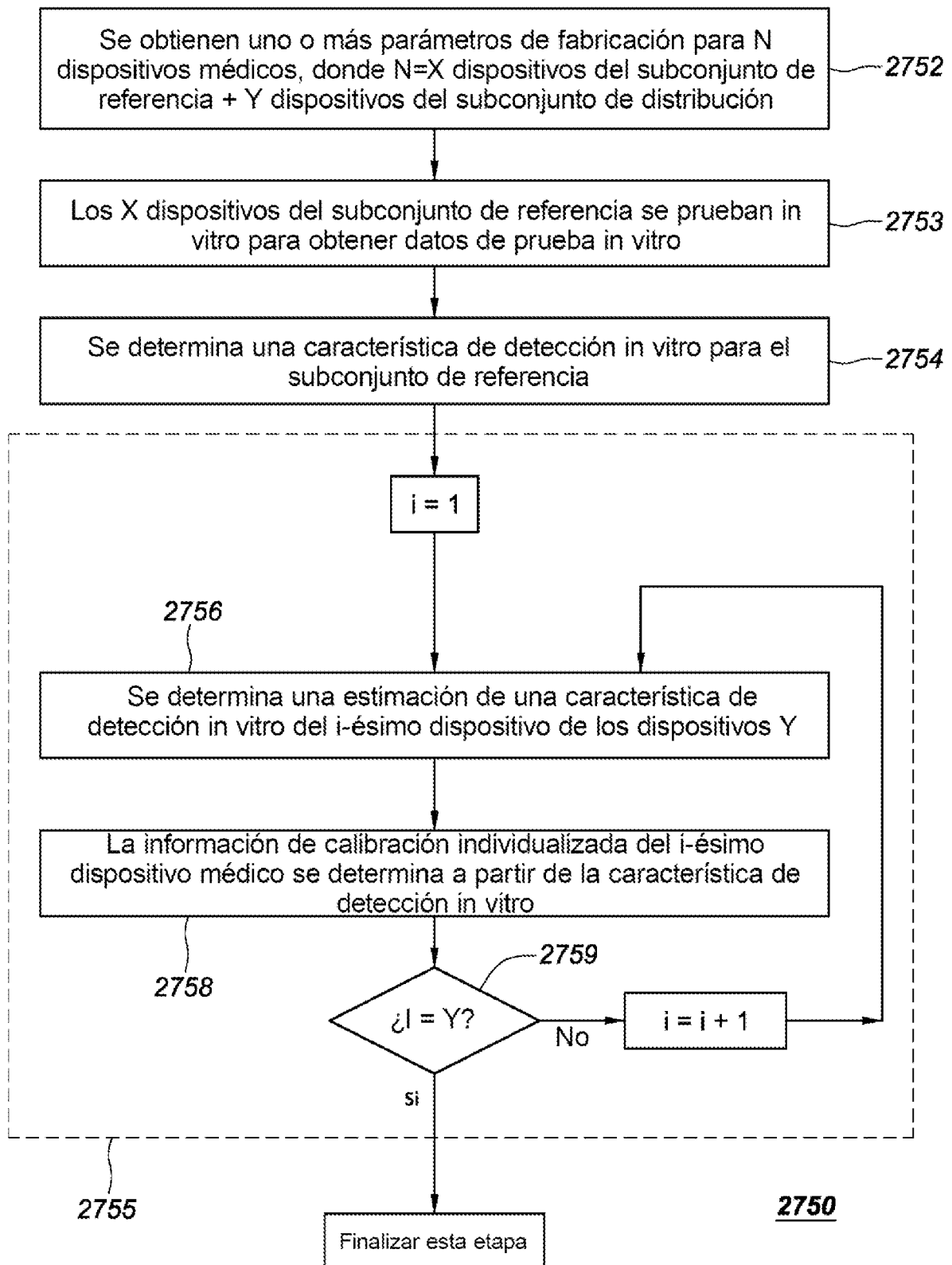


FIG. 27D

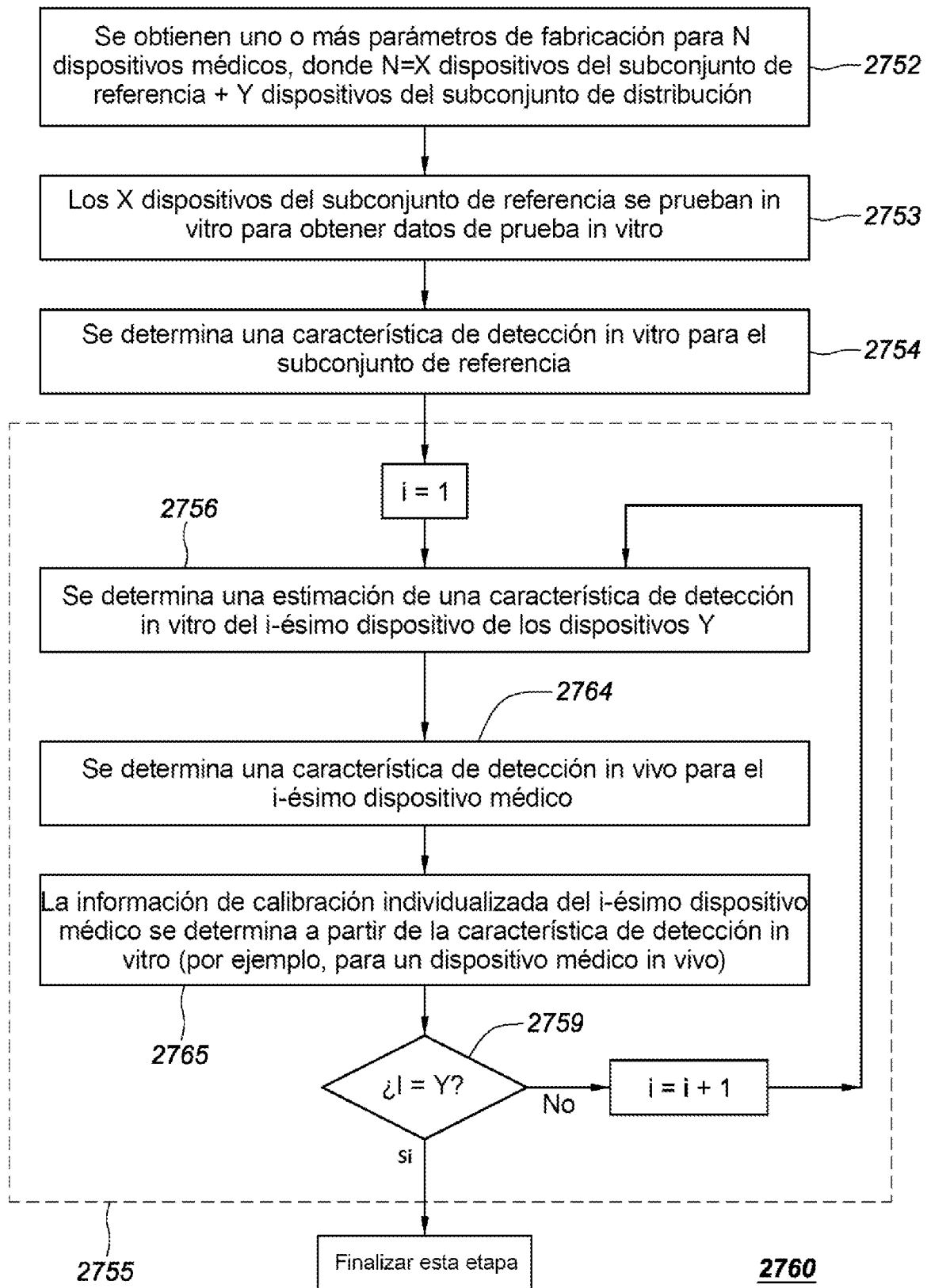


FIG. 27E

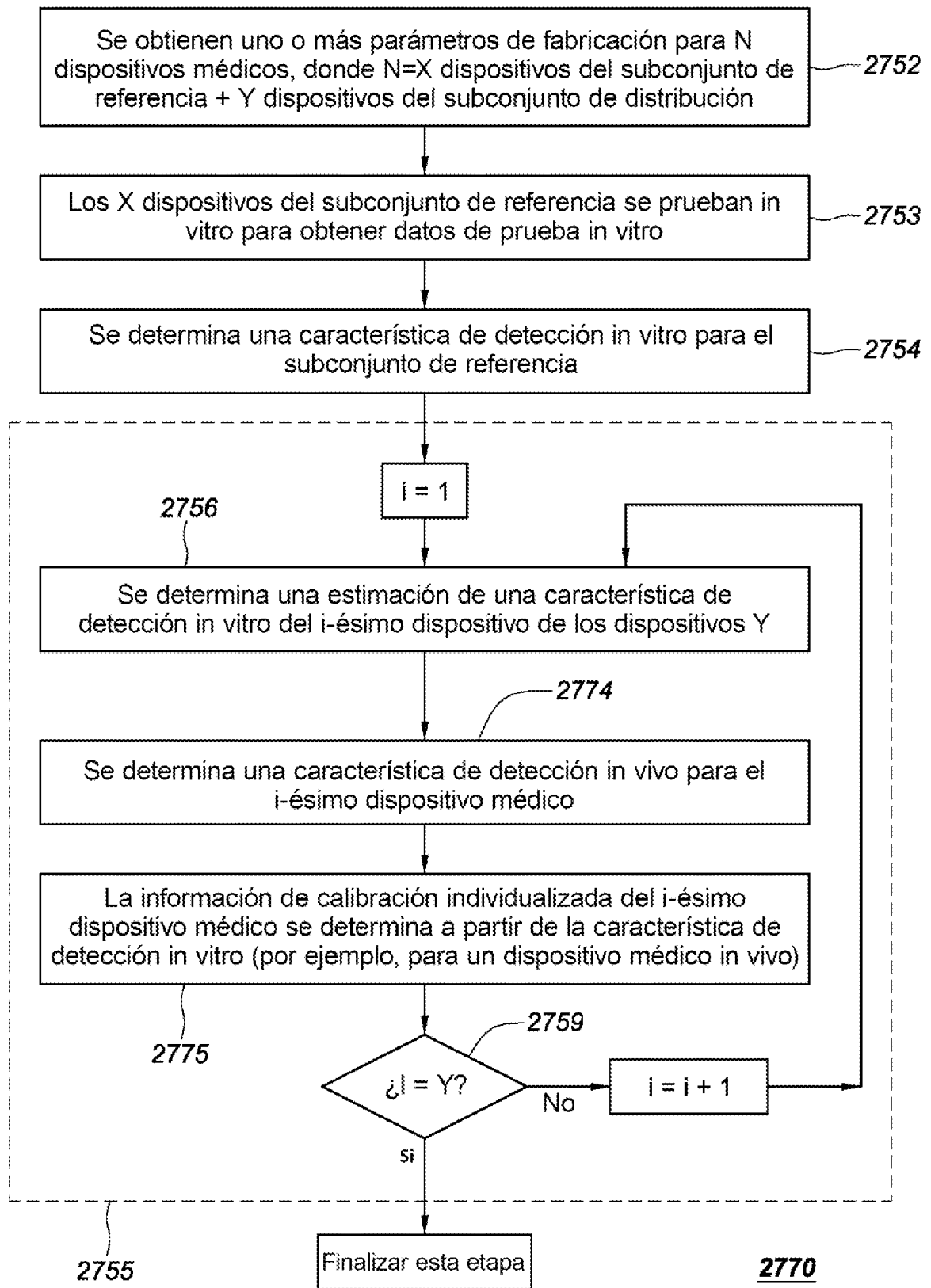


FIG. 27F

2800

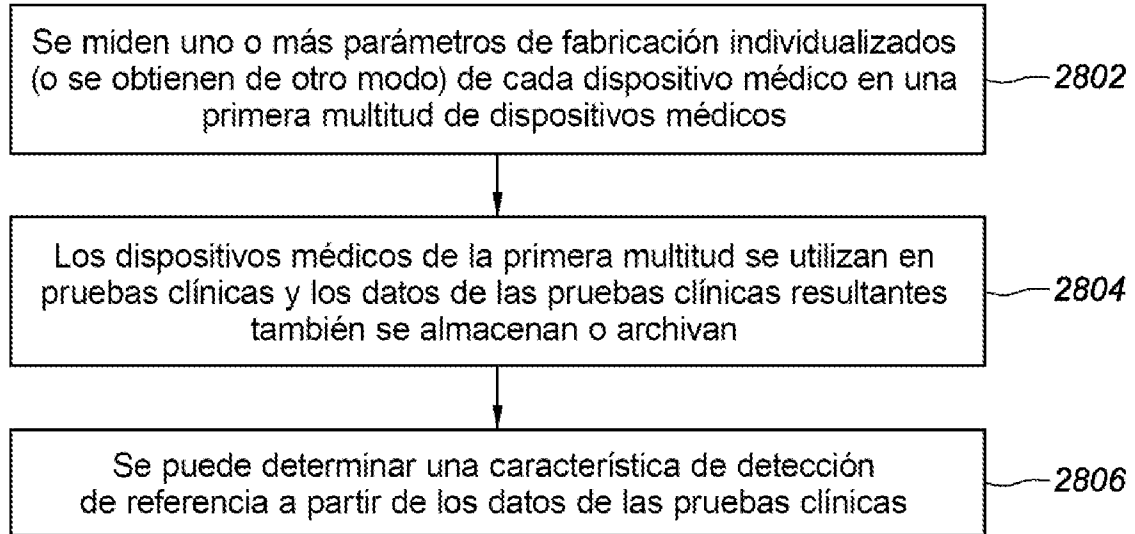


FIG. 28A

2810

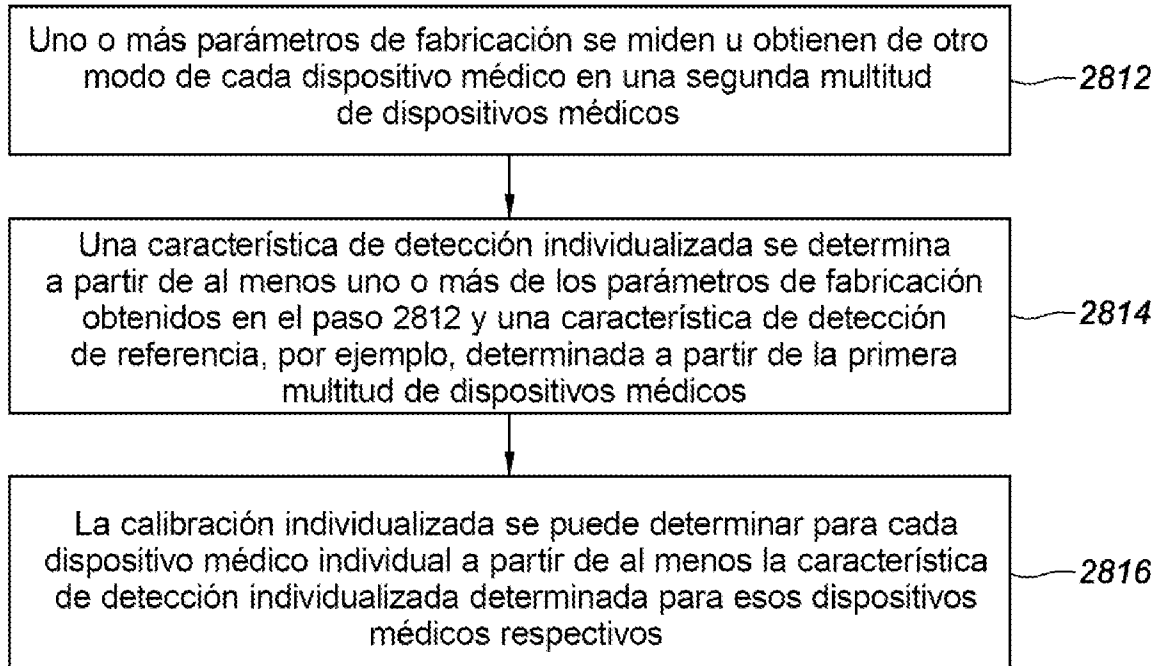


FIG. 28B

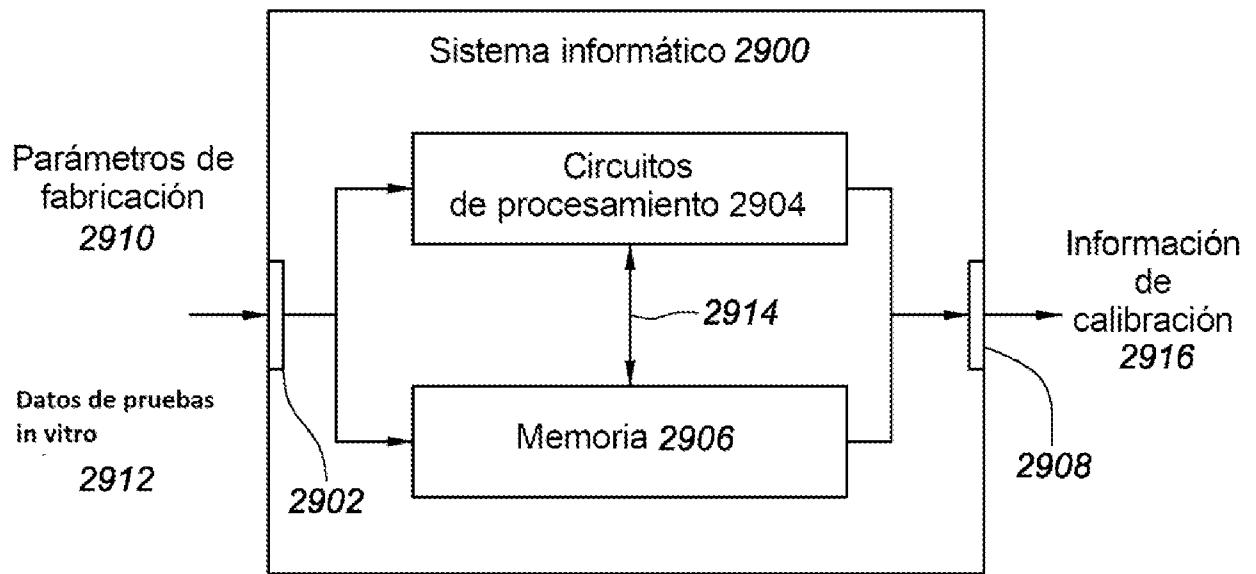


FIG. 29A

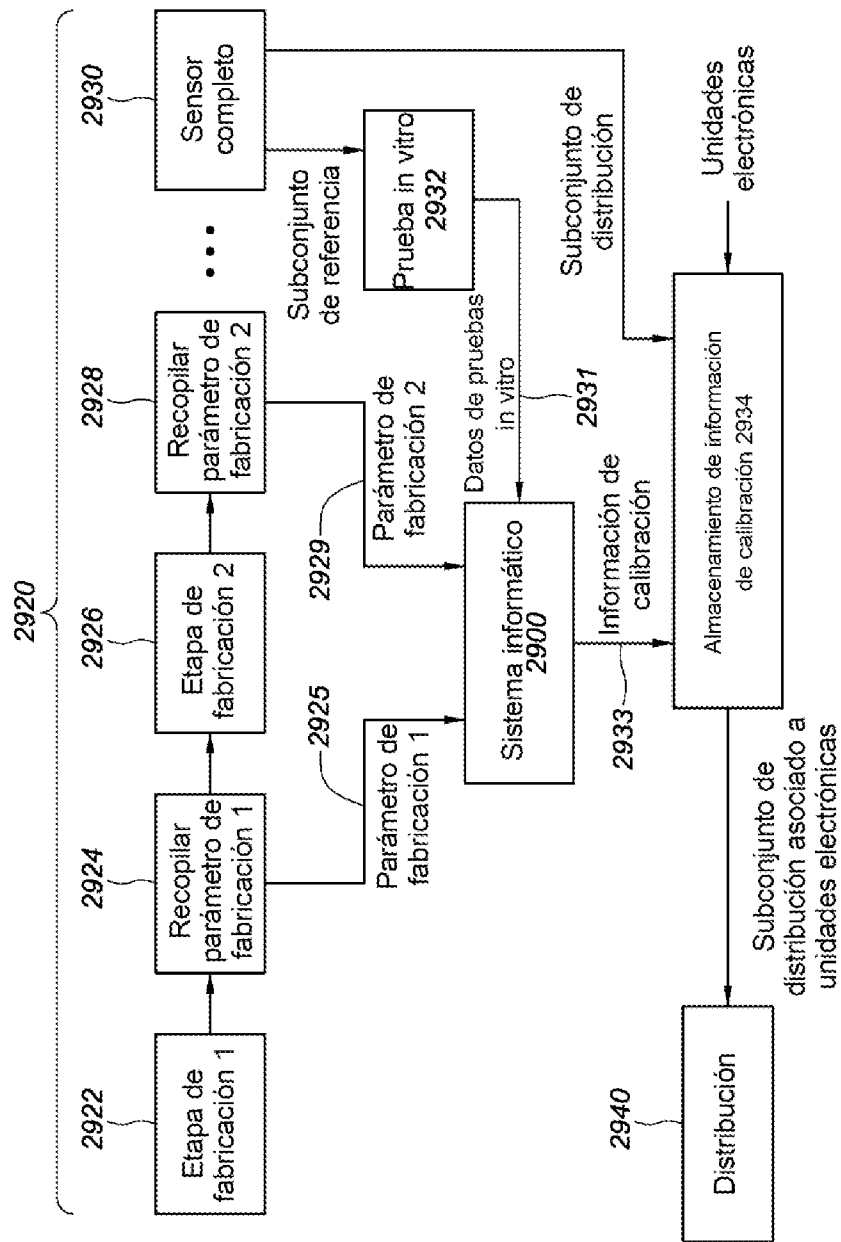


FIG. 29B

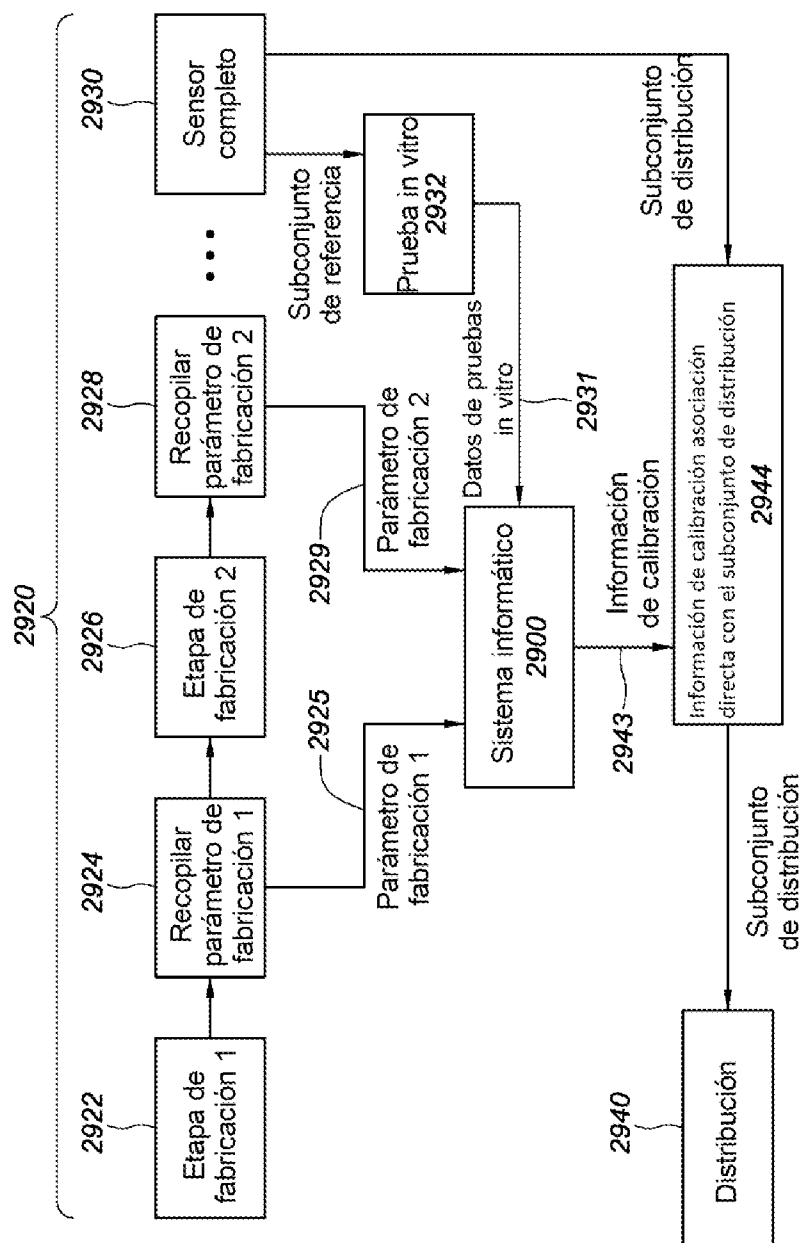
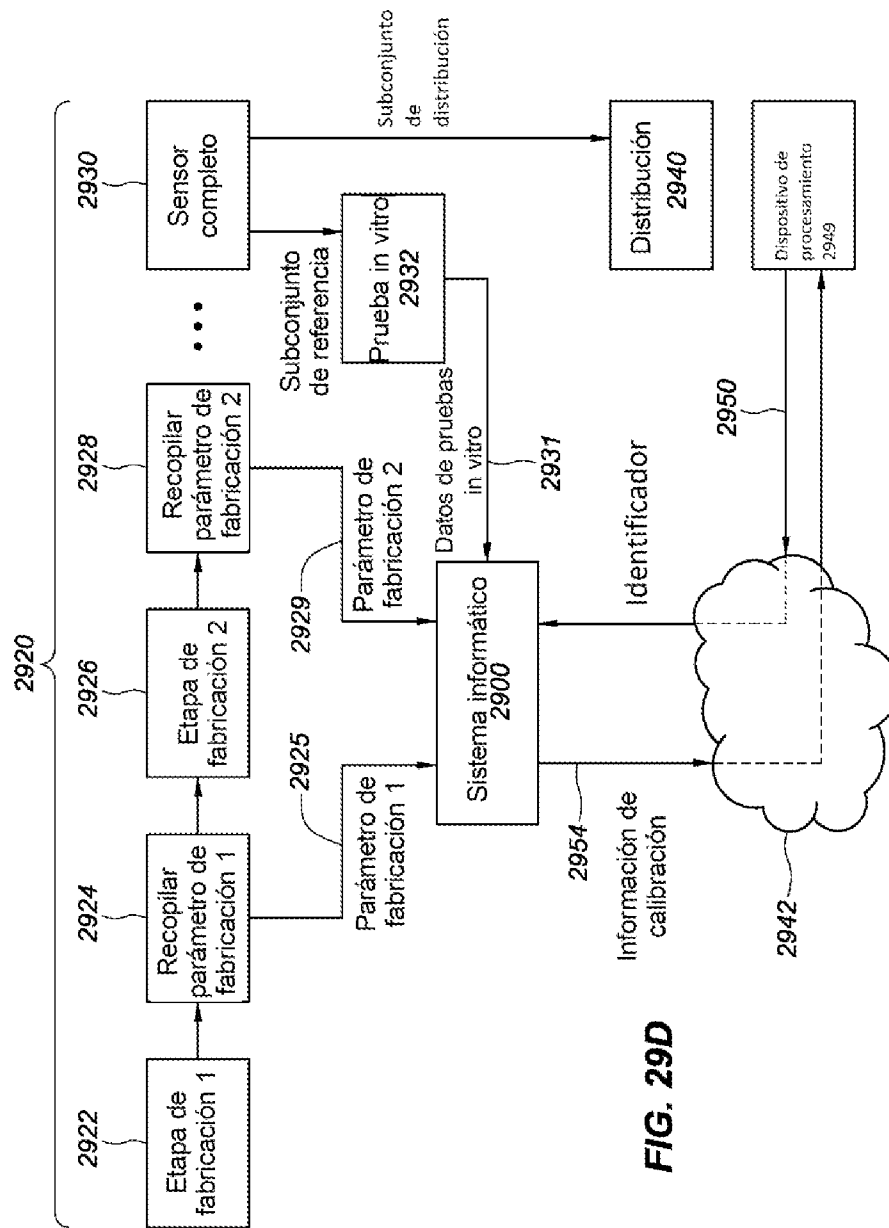


FIG. 29C



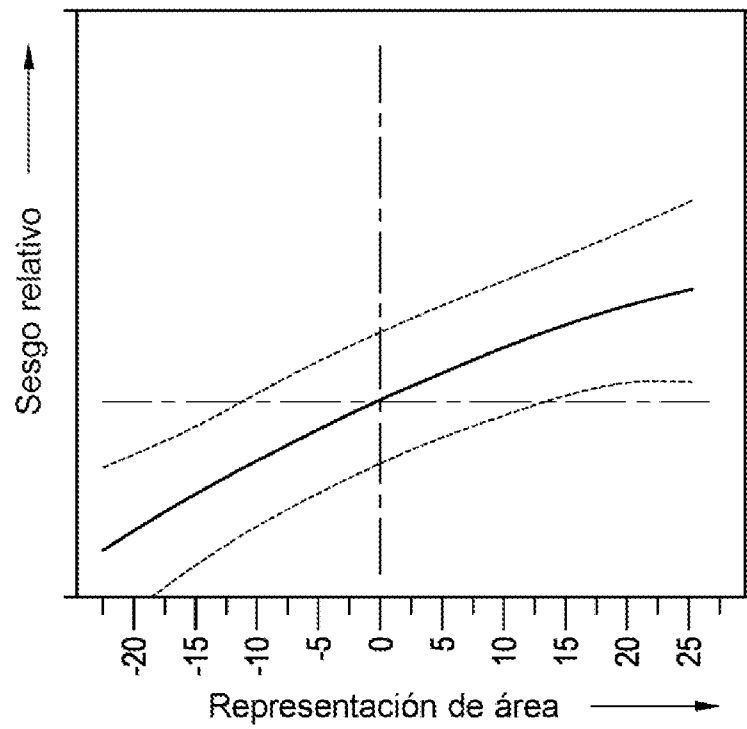


FIG. 30A

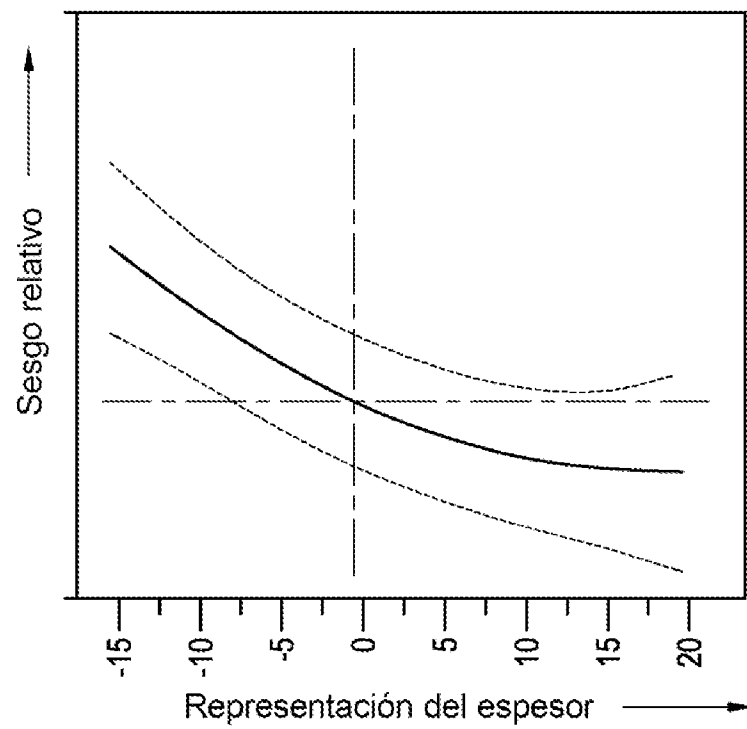
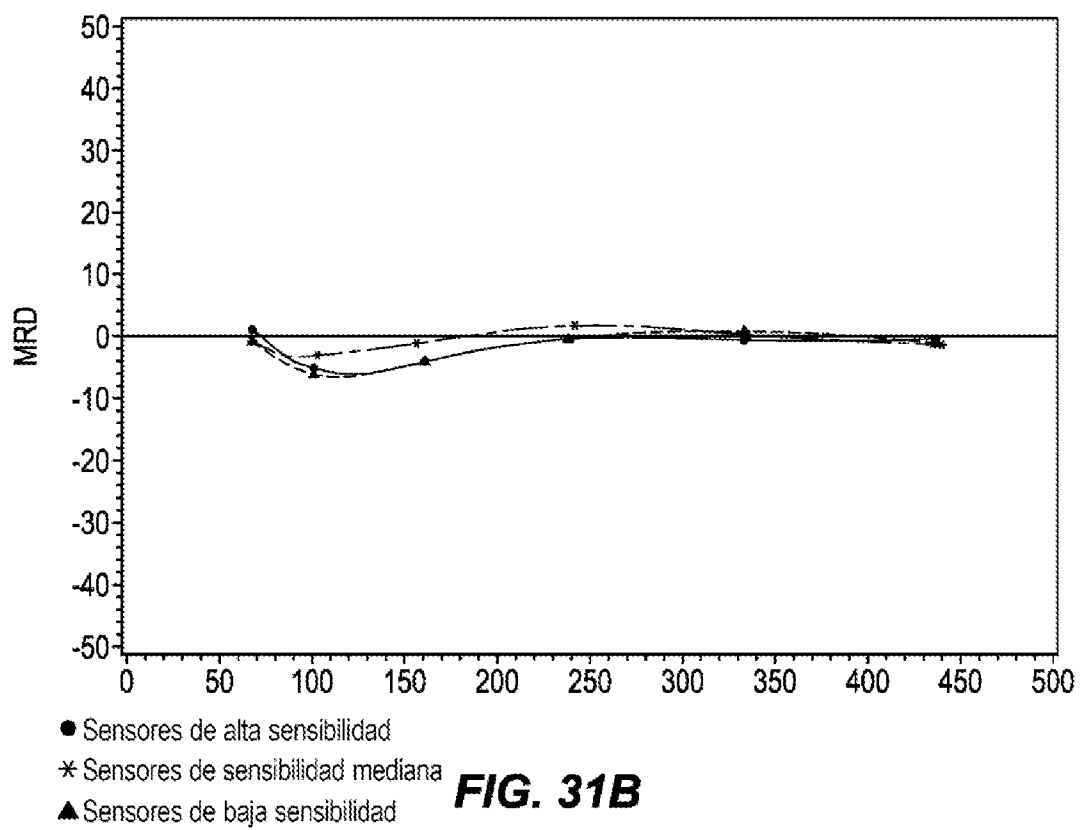
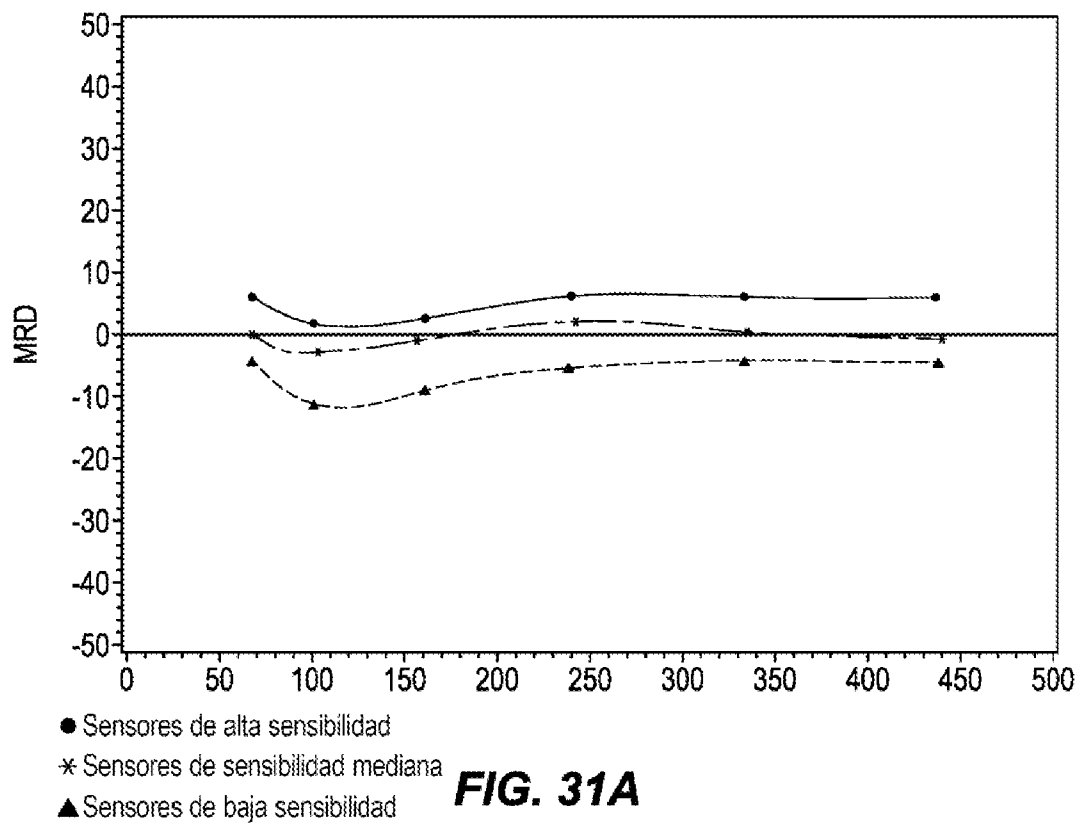


FIG. 30B



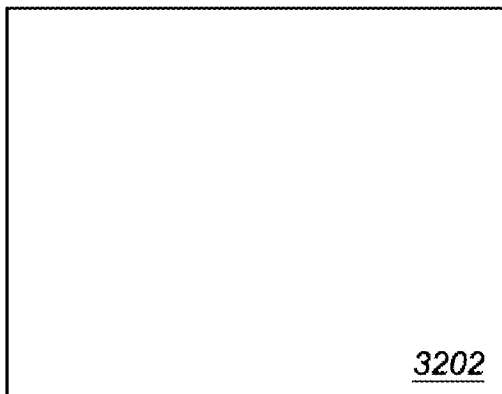


FIG. 32A

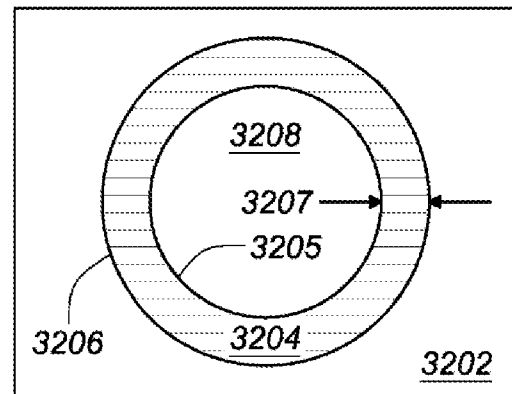


FIG. 32B

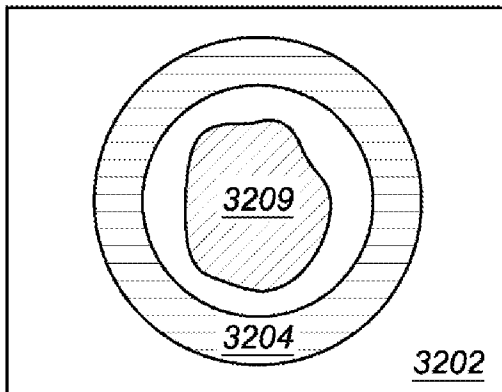


FIG. 32C

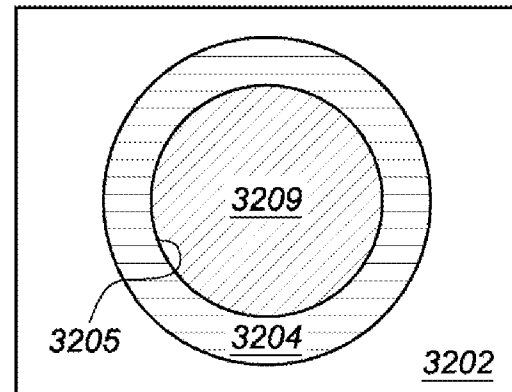


FIG. 32D

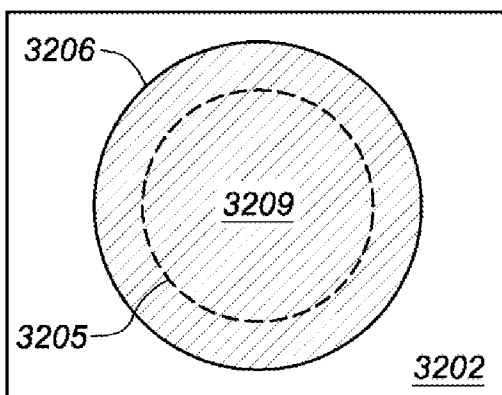


FIG. 32E

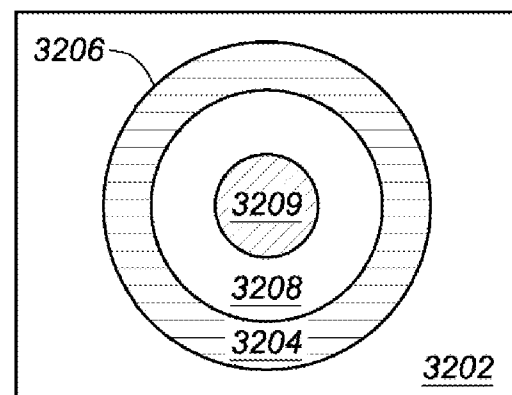


FIG. 32F

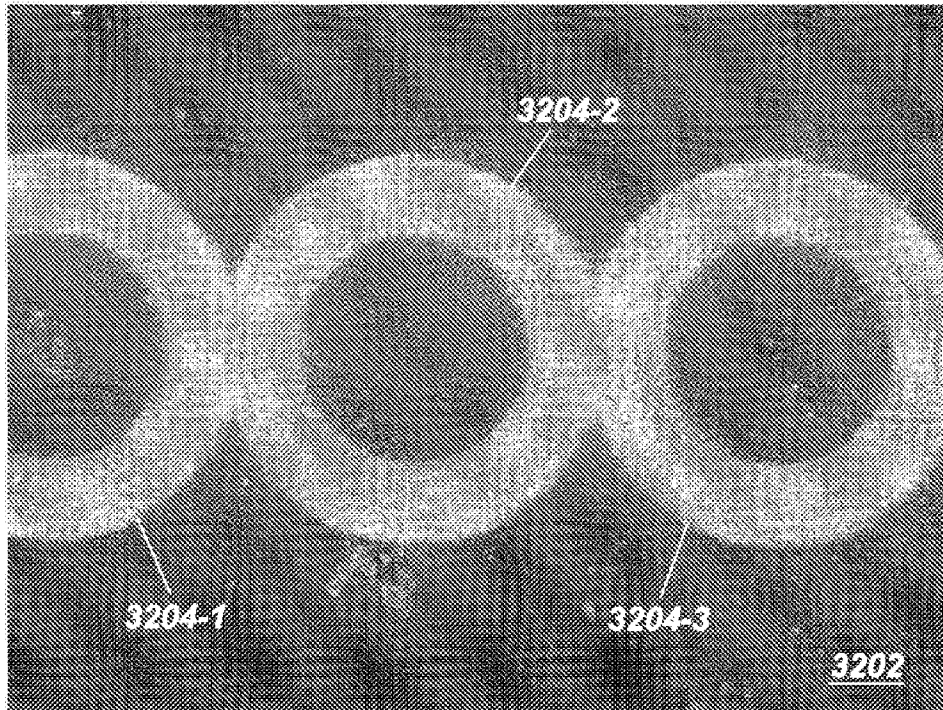


FIG. 33A

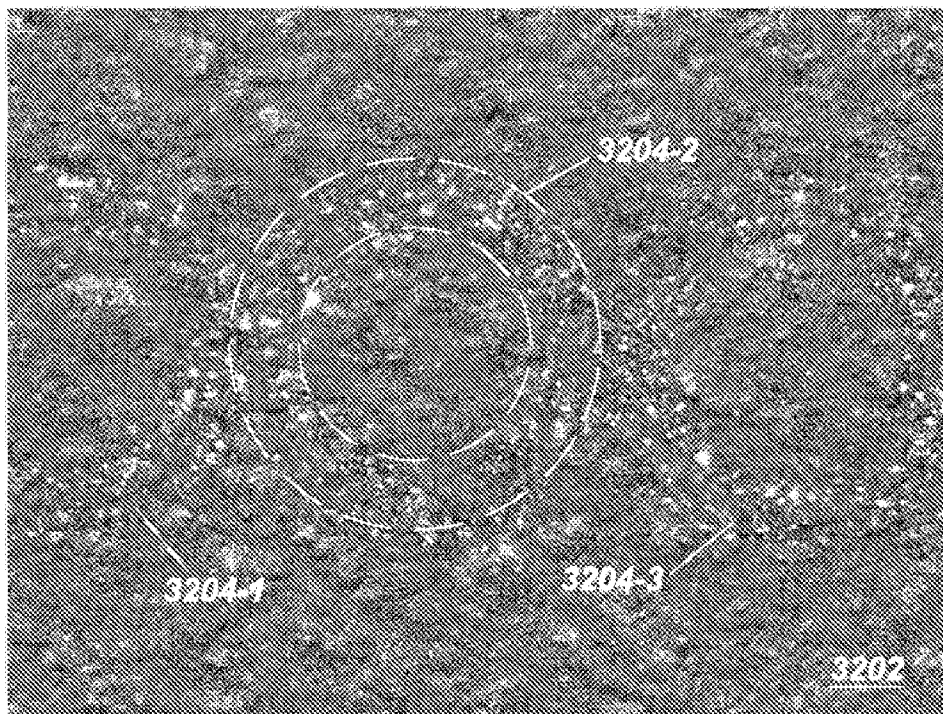


FIG. 33B

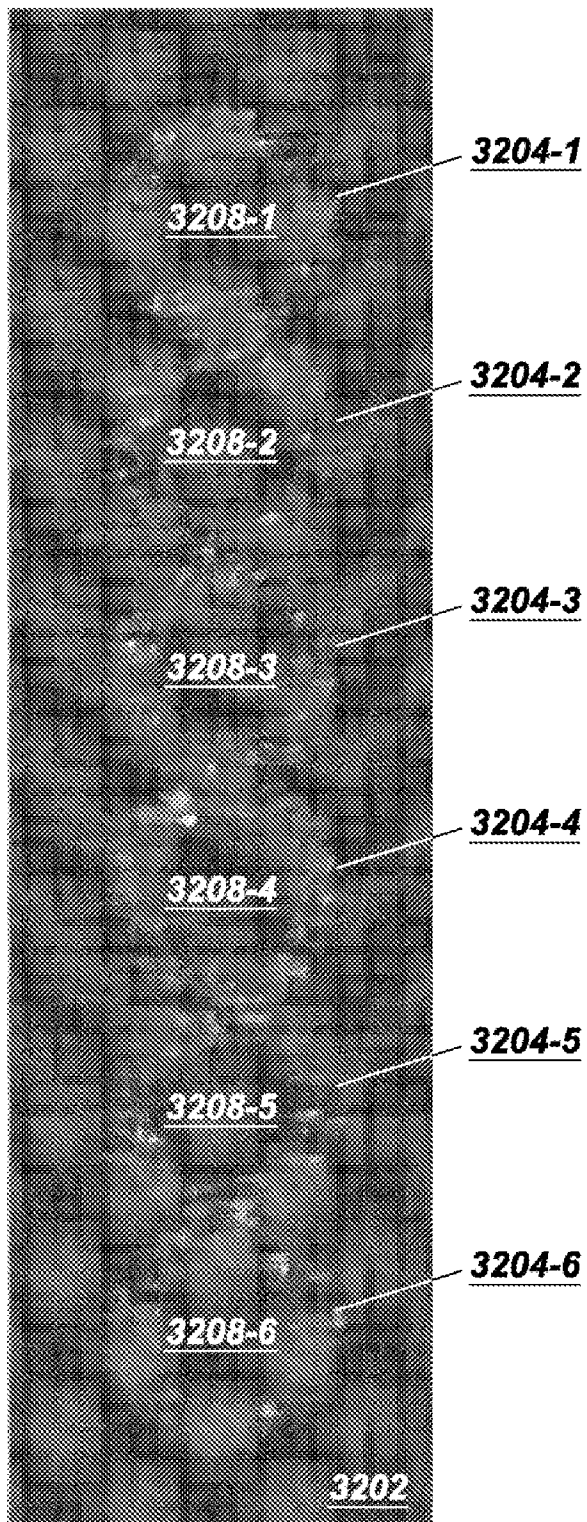


FIG. 34A

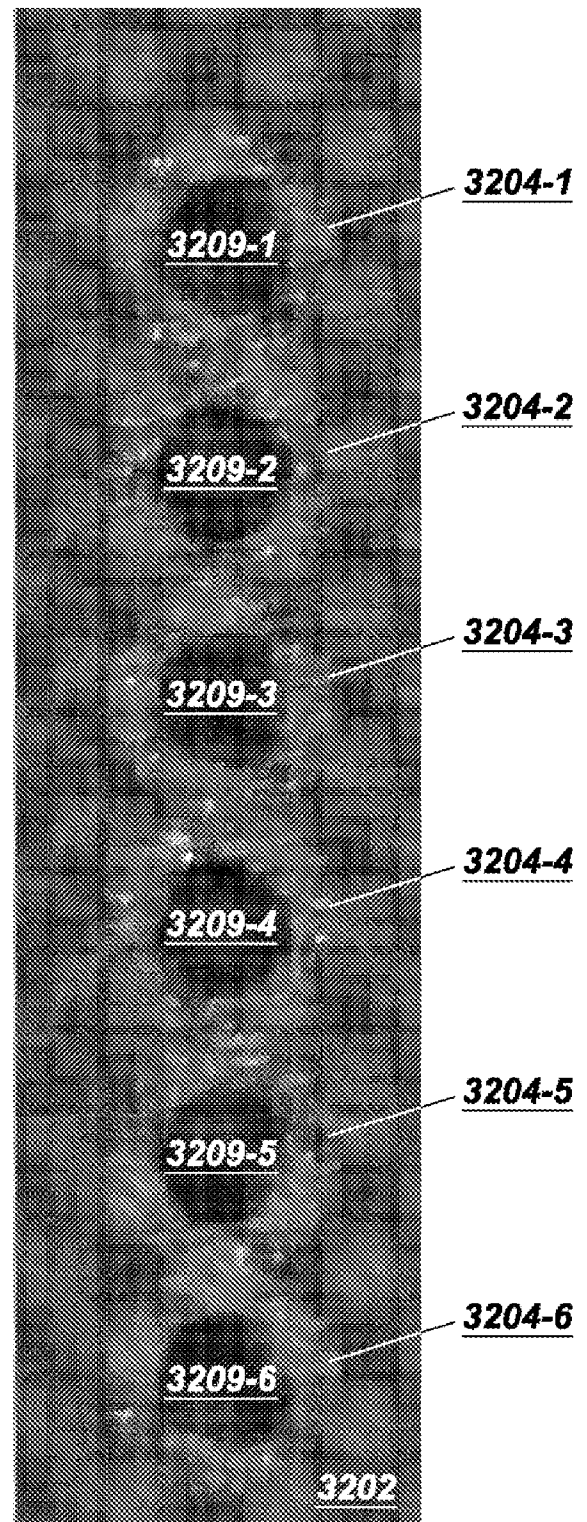


FIG. 34B

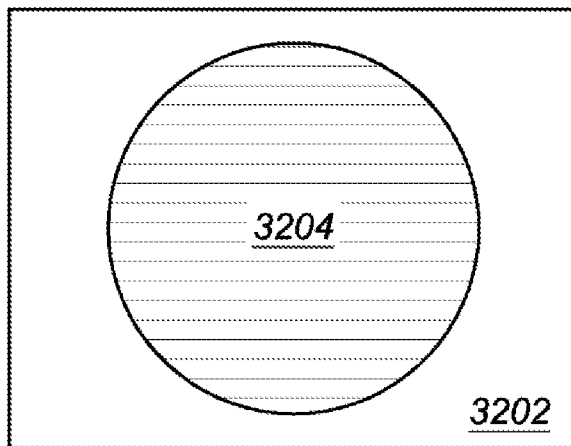


FIG. 35A

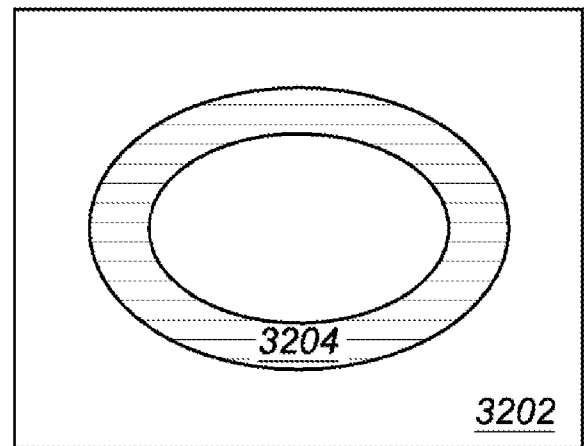


FIG. 35B

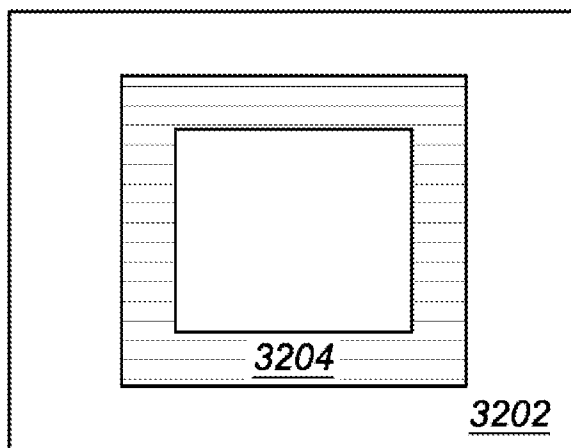


FIG. 35C

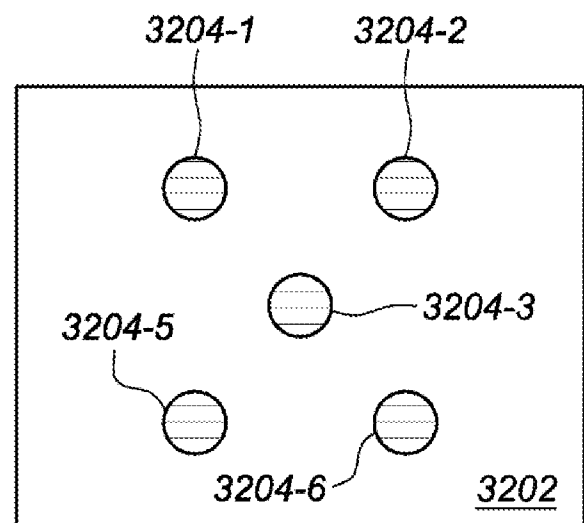


FIG. 35D

3600

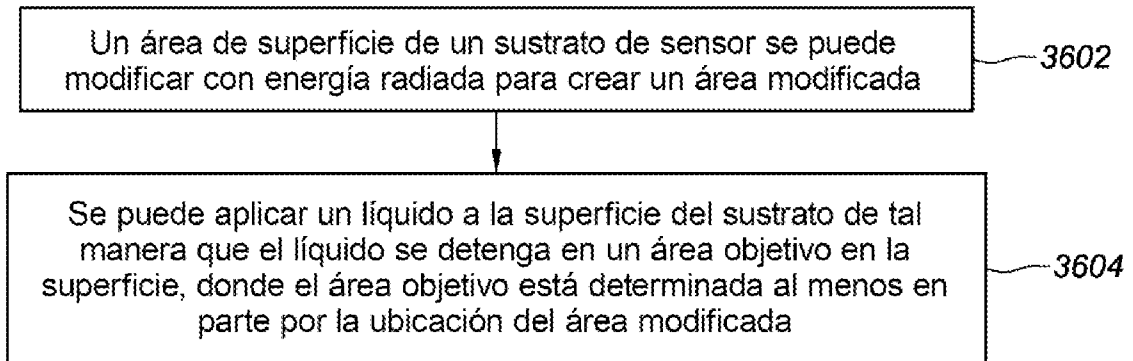


FIG. 36A

3600

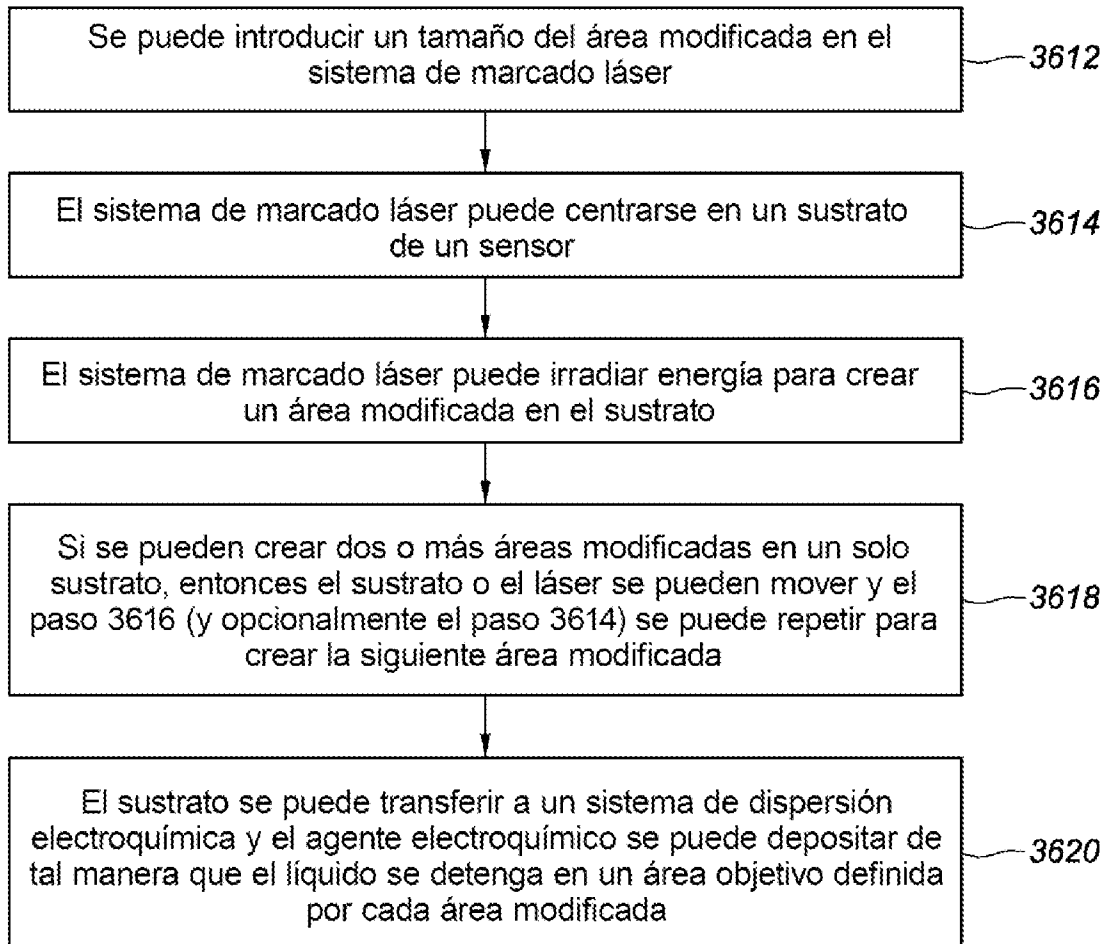


FIG. 36B

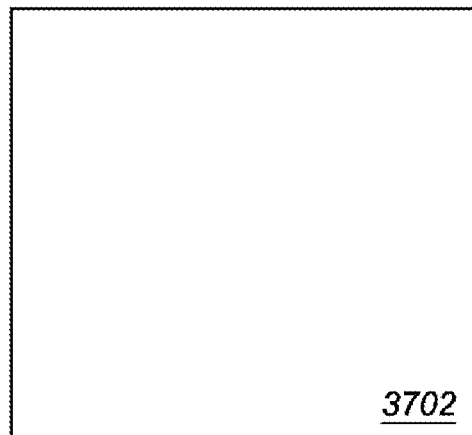


FIG. 37A

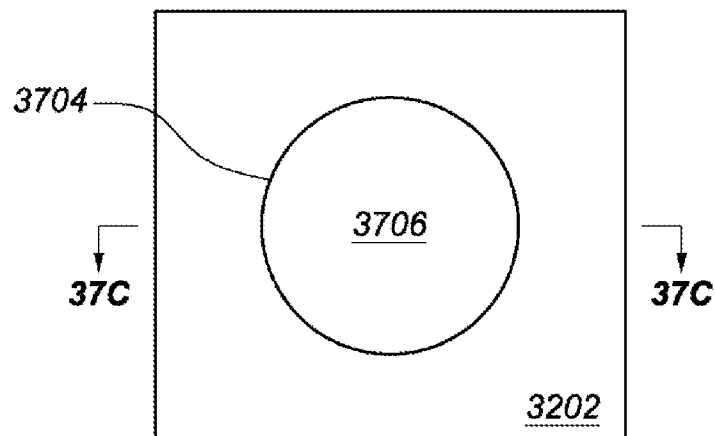


FIG. 37B

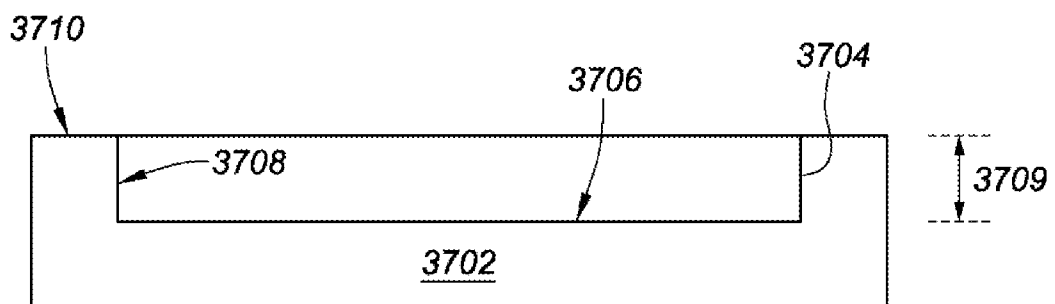


FIG. 37C

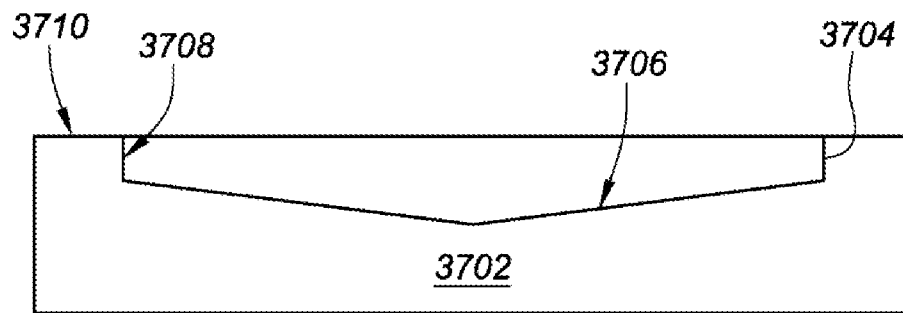


FIG. 37D

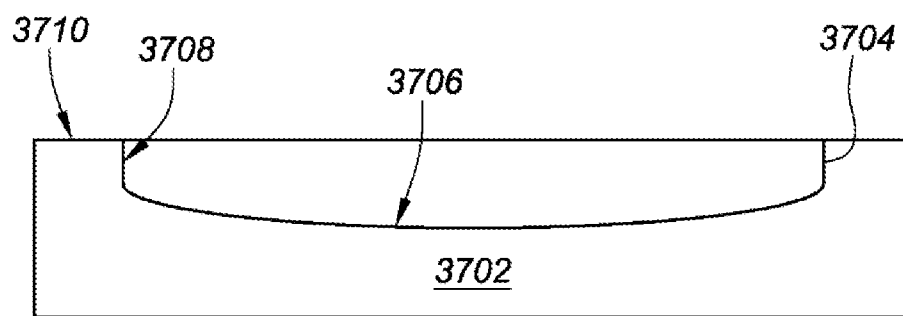


FIG. 37E

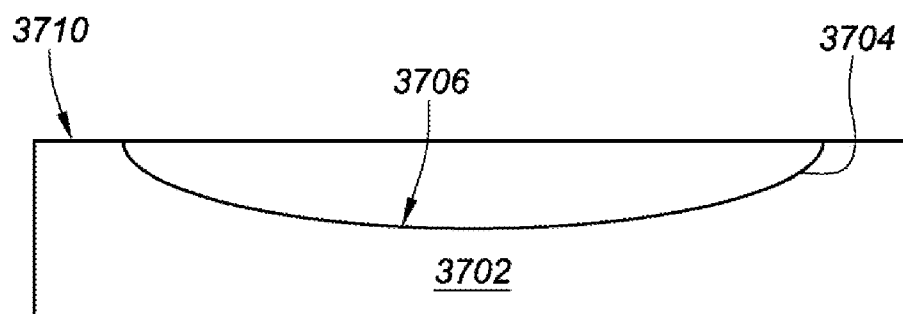


FIG. 37F

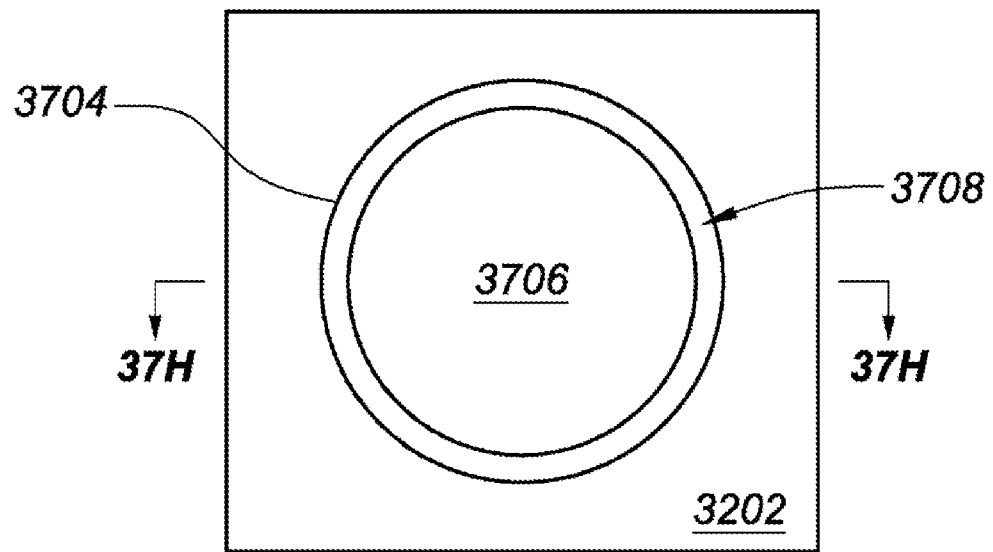


FIG. 37G

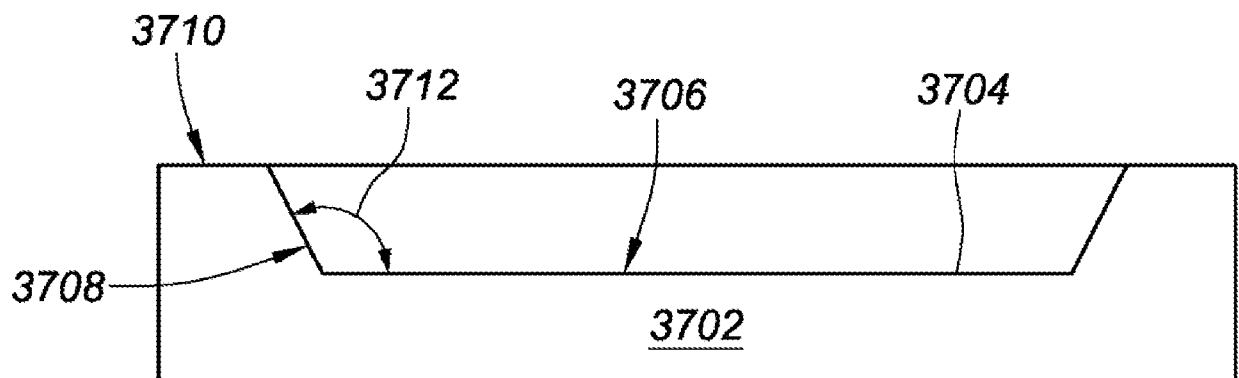


FIG. 37H

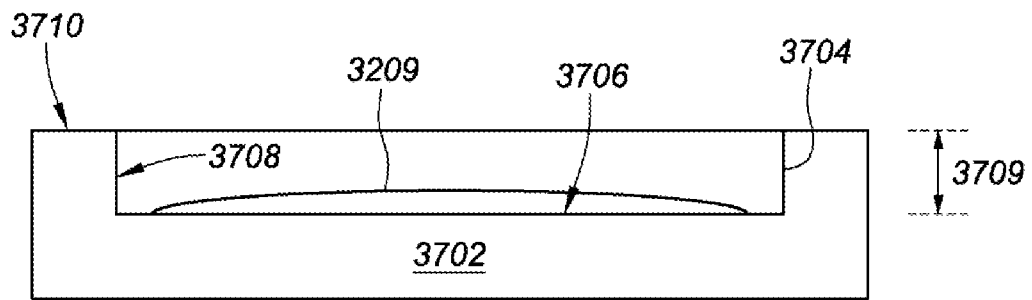


FIG. 38A

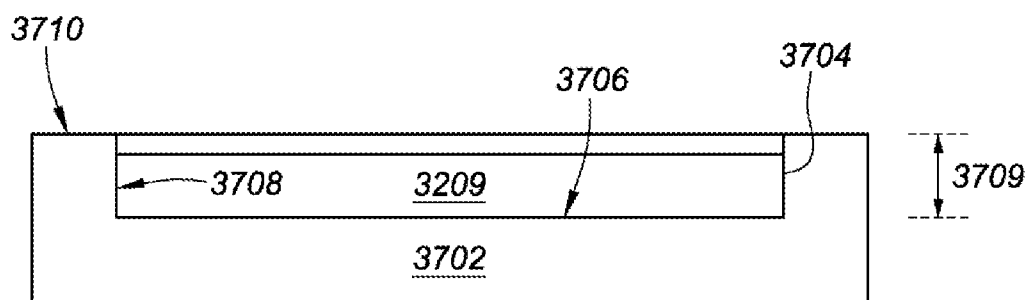


FIG. 38B

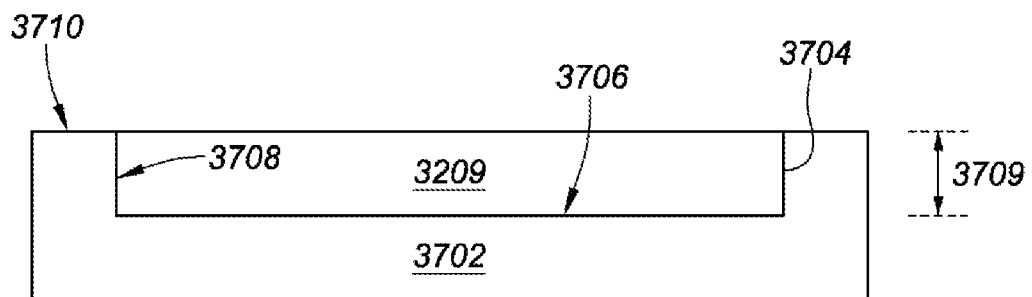


FIG. 38C

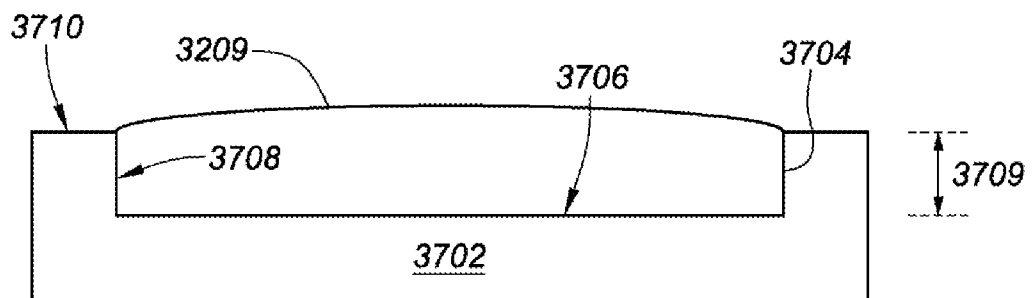


FIG. 38D

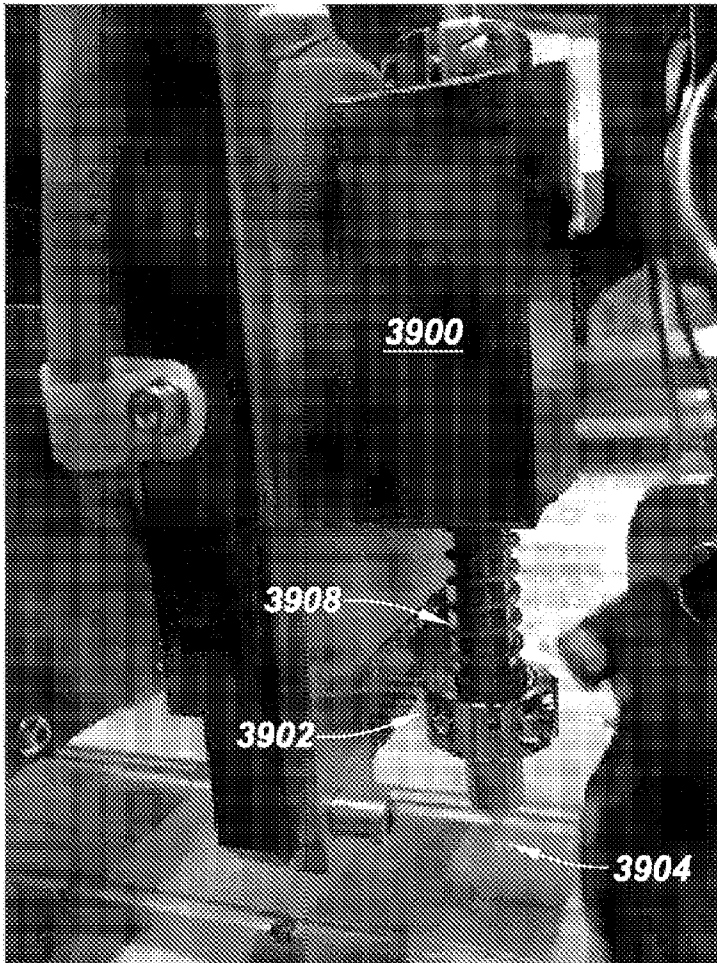


FIG. 39A

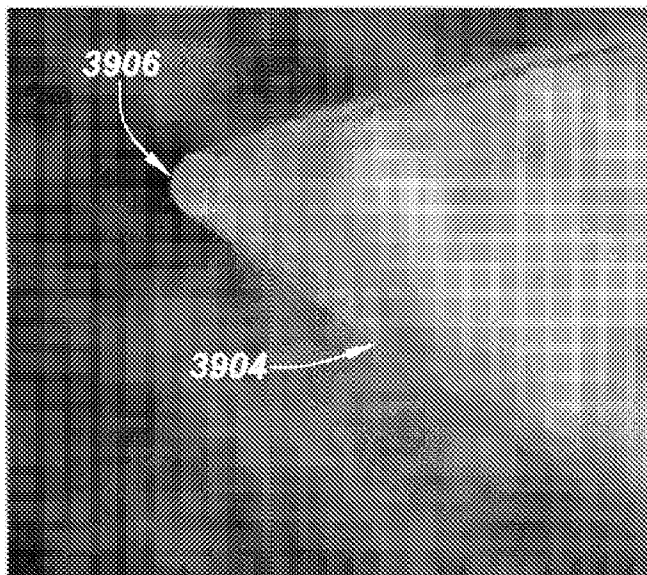
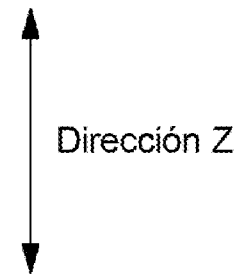


FIG. 39B

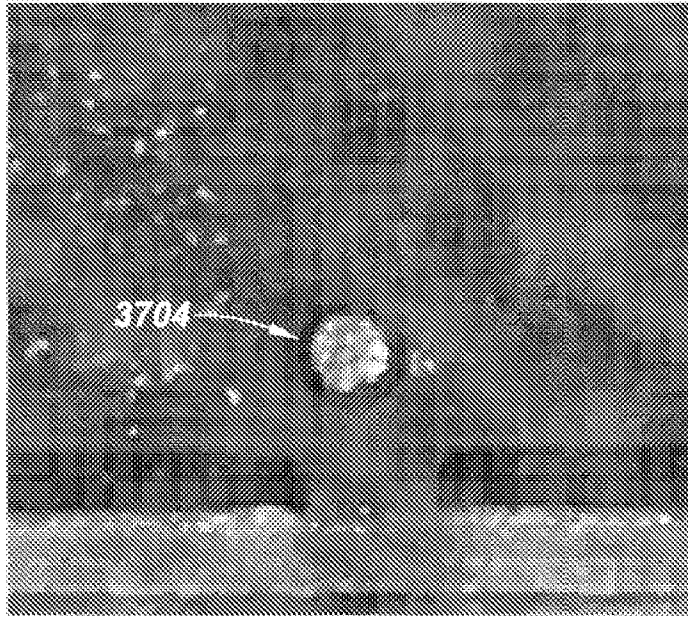


FIG. 40A

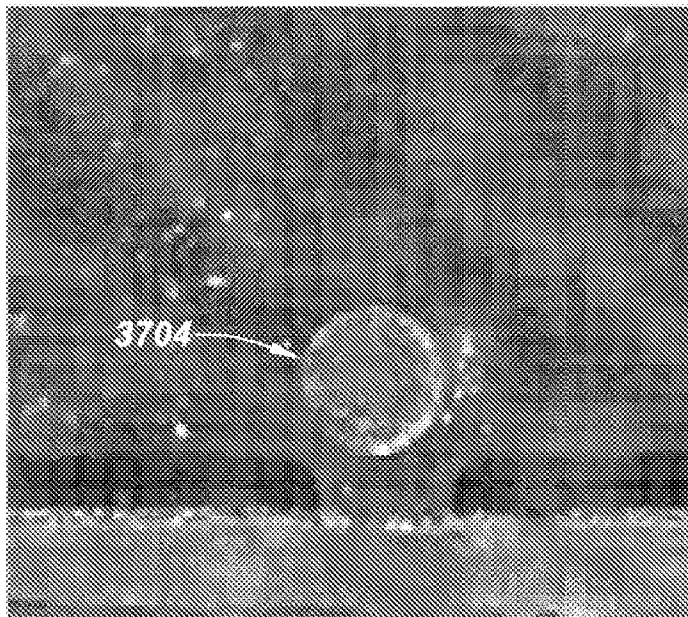


FIG. 40B

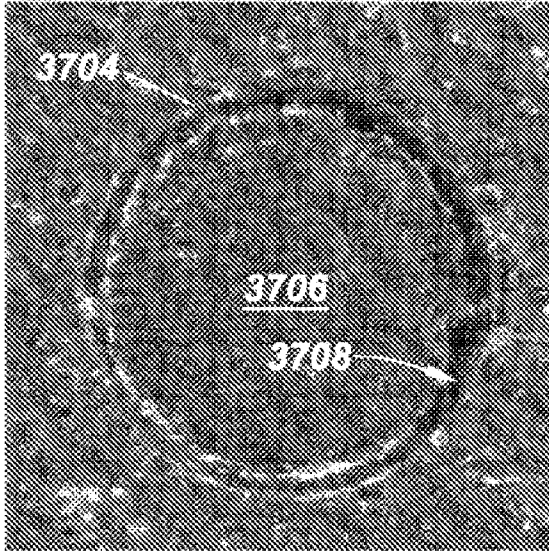


FIG. 41A

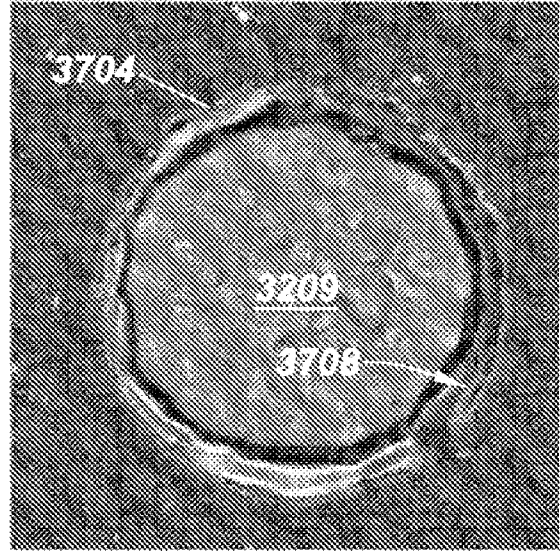


FIG. 41B

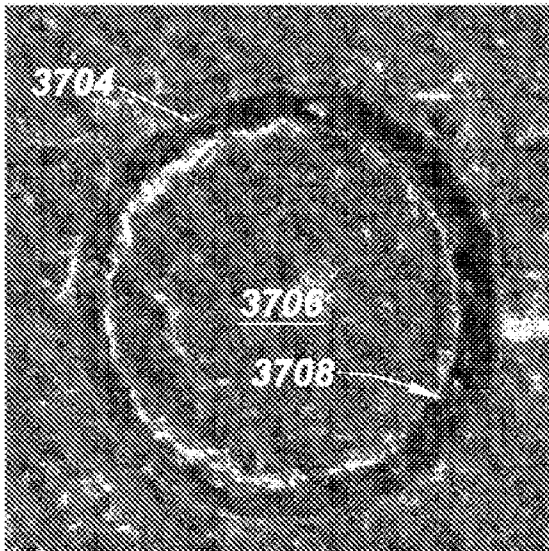


FIG. 42A

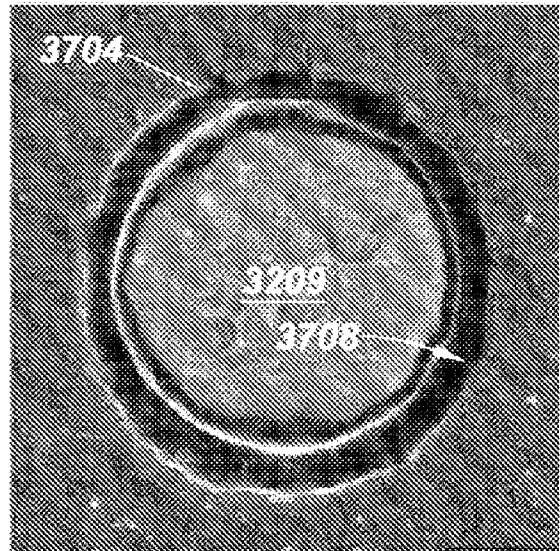


FIG. 42B

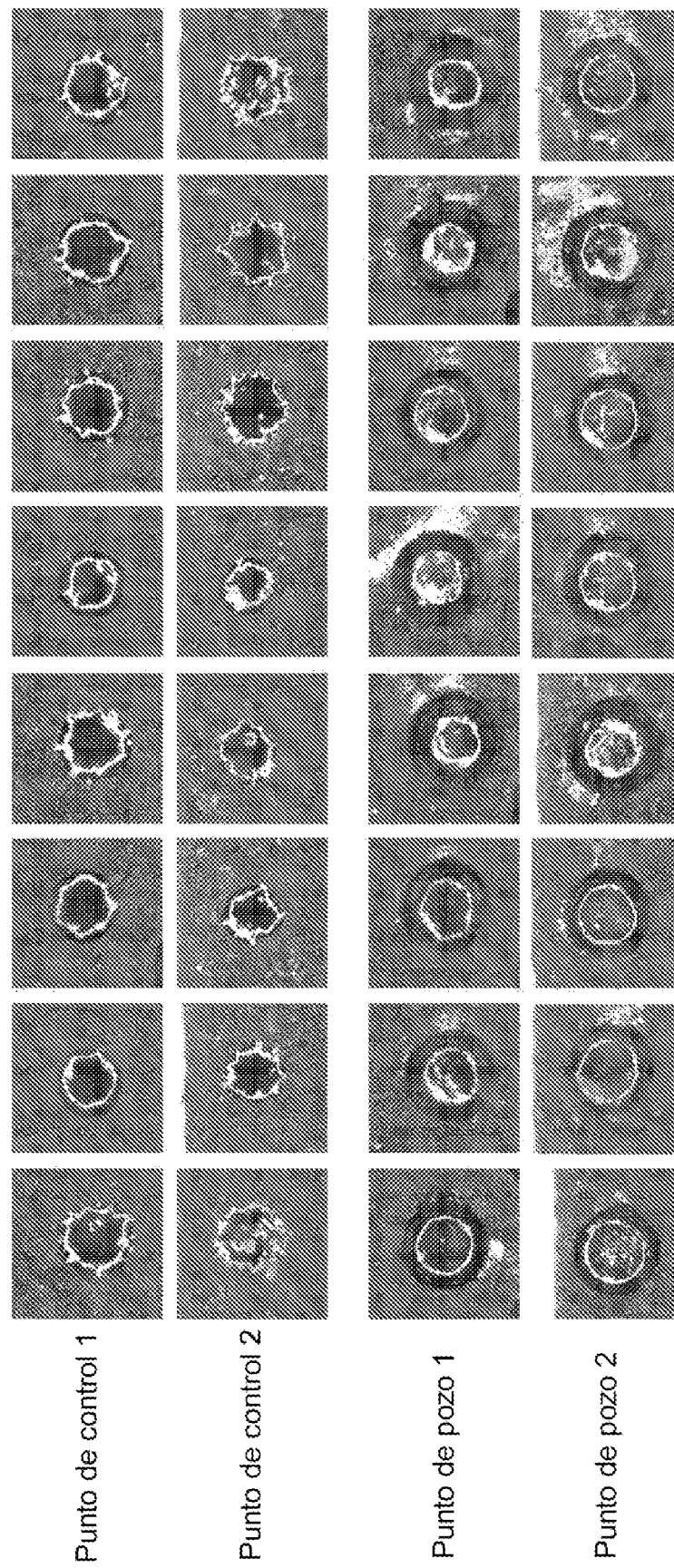


FIG. 43

4400

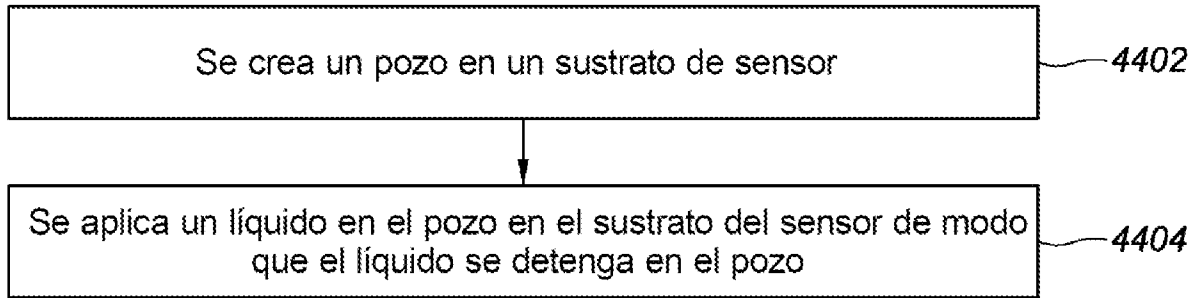


FIG. 44A

4400

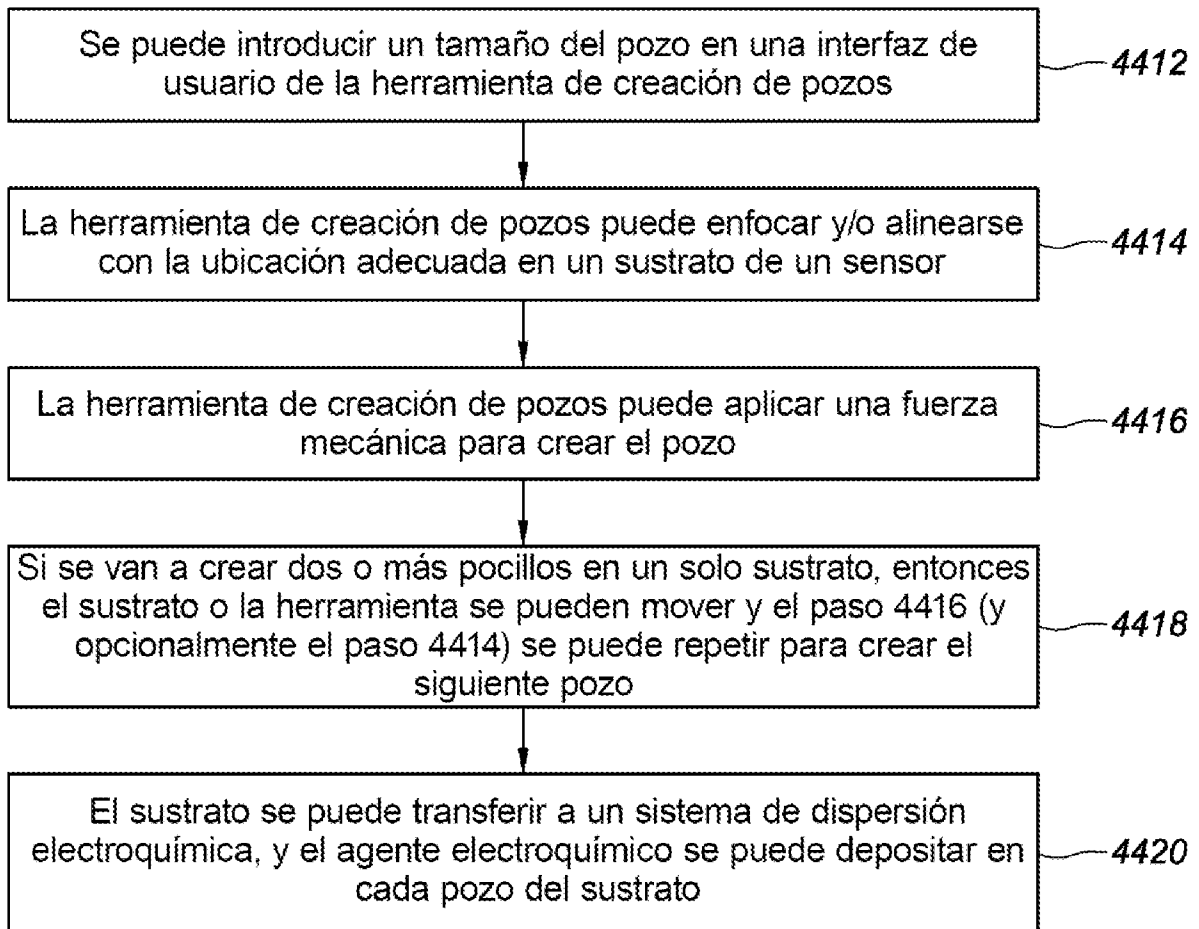


FIG. 44B