

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **3 029 533**

51 Int. Cl.:

A61B 5/00 (2006.01)

A61B 5/145 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.06.2017 PCT/EP2017/065942**

87 Fecha y número de publicación internacional: **04.01.2018 WO18002107**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.06.2017 E 17733827 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.03.2025 EP 3478155**

54 Título: **Procedimiento para proporcionar un grado de calidad de señal asociado con un valor de analito medido en un sistema de seguimiento continuo**

30 Prioridad:

29.06.2016 EP 16176940

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

24.06.2025

73 Titular/es:

**F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (100.00%)
Grenzacherstrasse 124
4070 Basel, CH**

72 Inventor/es:

RINGEMANN, CHRISTIAN

74 Agente/Representante:

LINAGE GONZÁLEZ, Rafael

ES 3 029 533 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 para proporcionar un grado de calidad de señal asociado con un valor de analito medido en un sistema de seguimiento continuo

5

Campo de la invención

La presente invención se refiere a un procedimiento para proporcionar un grado de calidad de señal asociado con un valor de analito medido en un sistema de seguimiento continuo, así como a procedimientos relacionados para determinar una cantidad de insulina que se va a administrar y para calibrar el sistema de seguimiento continuo. La presente invención se refiere además a un producto de programa informático, así como a una unidad de sensor y a un sistema de seguimiento continuo que aplican al menos uno de los procedimientos mencionados.

10

Los procedimientos y dispositivos de acuerdo con la presente invención se pueden usar principalmente para un seguimiento continuo del analito glucosa, en los que los valores de analito se miden por un biosensor en un líquido intersticial por vía subcutánea y/o *in vivo*, en los que el biosensor es implantable o parcialmente implantable. La invención se puede aplicar tanto en el campo de la atención domiciliaria como en el campo de la atención profesional, tal como en hospitales. Sin embargo, son factibles otras aplicaciones.

15

Técnica relacionada

El seguimiento de determinadas funciones corporales, más en particular, el seguimiento de una o más concentraciones de determinados analitos, desempeña un papel importante en la prevención y tratamiento de diversas enfermedades. Sin restringir otras posibles aplicaciones, la invención se describe en lo que sigue con referencia a un seguimiento continuo del analito glucosa en un líquido intersticial usando un biosensor.

25

El seguimiento de glucosa se puede realizar, específicamente, usando sensores electroquímicos además de mediciones ópticas. Son conocidos ejemplos de biosensores electroquímicos para medir glucosa, específicamente en sangre u otros líquidos corporales, a partir de los documentos US 5.413.690 A, US 5.762.770 A, US 5.798.031 A, US 6.129.823 A o US 2005/0013731 A1. En el presente documento, una región de sensor activa se aplica directamente a un sitio de medición que, en general, se dispone en un tejido intersticial y, por ejemplo, puede convertir la glucosa en una entidad cargada eléctricamente usando una enzima, en particular en glucosa oxidasa, en general abreviada como "GOD". Como resultado, la carga detectable en el biosensor electroquímico se puede relacionar con la concentración de glucosa y, por tanto, se puede usar como una variable de medición. Los ejemplos de dichos tipos de sistemas de medición transcutáneos se describen en el documento US 6.360.888 B1 o en el documento US 2008/0242962 A1.

30

35

Como se sabe en general, las mediciones de glucosa se pueden realizar como "mediciones puntuales". Para este propósito, se toma una muestra de un líquido corporal de un usuario, es decir, un ser humano o un animal, de una manera selectiva y se examina con respecto a la concentración de analito *in vitro* y/o de una manera transdérmica. Por el contrario, la medición continua del analito glucosa en el líquido intersticial, también denominada "seguimiento continuo de glucosa" o abreviado como "SCG", se ha establecido como un procedimiento para el tratamiento, seguimiento y control de un estado de diabetes. Para este propósito, la medición continua del valor de analito en el líquido intersticial se realiza por medio de un sistema transcutáneo o uno subcutáneo de manera subcutánea y/o *in vivo*. En consecuencia, el biosensor, o al menos una porción de medición del mismo, se puede disponer bajo la piel del usuario. En general, una parte de evaluación y control del sistema, también denominada "parche", se puede localizar fuera del cuerpo de un usuario. En el presente documento, el biosensor se aplica en general usando un instrumento de inserción, que se describe, de manera ejemplar, en el documento US 6.360.888 B1. Sin embargo, también son conocidos otros tipos de instrumento de inserción. Además, típicamente, se puede requerir una parte de control que se puede localizar fuera del cuerpo y que tiene que estar en comunicación con el biosensor. En general, la comunicación se establece proporcionando al menos un contacto eléctrico entre el biosensor y la parte de control, en la que el contacto puede ser un contacto eléctrico permanente o un contacto eléctrico liberable. Son conocidas y también se pueden aplicar otras técnicas para proporcionar contactos eléctricos, tales como usando contactos de resorte apropiados.

40

45

50

55

En los sistemas de medición continua de glucosa, la concentración del analito glucosa se puede determinar empleando un sensor electroquímico que comprende una celda electroquímica que tiene un electrodo de trabajo y un contraelectrodo. En el presente documento, el electrodo de trabajo puede tener una capa de reactivo que comprende una enzima con un cofactor de enzima redox activo adaptado para apoyar la oxidación del analito en el líquido corporal. La capa de reactivo puede comprender, además, un mediador redox que, típicamente, puede actuar como un aceptor de electrones. El mediador redox puede reaccionar con el cofactor de enzima y, por tanto, puede transportar los electrones recibidos del cofactor de enzima a una superficie de contraelectrodo, tal como por difusión. En la superficie de contraelectrodo, el mediador redox se puede oxidar y los electrones transferidos, en consecuencia, se pueden detectar como una corriente, en el que la corriente, preferentemente, se puede relacionar con una concentración del analito en el líquido corporal, tal como ser proporcional a la misma. Los documentos US 2003/0146113 A1 y US 2005/0123441 A1 divulgan ejemplos de este proceso.

60

65

De acuerdo con S. Shanthi y D. Kumar, *Neural Network Based Filter for Continuous Glucose Monitoring: Online Tuning with Extended Kalman Filter Algorithm*, WSEAS Transactions on Information Science and Applications, vol. 9, 2012, pp. 199-209, una evaluación de una exactitud de los sistemas de seguimiento continuo de glucosa (SCG) es compleja por dos motivos principales. En primer lugar, los sistemas SCG evalúan las fluctuaciones del nivel de glucemia indirectamente midiendo la concentración de glucosa intersticial, pero se calibran por medio de autoseguimiento para aproximar el nivel de glucemia. En segundo lugar, los datos de SCG reflejan un proceso subyacente en el tiempo y normalmente consisten en puntos de datos altamente interdependientes ordenados en el tiempo. Aparte de un desfase temporal fisiológico y una calibración incorrecta, el ruido aleatorio y los errores, en particular debido a la física del sensor y la química del sensor, podrían afectar a la exactitud de los datos del SCG. Por la presente, el rendimiento de las señales de SCG, en particular con respecto a una generación de alerta hipoglucémica y a una entrada de control en un páncreas artificial, se puede deteriorar. Estudios relacionados han demostrado que un porcentaje de falsas alarmas y alarmas omitidas es de un 50, lo que los autores asignan principalmente a un filtrado insuficiente.

El documento US 2008/249384 A1 divulga sistemas de seguimiento de glucosa para medir continuamente la concentración de glucosa en la sangre de un paciente. El sistema se adapta para comunicarse con uno o más sensores para su inserción transcutánea en un paciente y para producir señales de sensor relacionadas con la concentración de glucosa. El sistema comprende una unidad calculadora electrónica y una pantalla para visualizar la concentración de glucosa medida. La unidad calculadora electrónica comprende además medios para calcular una estimación de la incertidumbre, es decir, el grado de exactitud de la medición de glucosa, y la pantalla se configura para visualizar un intervalo que representa dicha incertidumbre.

El documento US 2005/004439 A1 divulga un procedimiento de calibración de datos de seguimiento de glucosa que incluye recopilar los datos de seguimiento de glucosa durante un período de tiempo a intervalos predeterminados. También incluye obtener al menos dos valores de glucosa de referencia de una fuente de referencia que se corresponden temporalmente con los datos de seguimiento de glucosa obtenidos en los intervalos predeterminados. También se incluye calcular las características de calibración usando los valores de glucosa de referencia y los datos de seguimiento de glucosa correspondientes para realizar una regresión de los datos de seguimiento de glucosa obtenidos. Y se incluye calibrar los datos de seguimiento de glucosa obtenidos usando las características de calibración. En modos de realización preferentes, la fuente de referencia es un medidor de glucemia, y los al menos dos valores de glucosa de referencia se obtienen a partir de análisis de sangre. En modos de realización adicionales, el cálculo de las características de calibración incluye regresión lineal y, en modos de realización particulares, regresión lineal de mínimos cuadrados. De forma alternativa, el cálculo de las características de calibración incluye regresión no lineal. La integridad de los datos se puede verificar y los datos se pueden filtrar.

El documento US 2014/121989 A1 divulga sistemas y procedimientos para medir un analito en un huésped. Más en particular, la presente invención se refiere a sistemas y procedimientos para procesar datos de sensor, que incluyen calcular una tasa de cambio de datos de sensor y/o determinar una aceptabilidad de datos de sensor o de referencia.

El documento US 2012/215462 A1 divulga sistemas y procedimientos para procesar datos de analito de sensor, que incluyen iniciar la calibración, actualizar la calibración, evaluar la aceptabilidad clínica de los datos de analito de sensor y de referencia, y evaluar la calidad de la calibración de sensor. Durante la calibración inicial, los datos de sensor de analito se evalúan durante un período de tiempo para determinar la estabilidad del sensor. El sensor se puede calibrar usando un conjunto de calibración de uno o más pares de datos de analito de referencia y de sensor coincidentes. La calibración se puede actualizar después de evaluar el conjunto de calibración para la mejor calibración en base a los criterios de inclusión con los datos de analito de referencia recién recibidos. Se proporcionan mecanismos a prueba de fallos en base a la aceptabilidad clínica de los datos de referencia y de analito y la calidad de la calibración de sensor. Los algoritmos proporcionan un análisis prospectivo y retrospectivo optimizado de los datos estimados de analito en sangre de un sensor de analito.

S. Shanthi *et al.*, s. o., se ocupan de una eliminación de errores debido a diversas distribuciones de ruido en los datos de sensor de SCG. Una red neuronal de alimentación directa se entrena con un algoritmo de filtro de Kalman extendido para anular los efectos de las distribuciones de ruido blanco gaussiano, exponencial y de Laplace en series de tiempo de SCG. La covarianza de ruido de proceso y medición valora la señal entrante. Este enfoque responde a una variabilidad interpersonal e intrapersonal de los perfiles de glucemia. La red neuronal actualiza sus parámetros de acuerdo con una proporción señal-ruido de la señal entrante. El rendimiento del sistema propuesto se analiza con la media cuadrática como métrica y se ha comparado con enfoques previos en términos de desfase temporal y ganancia relativa de suavidad. El nuevo mecanismo posibilita la aplicación de señales de SCG a la generación de alertas hipoglucémicas y la entrada al páncreas artificial.

El documento US 2014/182350 A1 divulga un procedimiento para determinar el final de la vida útil de un sensor de SCG que incluye evaluar una pluralidad de factores de riesgo usando una función de final de la vida útil para determinar un estado de final de la vida útil del sensor y proporcionar una salida relacionada con el estado de final

de la vida útil del sensor. Por tanto, este procedimiento se refiere a resolver el problema de determinar el estado o el tiempo durante el que el final de la vida útil de un sensor está cerca, de modo que se puede informar a un usuario de que se debe cambiar el sensor. La pluralidad de factores de riesgo se seleccionan de una lista que incluye un número de días en que el sensor ha estado en uso, si ha habido una disminución en la sensibilidad de la señal, si existe un patrón de ruido predeterminado, si existe un patrón de concentración de oxígeno predeterminado y un error entre los valores de BG de referencia y los valores del sensor de EGV. Para este propósito, las métricas de calidad se ajustan a escala de acuerdo con pesos predeterminados y se combinan para producir un indicador de la calidad global del valor de glucosa calculado, en el que los pesos pueden ser aplicables a cada métrica y pueden mostrar cuán indicativa es una métrica del final de la vida útil.

Problema que se va a resolver

Por lo tanto, un objetivo de la presente invención es proporcionar un procedimiento para proporcionar un grado de calidad de señal asociado con un valor de analito medido en un sistema de seguimiento continuo, un procedimiento para determinar una cantidad de insulina que se va a administrar, un procedimiento para calibrar el sistema de seguimiento continuo, un producto de programa informático, una unidad de sensor y un sistema de seguimiento continuo que evite al menos parcialmente las deficiencias de los procedimientos y dispositivos de este tipo conocidos y que al menos aborde parcialmente las dificultades mencionadas anteriormente.

En particular, se desea que los procedimientos y dispositivos de acuerdo con la presente invención puedan proporcionar un grado de calidad de señal asociado con una glucosa medida que se pueda usar en una decisión de si un valor de glucosa realmente medida al que se asocia el grado de calidad de señal se puede considerar para proporcionar una señal específica por el sistema de seguimiento continuo o no. Para este propósito, se desea, en particular, implementar un procedimiento que se pueda adaptar para adquirir consecutivamente datos medidos y proporcionar información de calidad de señal asociada, preferentemente en un enfoque casi en tiempo real o cuasicontinuo, especialmente sin interacción de usuario, durante la vida útil del biosensor. En el presente documento, el grado de calidad de señal también puede asumir un valor entre 0 y 1, en el que el valor de 0 describe una calidad insuficiente mientras que el valor de 1 se refiere a una calidad suficiente. En particular, se desea que el grado de calidad de señal pueda permitir proporcionar un valor de exactitud mejorado para su uso como entrada de control en un páncreas artificial y/o para una generación de alerta hipoglucémica a lo largo de la vida útil del biosensor.

Sumario de la invención

Este problema se resuelve por un procedimiento para proporcionar un grado de calidad de señal asociado con un valor de analito medido en un sistema de seguimiento continuo, un procedimiento para determinar una cantidad de insulina que se va a administrar, un procedimiento para calibrar el sistema de seguimiento continuo, un producto de programa informático, una unidad de sensor y un sistema de seguimiento continuo, que tiene los rasgos característicos de las reivindicaciones independientes. Los modos de realización preferentes de la invención, que se pueden conseguir de forma aislada o en cualquier combinación arbitraria, se divulgan en las reivindicaciones dependientes.

Como se usa en lo que sigue, los términos "tener", "comprender" o "incluir" o cualquier variación gramatical arbitraria de los mismos se usan de forma no exclusiva. Por tanto, estos términos se pueden referir tanto a una situación en la que, además del rasgo característico introducido por estos términos, no están presentes otros rasgos característicos en la entidad descrita en este contexto como a una situación en la que están presentes uno o más de otros rasgos característicos. Como ejemplo, las expresiones "A tiene B", "A comprende B" y "A incluye B" se pueden referir tanto a una situación en la que, además de B, no está presente ningún otro elemento en A (es decir, una situación en la que A consiste única y exclusivamente en B) como a una situación en la que, además de B, uno o más de otros elementos están presentes en la entidad A, tales como elemento C, elementos C y D o incluso otros elementos.

Además, cabe destacar que los términos "al menos uno", "uno o más" o expresiones similares que indican que un rasgo característico o elemento puede estar presente una vez o más de una vez, típicamente se usarán solo una vez cuando se introduce el rasgo característico o elemento respectivo. En lo que sigue, en la mayoría de los casos, cuando se hace referencia al rasgo característico o elemento respectivo, las expresiones "al menos uno" o "uno o más" no se repetirán, a pesar del hecho de que el rasgo característico o elemento respectivo pueda estar presente una vez o más de una vez.

Además, como se usa en lo que sigue, los términos "preferentemente", "más preferentemente", "en particular", "más en particular", "específicamente", "más específicamente" o términos similares se usan junto con rasgos característicos opcionales, sin restringir posibilidades alternativas. Por tanto, los rasgos característicos introducidos por estos términos son rasgos característicos opcionales y no pretenden restringir el alcance de las reivindicaciones de ninguna forma. La invención, como reconocerá el experto en la técnica, se puede realizar usando rasgos característicos alternativos. De forma similar, los rasgos característicos introducidos por "en un modo de realización de la invención" o expresiones similares pretenden ser rasgos característicos opcionales, sin ninguna restricción

con respecto a modos de realización alternativos de la invención, sin ninguna restricción con respecto al alcance de la invención y sin ninguna restricción con respecto a la posibilidad de combinar los rasgos característicos introducidos de dicha forma con otros rasgos característicos opcionales o no opcionales de la invención.

5 En un primer aspecto de la presente divulgación, se divulga un procedimiento para proporcionar un grado de calidad de señal asociado con un valor de analito medido en un sistema de seguimiento continuo. En el presente documento, el procedimiento comprende las siguientes etapas de procedimiento como se enumeran como sigue:

10 a) recibir un valor de analito medido de un biosensor, en el que el biosensor se adapta para medir los valores de analito, y en el que el biosensor está comprendido en un sistema de seguimiento continuo o se controla por el sistema de seguimiento continuo;

15 b) determinar al menos dos parámetros de impacto, en el que cada uno de los parámetros de impacto está influenciado por un estado de funcionamiento del sistema de seguimiento continuo, y en el que cada uno de los parámetros de impacto puede ejercer una influencia sobre una calidad de señal del biosensor, en el que la influencia de cada uno de los parámetros de impacto sobre la calidad de señal del biosensor se expresa por un peso que se asigna a cada uno de los parámetros de impacto; y

20 c) determinar el grado de calidad de señal asociado con el valor de analito medido combinando los pesos y los parámetros de impacto correspondientes; y proporcionar el grado de calidad de señal asociado con el valor de analito.

25 En el presente documento, las etapas indicadas se pueden realizar, preferentemente, en el orden dado, comenzando de este modo con la etapa a). Sin embargo, cualquiera o todas las etapas indicadas también se pueden realizar al menos parcialmente de forma simultánea, tal como durante un período de tiempo definido. Adicionalmente, las etapas indicadas en su conjunto también se pueden repetir varias veces para lograr una determinación posterior del grado de calidad de señal, tal como después de un tiempo predeterminado o en consecuencia de una aparición de un acontecimiento preespecificado. Además, también se pueden realizar etapas de procedimiento adicionales, descritas o no en el presente documento.

30 En particular, los procedimientos de acuerdo con la presente invención son procedimientos implementados por ordenador. Como se usa en general, el término "implementado por ordenador" indica que realizar el procedimiento implica usar un módulo de procesamiento, tal como un módulo de procesamiento comprendido en un ordenador, en un sistema asistido por ordenador, en una red informática o en otro aparato programable, con lo que cualquier o todos los rasgos característicos de las etapas de procedimiento se pueden realizar empleando un programa informático que se adapta para un uso en el módulo de procesamiento. Para el propósito de la presente invención, el módulo de procesamiento puede estar comprendido en el sistema de seguimiento continuo, se puede controlar por el sistema de seguimiento continuo, puede controlar el sistema de seguimiento continuo y/o se puede al menos comunicar con el sistema de seguimiento continuo. Como se expondrá más adelante con más detalle, el módulo de procesamiento, por tanto, puede estar comprendido en una unidad electrónica y/o en un receptor del sistema de seguimiento continuo.

45 De acuerdo con la etapa a) de la presente divulgación, el biosensor que se adapta para medir los valores de analito consecutivamente proporciona una pluralidad de valores de analito medidos que se reciben por el sistema de seguimiento continuo. Como se usa en general, los términos "biosensor" o "sensor de SCG" se refieren a un dispositivo arbitrario que se configura para llevar a cabo al menos un análisis médico. Para este propósito, el biosensor puede ser un dispositivo arbitrario configurado para realizar al menos un propósito diagnóstico y, específicamente, que comprende al menos un sensor de analito para realizar al menos un análisis médico. El biosensor puede comprender, específicamente, un conjunto de al menos dos componentes que pueden interactuar entre sí, tal como para realizar uno o más propósitos diagnósticos, tal como para realizar el análisis médico. Específicamente, los componentes pueden realizar al menos una detección del al menos un analito en el líquido intersticial y/o para contribuir a la al menos una detección del al menos un analito en el líquido intersticial. Además, el biosensor puede ser conectable a un dispositivo de evaluación, tal como a una unidad electrónica. Para los propósitos de la presente invención, el biosensor puede constituir o bien no una parte del sistema de seguimiento continuo. En el último caso, el biosensor, sin embargo, se puede controlar por el sistema de seguimiento continuo, en particular usando un receptor y/o una unidad electrónica del sistema de seguimiento continuo.

60 En un modo de realización en particular preferente de la presente invención, el biosensor puede ser un biosensor totalmente implantable o un biosensor parcialmente implantable que, en particular, se puede adaptar para realizar la detección del analito en el líquido corporal en un tejido subcutáneo, en particular, en un líquido intersticial. Como se usa en el presente documento, los términos "biosensor implantable" o "biosensor transcutáneo" se pueden referir a un biosensor arbitrario que se adapta para disponerse total o al menos parcialmente dentro del tejido corporal del paciente o del usuario. Para este propósito, el biosensor puede comprender una porción insertable. En el presente documento, el término "porción insertable" se puede referir en general a una parte o componente de un elemento configurado para ser insertable en un tejido corporal arbitrario. Preferentemente, el biosensor puede comprender total o parcialmente una superficie biocompatible, es decir, una superficie que puede tener los

mínimos efectos perjudiciales posibles sobre el usuario, el paciente o el tejido corporal, al menos durante las duraciones típicas de uso. Para este propósito, la porción insertable del biosensor puede tener una superficie biocompatible. Como ejemplo, el biosensor, específicamente la porción insertable del mismo, se puede cubrir total o parcialmente con al menos una membrana biocompatible, tal como una membrana de polímero o una membrana de gel que, por una parte, puede ser permeable al líquido corporal o al menos al analito comprendido en el mismo y que, por otra parte, puede retener sustancias de sensor, tales como uno o más productos químicos de prueba dentro del sensor, evitando, por tanto, una migración de las mismas hacia el tejido corporal. Otras partes o componentes del biosensor pueden permanecer en el exterior del tejido corporal.

Como se usa en general aquí, el término "paciente" se refiere a un ser humano o a un animal, independientemente de si el ser humano o el animal, respectivamente, puedan estar en una condición saludable o puedan padecer una o más enfermedades. Además, el término "usuario" se puede referir a un ser humano, ya sea el paciente o no, o, a un sistema asistido por ordenador que puede recibir y/o interpretar cualquier valor, ya sean valores medidos o valores determinados directa o indirectamente a partir de los mismos. Como ejemplo, el usuario puede ser un ser humano que padece diabetes o, además o como alternativa, una persona o un sistema asistido por ordenador que se encarga de supervisar al paciente. Sin embargo, de forma alternativa o además, la invención puede ser aplicable a otros tipos de usuarios o pacientes o enfermedades.

Como se usa además en el presente documento, el término "líquido corporal" se puede referir, en general, a un fluido, en particular un líquido, que puede estar presente típicamente en un cuerpo o un tejido corporal del usuario o del paciente y/o que se puede producir por el cuerpo del usuario o del paciente. Preferentemente, el líquido corporal se puede seleccionar del grupo que consiste en sangre y líquido intersticial. Sin embargo, adicionalmente o de forma alternativa, se pueden usar uno o más de otros tipos de líquidos corporales, tales como saliva, líquido lagrimal, orina u otros líquidos corporales. Durante la detección del al menos un analito, el líquido corporal puede estar presente dentro del cuerpo o tejido corporal. Por tanto, el biosensor se puede configurar, específicamente, para detectar el al menos un analito dentro del tejido corporal.

Como se usa además en el presente documento, el término "analito" se puede referir a un elemento, componente o compuesto arbitrario que está presente en el líquido corporal, en el que la presencia y/o la concentración del analito puede ser de interés para el usuario, el paciente o para un personal facultativo, tal como para un médico. En particular, el analito puede ser o puede comprender al menos una sustancia química o compuesto químico arbitrario que puede participar en el metabolismo del usuario o del paciente, tal como al menos un metabolito. Como ejemplo, el al menos un analito se puede seleccionar del grupo que consiste en glucosa, colesterol, triglicéridos, lactato.

Adicionalmente o de forma alternativa, sin embargo, se pueden usar otros tipos de analitos y/o se puede determinar cualquier combinación de analitos. La detección del al menos un analito específicamente puede ser, en particular, una detección específica de analito. Sin restringir otras posibles aplicaciones, la presente invención se describe en lo que sigue con particular referencia a un seguimiento continuo de glucosa en un líquido intersticial.

Como se usa en el presente documento, el término "valor de analito medido" se refiere a un resultado como se adquiere por un procedimiento de generación de al menos una señal, en particular al menos una señal de medición, que caracteriza un resultado de una medición con respecto a una propiedad del analito. De acuerdo con la presente invención, el valor de analito medido se recibe desde el biosensor, en el que el término "recibir" se refiere a un procedimiento por el que el sistema de seguimiento continuo obtiene acceso al al menos un valor de analito medido para su procesamiento adicional. Específicamente, el al menos un valor de analito medido puede ser o puede comprender al menos una señal electrónica, tal como al menos una señal de voltaje y/o al menos una señal de corriente que se puede transferir desde el biosensor al sistema de seguimiento continuo. El al menos un valor de analito medido puede ser o puede comprender al menos un valor medido analógico y/o puede ser o puede comprender al menos un valor medido digital.

Como se usa en el presente documento, el término "seguimiento continuo" se refiere a un procedimiento de adquisición consecutiva de datos y derivación de información deseada a partir de los mismos, preferentemente en un enfoque casi en tiempo real o cuasicontinuo, para proporcionar y/o actualizar con frecuencia los valores de analito medidos, en particular sin interacción de usuario. Para este propósito, se generan y evalúan una pluralidad de valores de analito medidos, a partir de los que se determina la información deseada. En el presente documento, la pluralidad de los valores de analito medidos se puede registrar dentro de intervalos de tiempo fijos o variables o, de forma alternativa o además, cuando aparece al menos un acontecimiento preespecificado. Como ejemplo, un valor de analito se puede registrar de forma rutinaria cada minuto, en el que en el caso de que un valor de analito realmente registrado se pueda desviar de un valor de analito previo por encima de un umbral, el intervalo de tiempo, sin embargo, se puede establecer en 10 segundos. Pueden ser factibles otros ejemplos dependiendo de las circunstancias del paciente o usuario. En particular, el biosensor de acuerdo con la presente invención se puede adaptar, especialmente, para el seguimiento continuo de uno o más analitos, en particular de glucosa, tal como para el tratamiento, seguimiento y control de un estado de diabetes.

De acuerdo con la etapa b) de la presente divulgación, se determinan al menos dos parámetros de impacto. Como

se usa en el presente documento, el término "determinar" se refiere a un procedimiento de generación de al menos un resultado representativo, tal como una pluralidad de resultados representativos, que se pueden adquirir, en particular, evaluando el al menos un valor de analito medido, en el que el término "evaluar" se puede referir a una aplicación de procedimientos para derivar el al menos un resultado representativo a partir de los mismos.

5

Como se usa en el presente documento, el término "parámetro de impacto" se refiere a un valor característico del sistema de seguimiento continuo, una parte del mismo o un componente que se controla por el sistema de seguimiento continuo, en particular el biosensor. Con respecto a la presente invención, solo se consideran aquellos valores característicos que, en primer lugar, están influenciados por un estado de funcionamiento del sistema de seguimiento continuo y que, en segundo lugar, pueden ejercer una influencia sobre una calidad de señal del biosensor. De acuerdo con la presente invención, se usan al menos dos parámetros de impacto, en particular, dos, tres, cuatro, cinco, seis o más parámetros de impacto, para la determinación del grado de calidad de señal que se asocia con el valor de analito medido. Como se describe a continuación con más detalle, se consideran, preferentemente, dichos valores característicos que pueden proporcionar información temporal sobre el estado de funcionamiento del sistema de seguimiento continuo durante la vida útil del biosensor.

10

15

En el presente documento, la influencia que cada uno de los parámetros de impacto puede ejercer sobre la calidad de señal del biosensor se expresa por un peso que se asigna a cada uno de los parámetros de impacto. Como se usa en general, el término "peso" se refiere a una contribución que cada uno de los al menos dos parámetros de impacto puede tener en la calidad de señal del biosensor. Por tanto, cada uno de los parámetros de impacto se puede ajustar con respecto a su contribución que puede ejecutar en la calidad de señal del biosensor en lugar de suponer una contribución igual de todos los parámetros de impacto elegidos a un resultado final. En el presente documento, el peso asignado a cada parámetro de impacto se puede determinar a partir de datos registrados previamente y una varianza correspondiente de los mismos para el parámetro de impacto respectivo. Por tanto, el peso se puede expresar en forma de un valor numérico, tal como un número que tiene un signo positivo o uno negativo. A continuación se pueden encontrar ejemplos para los pesos. De forma alternativa, el peso se puede expresar en forma de un porcentaje, en el que los porcentajes para los pesos para todos los parámetros de entrada seleccionados pueden o no sumar hasta un 100 %. Sin embargo, otros ejemplos pueden ser igualmente factibles. Sin embargo, en un modo de realización en particular preferente, se puede asignar un peso específico a cada uno de los parámetros de impacto seleccionados empleando un análisis retrospectivo de los valores de analito medidos seleccionados a medida que se reciben desde el biosensor, tal como realizando pruebas con el biosensor, en particular por la adquisición de valores de analito medidos usando el biosensor en condiciones preespecificadas conocidas del sistema de seguimiento continuo.

20

25

30

Como se usa en el presente documento, el término "estado de funcionamiento" del sistema de seguimiento continuo se refiere a al menos una propiedad medible del sistema de seguimiento continuo, de una parte del mismo, o de un componente que se controla por el sistema de seguimiento continuo, en particular el biosensor, en el que la propiedad medible puede influir temporalmente en al menos uno de los parámetros de impacto. Como resultado, el estado de funcionamiento del sistema de seguimiento continuo puede estar sujeto a una variación temporal, en el que el estado de funcionamiento que se refiere simultáneamente al momento en que el valor de analito medido se recibe por el sistema de seguimiento continuo se puede indicar, preferentemente, como "estado de funcionamiento actual" y considerarse para el procesamiento adicional, en particular, para determinar la cantidad de insulina que se va a proporcionar al paciente, tal como implementando un bolo aumentado de SCG. En consecuencia, el estado de funcionamiento del sistema de seguimiento continuo no se limita a un estado de fin de la vida útil del biosensor ni solo puede proporcionar una salida relacionada con el estado de fin de la vida útil del biosensor. En cambio, el estado de funcionamiento se refiere, de forma permanente o intermitente, a la información proporcionada relacionada con un valor temporal de la al menos una propiedad medible del sistema de seguimiento continuo.

35

40

45

De acuerdo con la presente divulgación, los al menos dos parámetros de impacto se pueden seleccionar, en particular, de la siguiente lista que comprende los parámetros de impacto que se puede considerar que están influenciados por el estado de funcionamiento del sistema de seguimiento continuo:

50

- al menos un parámetro relacionado con un filtro de Kalman;
- un tiempo de desgaste actual del biosensor;
- una antigüedad actual del biosensor;
- un intervalo de concentración actual;
- una desviación de un valor medio de analito;
- una tasa de cambio actual;
- al menos una cantidad relacionada con una calibración del biosensor;

55

60

65

- una probabilidad de fallo actual;
- un potencial actual de un contraelectrodo;
- al menos un parámetro de procedimiento de la producción del biosensor;
- una sensibilidad del biosensor; y
- al menos un valor de impedancia del biosensor.

En particular, se puede enfatizar que, si bien todos los parámetros de impacto comprendidos en esta lista pueden proporcionar información sobre el estado de funcionamiento actual del sistema de seguimiento continuo, algunos de los parámetros de impacto comprendidos en esta lista parecen intrínsecamente no poder proporcionar una salida que se podría relacionar con el estado de fin de la vida útil del biosensor. En particular, la probabilidad de fallo actual, el al menos un parámetro de procedimiento de la producción del biosensor y la al menos una cantidad relacionada con la calibración del biosensor, parecen no poder contribuir al estado de fin de la vida útil del biosensor de una manera razonable.

Las investigaciones con el sistema de seguimiento continuo existente han demostrado que una selección de los al menos dos parámetros de impacto de la siguiente lista, en particular, puede ser eficaz para determinar el grado de calidad de señal del sistema de seguimiento continuo correspondiente:

- el elemento (1,1) de una matriz de covarianza del filtro de Kalman;
- la tasa de cambio actual;
- el potencial actual de un contraelectrodo;
- el tiempo de desgaste actual del biosensor;
- un tiempo transcurrido desde la última calibración del biosensor; y
- una sensibilidad y/o admitancia del biosensor.

En un primer modo de realización, un parámetro relacionado con la matriz de covarianza de un filtro de Kalman, en particular un elemento del mismo, más particular el elemento de matriz (1,1) del mismo, se puede seleccionar como uno de los parámetros de impacto. Sin embargo, los otros elementos de matriz del mismo también se pueden usar para este propósito. Como se usa en general, el término "filtro de Kalman" se refiere a un algoritmo que usa una pluralidad de valores medidos que pueden comprender inexactitudes de medición y genera estimaciones de variables más exactas en comparación con una única medición. Preferentemente, el algoritmo puede funcionar en un procedimiento de dos etapas, en el que, en una primera etapa, el filtro de Kalman puede generar estimaciones de las variables actuales junto con su exactitud. En una siguiente etapa, los valores adquiridos en una medición posterior se pueden usar para actualizar las estimaciones, tal como usando un promedio ponderado, en el que se puede asignar un mayor peso a las estimaciones que comprenden una mayor certeza. Puesto que el algoritmo es recursivo, se puede usar para el procesamiento en tiempo real, con lo que puede ser suficiente usar el valor medido actual, los valores estimados previamente y una matriz de exactitud. Por tanto, el filtro de Kalman se aplica en el campo del procesamiento de datos, en particular como se describe en el documento US 2012/191362 A1. Cuando se aplica el filtro de Kalman, la matriz de covarianza del filtro de Kalman se puede emplear como uno de los parámetros de impacto para derivar la calidad de señal, puesto que proporciona una medida para una incertidumbre en el filtrado.

En otro modo de realización, el tiempo de desgaste actual del biosensor se puede seleccionar como uno de los parámetros de impacto. En el presente documento, el tiempo de desgaste actual se puede determinar, preferentemente, por un intervalo de tiempo después de una aplicación del biosensor al usuario. A este respecto, el tiempo de aplicación del biosensor al usuario se puede determinar, preferentemente, detectando el tiempo en el que se puede completar un circuito eléctrico que implica el biosensor. A modo de ejemplo, al aplicar un transmisor a un soporte corporal que comprende el biosensor, se puede completar el circuito eléctrico que implica al biosensor. El tiempo de desgaste actual del biosensor puede ser adecuado para este propósito, en particular, puesto que el biosensor puede comprender una membrana que, preferentemente, se puede empapar con líquido intersticial en gran medida para lograr una potenciación de la difusión de analito dentro del biosensor. Para permitir la determinación de un peso específico que se puede asignar al tiempo de desgaste actual como uno de los parámetros de impacto seleccionados, la influencia del tiempo de desgaste se puede determinar en pruebas del biosensor, que se pueden realizar, preferentemente, *in vitro*, en el que también puede ser posible *in vivo*. Como resultado, la contribución del tiempo de desgaste actual al grado de calidad de señal, por tanto, se puede modelar como una función.

En otro modo de realización, la antigüedad actual del biosensor se puede seleccionar como uno de los parámetros de impacto. En el presente documento, la antigüedad actual del biosensor se puede determinar, preferentemente, considerando un intervalo de tiempo después de que se haya concluido la producción del biosensor. La antigüedad actual del biosensor puede ser adecuada para este propósito, en particular, puesto que el biosensor puede estar sujeto a una degradación que se puede producir en uno o más componentes del biosensor independientemente de una frecuencia y/o una modalidad de su uso real.

En otro modo de realización, la desviación del valor de analito realmente medido del valor medio de analito se puede seleccionar como uno de los parámetros de impacto. Como se usa en general, el término "valor medio de analito" se refiere a un valor medio derivado máx. que se deriva de un número de valores de analito ya medidos. En el presente documento, la desviación del valor medio de analito se puede determinar, preferentemente, comparando el valor de analito medido con un valor medio que se puede derivar de un número de valores de analito medidos previamente. A modo de ejemplo, se puede considerar una media aritmética, en la que se puede determinar un promedio obtenido por la suma de los valores divididos entre el número de valores. Sin embargo, también se pueden emplear aquí otros tipos de medios, tales como una mediana o media geométrica.

En otro modo de realización, el intervalo de concentración actual con respecto al valor de analito realmente medido se puede seleccionar como uno de los parámetros de impacto. En el presente documento, el intervalo de concentración actual se puede determinar, preferentemente, por una concentración del analito dentro del líquido intersticial del usuario. El intervalo de concentración actual puede ser adecuado para este propósito, en particular, puesto que puede influir en la calidad de señal de la siguiente manera. Por una parte, una baja concentración de analito puede presentar una baja proporción señal-ruido, puesto que menos analito se puede difundir a través de la membrana del biosensor, mientras que una cantidad de uno o más interferentes puede permanecer sin modificar. Como se usa en el presente documento, la baja concentración de analito se puede referir a un intervalo de concentración de 0 a 100 mg/dl, de 0 a 60 mg/dl, de 0 a 50 mg/dl o de 0 a 40 mg/dl. Por otra parte, a intervalos de muy alta concentración, el sensor puede entrar en un régimen limitado de producto de reacción en el que el analito ya no se puede convertir completamente en una corriente. Este efecto se puede producir, en particular, en el caso en el que el oxígeno de glucosa puede ser el producto de reacción. Como se usa en el presente documento, la alta concentración se puede referir a un intervalo de concentración de 140 a 400 mg/dl, de 160 a 400 mg/dl o de 200 a 400 mg/dl. De forma similar al tiempo de desgaste actual, se puede determinar un peso específico que se puede asignar al intervalo de concentración actual como uno de los parámetros de impacto seleccionados, en las pruebas del biosensor, que se pueden realizar, preferentemente, *in vitro*, en las que, sin embargo, también puede ser posible *in vivo*. Como resultado, la contribución del intervalo de concentración actual al grado de calidad de señal, por tanto, se puede modelar como una función de la concentración actual.

En otro modo de realización, la tasa de cambio actual del valor de analito realmente medido se puede seleccionar como uno de los parámetros de impacto. En el presente documento, la tasa de cambio actual se puede determinar, preferentemente, registrando una alteración temporal del valor de analito medido. En general, la tasa de cambio actual puede proporcionar una mayor contribución a la inexactitud del valor medido cuanto más rápido cambie el valor medido. Sin pretender limitarse a ninguna teoría, este efecto se puede basar en una observación de que un desfase temporal entre un cambio de concentración del líquido intersticial y el cambio de concentración posterior en la sangre puede aumentar con una tasa de cambio creciente. Típicamente, se puede tener en cuenta cualquier tasa de cambio que pueda exceder un valor de 0,5 mg/(dl · min), de 1,0 mg/(dl · min) o de 2 mg/(dl · min). De forma similar a lo anterior, se puede determinar un peso específico que se puede asignar a la tasa de cambio actual como uno de los parámetros de impacto seleccionados en las pruebas del biosensor, que se pueden realizar, preferentemente, *in vitro*, en las que, sin embargo, también puede ser posible *in vivo*. Como resultado, la contribución de la tasa de cambio actual al grado de calidad de señal, por tanto, se puede modelar como una función.

En otro modo de realización, se puede seleccionar un parámetro relacionado con la calibración del biosensor como uno de los parámetros de impacto, tal como el número de calibraciones válidas del biosensor o el tiempo que puede haber transcurrido desde la última calibración. En el presente documento, el tiempo transcurrido desde la última calibración se puede determinar registrando el tiempo en que se puede realizar un acontecimiento de calibración, en el que el grado de calidad de señal puede disminuir con el incremento del tiempo después del último acontecimiento de calibración. De forma alternativa o además, el número de valores de calibración válidos se puede determinar, preferentemente, contando los valores de calibración que se podrían obtener con éxito con el biosensor dentro de un intervalo de tiempo definido en el pasado, preferentemente con poca desviación y a tasas de cambio lentas. Además, solo dichos valores de calibración se pueden considerar como valores de calibración válidos que se han adquirido durante un período de tiempo reciente, en el que el término "reciente" se puede referir a un período de tiempo contiguo, tal como el último día, los dos últimos días anteriores o la última semana hasta el momento de realizar el procedimiento de acuerdo con la presente invención. En consecuencia, la calidad de señal se puede incrementar aquí con un número creciente de valores de calibración válidos.

En otro modo de realización, la probabilidad de fallo actual del biosensor se puede seleccionar como uno de los parámetros de impacto. En el presente documento, la probabilidad de fallo actual se puede determinar,

preferentemente, teniendo en cuenta una probabilidad de interrupción del biosensor, a la que se puede asignar, preferentemente, un valor de 0 a 1. Una interrupción que se puede determinar directamente a partir de una señal de medición, en particular, se puede producir en un caso en el que la señal de medición puede disminuir rápidamente de una manera no fisiológica. En el presente documento, un valor mayor para la probabilidad de fallo actual puede indicar que una interrupción del biosensor puede parecer más probable, dando como resultado, por tanto, una menor calidad de señal.

En otro modo de realización en el que el biosensor puede ser un sensor electroquímico que comprende una celda electroquímica que tiene al menos un electrodo de trabajo y un contraelectrodo, en el que se puede aplicar un potencial eléctrico predefinido entre el electrodo de trabajo y el contraelectrodo, el potencial actual del contraelectrodo se puede seleccionar como uno de los parámetros de impacto. Para este propósito, el potencial actual del contraelectrodo, preferentemente, se puede determinar registrando una desviación del potencial eléctrico predefinido. Típicamente, el potencial en el contraelectrodo se puede equilibrar frente al electrodo de trabajo usando un potencióstato y manteniéndolo a un nivel constante. Como se usa en el presente documento, el término "potencióstato" se refiere a un dispositivo electrónico que se adapta para ajustar y/o medir una diferencia de voltaje entre el electrodo de trabajo y el contraelectrodo dentro de la celda electroquímica. De forma alternativa, la celda electroquímica del biosensor, adicionalmente, puede comprender un electrodo de referencia, en el que el potencial eléctrico del electrodo de trabajo se puede mantener constante con respecto al electrodo de referencia usando el potencióstato y en el que el contraelectrodo puede proporcionar una compensación actual en el electrodo de trabajo. Para este propósito, el electrodo de referencia se puede accionar dentro de un modo de funcionamiento típico que comprende límites inferiores y superiores preestablecidos como umbrales correspondientes. En consecuencia, exceder un umbral preespecificado con respecto a los límites preestablecidos puede indicar una menor calidad de señal. De forma similar a lo anterior, un peso específico que se puede asignar al potencial del contraelectrodo como uno de los parámetros de impacto seleccionados se puede determinar en pruebas de biosensor que se pueden realizar, preferentemente, *in vitro*, en las que, sin embargo, también puede ser posible *in vivo*. Como resultado, la contribución del potencial del contraelectrodo al grado de calidad de señal se puede modelar, por tanto, como una función.

En este otro modo de realización, un valor de sensibilidad y/o un valor de impedancia relacionado con el biosensor se puede seleccionar, además, como uno de los parámetros de impacto. En el presente documento, el término "valor de sensibilidad" se puede determinar midiendo una corriente sin rectificar I del biosensor, con lo que se puede tener en cuenta una concentración c de un analito, tal como de la glucosa. A modo de ejemplo, la sensibilidad S del biosensor puede mostrar una relación lineal para la concentración c , tal como por debajo de un valor empírico de 100 mg/dl a 150 mg/dl para el analito glucosa, pero presentar una curvatura más compleja para concentraciones por encima de este valor empírico. Además, el término "valor de impedancia" se puede referir a al menos un valor derivado de un espectro de impedancia del biosensor, en particular, uno o más componentes de una resistencia compleja, por ejemplo, un valor de admitancia Y en una o más frecuencias diferentes. En el presente documento, puede ser preferente medir la corriente CC sin rectificar I para determinar la sensibilidad S del biosensor, mientras que la admitancia compleja Y o un valor relacionado con la misma se puede determinar, preferentemente, usando un circuito de CA adaptado para este propósito. Sin embargo, también puede ser factible uno o más de otros valores como se derivan del espectro de impedancia.

Al proporcionar una relación entre la sensibilidad S y la admitancia Y del biosensor, se puede determinar además una relación de sensibilidad con respecto a admitancia, tal como una proporción S/Y . La relación de sensibilidad con respecto a admitancia se puede usar, preferentemente, para adquirir información sobre un estado actual de las propiedades de transporte intrínsecas de la membrana del biosensor, mientras que se pueden ignorar las propiedades geométricas de la membrana, tales como el hinchado de la membrana durante el funcionamiento del biosensor. Por tanto, la relación de sensibilidad con respecto a admitancia puede permanecer constante durante el funcionamiento del biosensor, de modo que no se puede producir una deriva *in vivo* en el biosensor, siempre que el biosensor esté controlado por difusión, es decir, siempre que una velocidad de reacción del analito sea considerablemente mayor en comparación con la tasa de difusión del analito.

Además de la relación de sensibilidad con respecto a admitancia, se pueden usar otros parámetros de impacto que se pueden determinar, además, midiendo la admitancia Y del biosensor, en particular, una capacitancia eléctrica C del biosensor, una resistencia eléctrica R_M de la membrana y/o una constante de tiempo τ que se puede obtener por la relación $\tau = R_M \cdot C$. Sin embargo, también pueden ser factibles otros parámetros de impacto.

De acuerdo con la etapa c) de la presente divulgación, se determina un grado de calidad de señal evaluando el valor de analito medido combinando al menos dos pesos individuales que se asignan cada uno a uno de al menos dos de los parámetros de impacto y los correspondientes al menos dos parámetros de impacto. Como se usa en general, los términos "grado de calidad de señal" o "medida de calidad de señal" se refieren a un valor numérico que puede ser adecuado para indicar una exactitud del valor del analito a medida que se mide por el biosensor, en el que la exactitud del biosensor se considera normalmente como una cercanía del valor medido de una cantidad del analito a un valor verdadero de la cantidad del analito. A este respecto, los valores de analito medidos como se proporcionan por cada sistema de seguimiento continuo pueden comprender cada uno un error de medición, en el que el error de medición se puede definir como una desviación estándar relativa (DER) entre los valores de

analito medidos y los valores de analito de referencia correspondientes. En el presente documento, la desviación estándar relativa (DER) puede ser una posible métrica que es aplicable para representar el error de medición. De forma alternativa o además, también se puede emplear para este propósito una desviación relativa absoluta (DRA), una desviación absoluta (DA) o una desviación estándar (DE). Como resultado, el grado de calidad de señal se puede relacionar recíprocamente con el error de medición que se puede esperar para un valor de analito medido, de modo que ningún error de medición esperado se puede expresar como un alto grado de calidad de señal, mientras que un gran error de medición esperado se puede expresar como un bajo grado de calidad de señal. En particular, por motivos prácticos, el grado de calidad de señal, preferentemente, puede asumir un valor numérico que se puede seleccionar de un intervalo numérico predefinido, tal como entre un umbral inferior que indica inexactitud completa y un umbral superior que indica exactitud completa. A modo de ejemplo, el grado de calidad de señal puede asumir un valor numérico entre 0 y 1 o, de forma alternativa, entre un 0 % y un 100 %. Sin embargo, también pueden ser factibles otros tipos de relaciones entre el grado de calidad de señal y la exactitud.

En un modo de realización particular, puede ser ventajoso además establecer el grado de calidad de señal en un valor de cero, es decir, indicar la calidad de señal como completamente inexacta, durante un periodo de tiempo preespecificado en caso de que se pueda producir un acontecimiento particular, en particular un acontecimiento que tenga una alta prioridad. En consecuencia, la calidad de señal ya se puede establecer en cero en caso de que uno de los acontecimientos de alta prioridad asuma un valor de cero, permitiendo, por tanto, un tratamiento rápido de acontecimientos específicos en la determinación de la calidad de señal. En el presente documento, el periodo de tiempo preespecificado se puede seleccionar para cubrir al menos un periodo de tiempo que puede exceder el periodo de tiempo real durante el que puede ocurrir el acontecimiento. Este tipo de acontecimiento puede incluir un procedimiento de inicialización del biosensor y/o del sistema de medición continua, tal como durante un periodo de tiempo preespecificado después de que el sistema de medición continua y/o el biosensor se puedan haber activado para medir un valor de analito y/o hasta que se pueda haber logrado las condiciones de funcionamiento predefinidas del sistema de medición continua y/o del biosensor. Este tipo de acontecimiento puede incluir además valores atípicos de voltaje y/o corriente en uno o más de los electrodos, tales como valores de voltaje inusuales en el contraelectrodo, valores de corriente que no se incrementan fisiológicamente o señales de corriente que presentan una proporción señal-ruido deficiente. También pueden ser factibles otros tipos de acontecimientos. Este modo de realización, por tanto, puede permitir tener en cuenta de una manera simple un tipo de desviaciones que se pueden producir con bastante probabilidad durante el acontecimiento correspondiente.

De acuerdo con la presente invención, la exactitud de cada uno de los valores de analito medidos se puede determinar en una aproximación razonable combinando los pesos que se asignan individualmente a cada uno de los parámetros de impacto y los parámetros de impacto correspondientes. Para este propósito, el peso para cada uno de los parámetros de impacto, por tanto, en un modo de realización en particular preferente, se puede asignar al grado de calidad de señal usando una función multivariante. Como se usa en general, el término "función multivariante" se refiere a una función adaptada para derivar al menos un resultado de al menos dos variables. Para este propósito, se puede usar una función arbitraria para derivar al menos un resultado numérico, también denominado salida, a partir de al menos dos variables, preferentemente de los pesos y los parámetros de impacto asignados individualmente, también denominados variables de entrada, en la que la función puede comprender una regla arbitraria para generar la salida usando las al menos dos variables de entrada. Preferentemente, la función multivariante es o puede comprender al menos una ecuación, en particular una ecuación lineal que usa las al menos dos variables, preferentemente los pesos y los parámetros de impacto asignados individualmente, y una pluralidad de coeficientes, derivando, de este modo, el al menos un resultado. En el presente documento, la función multivariante puede ser o puede comprender un algoritmo de una etapa en el que los pesos y los parámetros de impacto asignados individualmente se pueden usar como variables de entrada para uno y el mismo algoritmo, tal como usando una y la misma ecuación. De forma alternativa, la función multivariante puede ser o puede comprender múltiples etapas, en las que, etapa a etapa, se pueden aplicar sucesivamente dos o más algoritmos.

En un modo de realización en particular preferente, el grado de calidad de señal Q se puede determinar usando la función multivariante de acuerdo con la ecuación (1):

$$Q = \sum_i^n W_i \cdot p_i, \quad (1)$$

en la que w_i indica el i -ésimo peso asignado al i -ésimo parámetro de impacto p_i , en la que el número de serie i es un número natural ascendente no negativo dentro de un intervalo cerrado de 1 a n , en la que n indica el número de los parámetros de impacto seleccionados. De esta manera, se puede garantizar que se asigne un peso individual a cada uno de los n parámetros de impacto. Sin embargo, también pueden ser factibles otros tipos de combinaciones de los pesos y los parámetros de impacto correspondientes.

Por tanto, además de acuerdo con la etapa c), el grado de calidad de señal se proporciona como parámetro que se asocia con el valor de analito. En un modo de realización en particular preferente, el grado de calidad de señal determinado de una manera como se describe anteriormente y/o a continuación, posteriormente, se puede comunicar al usuario del sistema de seguimiento continuo como un parámetro temporal. A este respecto, sin embargo, puede ser en particular ventajoso, simultánea o consecutivamente, comunicar tanto el valor de analito medido como el grado de calidad de señal correspondiente como se describirá a continuación con más detalle. Por

tanto, de acuerdo con la presente invención, el usuario obtiene el grado de calidad de señal como un parámetro que, en cualquier acontecimiento dado donde se determine, se asocia temporalmente con el valor de analito correspondiente. Como resultado, el grado de calidad de señal puede ir junto con el valor de analito a medida que se mide a lo largo de la vida útil del biosensor, proporcionando, de este modo, de forma permanente o intermitente, una indicación sobre la exactitud real del valor de analito.

En otro aspecto de la presente divulgación, se divulga un procedimiento para determinar una cantidad de insulina que se va a administrar. En el presente documento, el procedimiento comprende las siguientes etapas de procedimiento:

d) determinar un grado de calidad de señal aplicando el procedimiento para proporcionar un grado de calidad de señal asociado con un valor de analito medido en un sistema de seguimiento continuo como se describe en el presente documento; y

e) determinar la cantidad de insulina a partir de un par de datos, en el que el par de datos comprende el valor de analito medido del biosensor y el grado de calidad de señal asociado con el valor de analito medido.

En el presente documento, las etapas indicadas se pueden realizar, preferentemente, en el orden dado, comenzando, de este modo, con la etapa d). Sin embargo, cualquiera o todas las etapas indicadas también se pueden realizar al menos parcialmente de forma simultánea, tal como durante un período de tiempo definido. Adicionalmente, las etapas indicadas en su conjunto también se pueden repetir varias veces para lograr una determinación posterior del grado de calidad de señal, tal como después de un tiempo predeterminado o en consecuencia de una aparición de un acontecimiento preespecificado. Además, también se pueden realizar etapas de procedimiento adicionales, descritas o no en el presente documento.

Con respecto a la etapa d), se puede hacer referencia a la descripción del procedimiento para proporcionar un grado de calidad de señal asociado con un valor de analito medido en un sistema de seguimiento continuo como se describe en otra parte de este documento. A este respecto, se puede mencionar que la etapa d), por tanto, comprende una aplicación de las etapas a), b) y c) de una manera como se describe anteriormente.

De acuerdo con la etapa e), la cantidad de insulina se determina a partir de un par de datos, en el que el par de datos comprende el valor de analito medido del biosensor y el grado de calidad de señal asociado con el valor de analito medido. Como se sabe en general, el término "insulina" se refiere a una hormona peptídica como se genera normalmente por las células beta en el páncreas usada para regular el metabolismo de los carbohidratos y las grasas al promover la absorción de glucosa. Sin embargo, la insulina se usa para tratar médicamente una o más enfermedades, tales como uno o más tipos de diabetes *mellitus*, en la que la cantidad de insulina, que también se puede denominar por los términos "dosis" o "bolo", que se va a proporcionar al paciente requiere una consideración cuidadosa. Para el propósito de determinar la cantidad de insulina, especialmente, para imitar un páncreas artificial, se pueden usar uno o más algoritmos, en particular, una calculadora de bolo para determinar una dosis de insulina única, un algoritmo de pLGS (suspensión predictiva de bajo nivel de glucosa) y/o un algoritmo de CTR (control con respecto a intervalo).

Como se usa en el presente documento, el término "par de datos" se refiere a una pluralidad de datos, en la que cada valor de analito medido se acopla directamente al grado de calidad de señal asociado de una manera que ambos valores se proporcionan como un doblete para un procesamiento adicional, en particular para el funcionamiento a prueba de fallos del biosensor en el sistema de seguimiento continuo. Por tanto, de acuerdo con la presente invención, no solo se tiene en cuenta el valor de analito medido real para determinar la cantidad real de insulina que se va a proporcionar al paciente, sino también el grado de calidad de señal asociado. En caso de que se pueda informar de una baja calidad de señal, puede ser ventajoso suprimir o anteceder advertencias y/o alarmas, en particular para evitar falsas alarmas, contribuyendo, por tanto, a evitar que el paciente se canse de la alarma. Tener en cuenta la calidad de la señal de esta manera, en particular, puede permitir suprimir una alarma hiperglucémica que es indicativa de una concentración de glucosa excesiva, en general, no peligrosa, mientras que una alarma hipoglucémica que es indicativa de una concentración de glucosa insuficiente que puede ser potencialmente peligrosa para el paciente se puede anteceder, igualmente. Con respecto a la potenciación de las decisiones de tratamiento, se pueden encontrar detalles adicionales en los documentos US 2011/184267 A1 y US 2014/100435 A1.

En un modo de realización en particular preferente, el par de datos, simultánea o consecutivamente, se puede comunicar a un usuario. Como ya se menciona anteriormente, esto puede ser en particular ventajoso puesto que no solo el valor de analito medido, sino también el grado de calidad de señal asociada de un valor de analito medido se puede usar, por lo tanto, en una decisión de si se puede considerar un valor de analito realmente medido para proporcionar una señal específica al sistema de seguimiento continuo, en particular para determinar la cantidad de insulina que se va a proporcionar al paciente. Como resultado, el grado de calidad de señal, por tanto, puede permitir proporcionar un valor de exactitud mejorado para el uso como una entrada de control en un páncreas artificial y/o para una generación de alerta hipoglucémica.

En otro aspecto de la presente divulgación, se divulga un procedimiento para calibrar el sistema de seguimiento continuo. Este procedimiento comprende las etapas de determinar al menos un factor de calibración comparando al menos un valor de analito medido con un valor para un contenido de analito, en el que se determina un grado de calidad de señal asociado con el valor de analito medido aplicando el procedimiento para determinar el grado de calidad de señal de un valor de analito medido en un sistema de seguimiento continuo como se describe en otra parte en este documento. Por tanto, se puede adquirir una relación general entre el valor de analito medido y el valor para el contenido de analito considerando el grado de calidad de señal asociado cuando se aplica la al menos una medición de calibración. La relación general se puede informar, por ejemplo, en forma de una o más curvas de calibración. A este respecto, se ha de entender que la relación general quiere decir una regla para una pluralidad de diferentes valores de analito medidos sobre el valor para el contenido de analito, describiendo esta regla cómo el valor para el contenido de analito puede influir en el valor de analito medido. La regla se puede verificar para un intervalo continuo de valores para el contenido de analito o bien para un intervalo discontinuo de valores respectivos, por ejemplo, una cantidad de valores espaciados entre sí. En consecuencia, la relación general, por ejemplo, puede incluir una asignación punto a punto de múltiples valores, un factor de calibración, una curva de calibración o una función de calibración a la influencia correspondiente.

Para la calibración, el al menos un valor de analito medido se pondera, además, conforme a su grado de calidad de señal asociado. En un modo de realización en particular preferente, el al menos un valor de analito medido solo se puede usar para la calibración en un caso en el que su grado de calidad de señal asociado excede un umbral de calidad predefinido. A modo de ejemplo, la calibración del sistema de seguimiento continuo solo se puede realizar en caso de que el valor de analito medido en cuestión pueda exceder el umbral de calidad predefinido. En consecuencia, la calibración del sistema de seguimiento continuo solo se puede realizar con valores de analito medidos de alta calidad. Como resultado, se puede requerir un número de calibraciones más pequeño para el sistema de seguimiento continuo.

En otro modo de realización, al menos dos valores de analitos medidos, preferentemente, dos, tres, cuatro, cinco, seis, ocho, diez o doce valores de analitos medidos, se pueden registrar y combinar con respecto a sus grados de calidad de señal asociados. Para este propósito, se puede formar un valor medio, preferentemente una mediana, del número seleccionado de los valores de analito medidos ponderando cada uno de los valores de analito medidos con un valor correspondiente que se puede basar en el grado de calidad de señal asociado. A modo de ejemplo, se puede formar una mediana de los diez valores de analito medidos, con lo que cada uno de los diez valores de analito medidos se puede ponderar por su grado de calidad de señal asociado para usarse con propósitos de calibración.

En consecuencia, el factor de calibración se puede determinar, preferentemente, usando calibraciones previas y ponderando los factores de calibración con los grados de calidad de señal correspondientes. Por tanto, la calibración se puede realizar determinando los valores deseados en una pluralidad de muestras de prueba o muestras de calibración en las que es conocido el valor para el contenido de analito. Por ejemplo, puede ser posible preparar muestras de prueba que tengan una concentración definida del analito conocido y sobre las que el parámetro de impacto seleccionado pueda ejercer una influencia definida. De esta manera, puede ser posible determinar una cantidad de tripletes de valores, de los que cada uno puede comprender un par de valores, en los que cada par de datos comprende el valor de analito medido y el valor para el contenido de analito, y el grado de calidad de señal asociado. Los pares de valores pueden describir por sí mismos la relación general, o la relación general se puede verificar, por ejemplo, por medio de un ajuste, en el que se puede considerar la calidad de señal asociada. En algunos casos, puede ser posible que la relación general se describa por una línea recta con respecto a un determinado eje, en la que la pendiente y la intersección del eje se pueden determinar usando un ajuste apropiado. A continuación, se puede usar la línea recta como una curva de calibración. También pueden ser posibles curvas de calibración más complejas, por ejemplo, funciones exponenciales y/o polinomios, que pueden describir mejor la relación mencionada.

La relación general, más en particular la curva de calibración o la función de calibración, se puede almacenar en particular en al menos un almacenamiento de datos, por ejemplo, en un almacenamiento de datos volátiles y/o no volátiles, que se puede conectar a al menos una unidad de evaluación, tal como en forma de un dispositivo de procesamiento de datos. La unidad de evaluación se puede configurar para llevar a cabo completa o parcialmente las etapas de procedimiento de los procedimientos de acuerdo con la presente invención. La medición de calibración también se puede llevar a cabo en la unidad de evaluación o, de forma alternativa, independientemente de la misma.

En un modo de realización en particular preferente, se puede determinar un intervalo de calibración beneficioso aplicando los grados de calidad de señal. Como se usa en el presente documento, el término "intervalo de calibración beneficioso" se puede referir a un intervalo de tiempo al final del que se puede recomendar, en particular, realizar un procedimiento de evaluación adicional del sistema de seguimiento continuo. Como resultado, el sistema de seguimiento continuo, por lo tanto, puede funcionar siempre de una manera bien calibrada. Por la presente, se puede potenciar la calibración y, por consiguiente, la exactitud del sistema de seguimiento continuo.

Además, el intervalo de calibración beneficioso se puede comunicar a un usuario que, por tanto, puede ser capaz

de realizar el procedimiento de evaluación adicional poco después. De forma alternativa, el sistema de seguimiento continuo puede realizar automáticamente el procedimiento de evaluación adicional después del intervalo de calibración beneficioso, a menos que una situación crítica del paciente que pueda requerir la medición de inmediato de valores de analito adicionales pueda tener prioridad.

Además, en un caso en el que el grado de calidad de señal puede descender por debajo de un primer umbral de calidad predefinido, se puede suprimir una alarma y solo activarse después de que el grado de calidad de señal cumpla un segundo umbral de calidad predefinido. En el presente documento, el segundo umbral de calidad predefinido puede ser mayor o menor en comparación con el primer umbral de calidad predefinido. De forma alternativa, en un caso en el que el grado de calidad de señal puede descender por debajo de un umbral de calidad predefinido, una alarma se puede anteceder. Estos tipos de procedimiento, en particular, pueden ser ventajosos para evitar que el paciente se canse de la alarma, en los que el tipo de procedimiento preferente puede depender de una consideración de si las alarmas positivas falsas o negativas falsas pueden constituir un problema importante en la situación pertinente.

Con respecto al biosensor, el valor de analito medido, el grado de calidad de señal y el sistema de seguimiento continuo, se puede hacer referencia a la descripción del procedimiento para proporcionar un grado de calidad de señal asociado con un valor de analito medido en un sistema de seguimiento continuo como se describe en otra parte de este documento.

En otro aspecto de la presente invención, se divulga una unidad de sensor. En el presente documento, la unidad de sensor comprende un biosensor, una unidad electrónica y un parche montable. Con respecto al biosensor, se puede hacer referencia a la descripción del biosensor como se describe anteriormente y/o a continuación.

Como se usa en general, el término "unidad electrónica" se refiere a un dispositivo arbitrario que tiene al menos un componente electrónico. De acuerdo con este aspecto de la presente invención, la unidad electrónica se adapta para realizar uno cualquiera de los procedimientos de acuerdo con la presente invención, en particular, el procedimiento para proporcionar un grado de calidad de señal asociado con un valor de analito medido en un sistema de seguimiento continuo. Para este propósito, la unidad electrónica, en particular, puede comprender al menos un componente electrónico para uno o más de realizar una medición con el biosensor, tal como realizar una medición de voltaje o una medición de corriente, registrar señales de sensor, almacenar señales de medición o datos de medición, transmitir señales de sensor o datos de medición a otro dispositivo. La unidad electrónica se puede realizar específicamente como un transmisor o puede comprender un transmisor, para transmitir datos. Son factibles otros modos de realización de los componentes electrónicos.

Además, el término "parche montable" en general se refiere a un dispositivo que se adapta para recibir tanto el biosensor como la unidad electrónica de una manera en que la unidad de sensor se puede disponer por la presente. Para este propósito, el parche montable puede presentar un estado conectado o un estado desconectado, en el que, en el estado desconectado, la unidad de sensor puede no estar en funcionamiento. Sin embargo, en el estado conectado, tanto el biosensor como la unidad electrónica se pueden conectar por el parche montable de manera que la unidad de sensor, a continuación, puede estar en funcionamiento. Además, puesto que el biosensor como se usa de acuerdo con la presente invención, específicamente, puede ser un biosensor totalmente implantable o un biosensor parcialmente implantable, en particular, adaptarse para realizar la detección del analito en el líquido corporal en un tejido subcutáneo, en particular, en un líquido intersticial, el parche montable, preferentemente, se puede disponer en la piel del usuario. Por tanto, la unidad de sensor que incluye el biosensor, la unidad electrónica y el parche montable se pueden llevar, en general, en el cuerpo del paciente.

En otro aspecto de la presente invención, se divulga un sistema de seguimiento continuo. En el presente documento, el sistema de seguimiento continuo comprende una unidad de sensor y un receptor, en el que la unidad de sensor comprende un biosensor, una unidad electrónica y un parche montable, y en el que la unidad electrónica y/o el receptor se adaptan para realizar el procedimiento para proporcionar un grado de calidad de señal asociado con un valor de analito medido en un sistema de seguimiento continuo tal como se describe anteriormente. Con respecto a la unidad de sensor, el biosensor, la unidad electrónica y el parche montable, se puede hacer referencia a la descripción de la unidad de sensor como se describe anteriormente.

Como se describe anteriormente, la unidad de sensor que incluye el biosensor, la unidad electrónica y el parche montable se puede considerar como parte de una partición corporal del sistema de seguimiento continuo. Por el contrario, el receptor se puede considerar, en general, como una partición de mano y/o portátil del sistema de seguimiento continuo. En particular, el receptor puede comprender uno o más de un control remoto personalizado o un teléfono inteligente. Sin embargo, independientemente de sus modos de realización particulares, la unidad electrónica y/o el receptor se configuran para realizar las etapas de procedimiento como se describe en otra parte de este documento. En el presente documento, al menos uno de la unidad electrónica y el receptor se pueden conectar de forma funcional al biosensor, en el que el término "conectado de forma funcional" se puede referir específicamente a un estado en el que dos o más objetos se conectan entre sí de una manera que pueden interactuar entre sí. Específicamente, el biosensor se puede conectar de forma funcional a la unidad electrónica y/o al receptor de una manera que las señales de sensor del biosensor se pueden transmitir a la unidad electrónica

y/o al receptor, respectivamente. Como se usa en el presente documento, el término "conectado de forma funcional" también puede incluir una conexión eléctricamente conductora, en la que el biosensor se puede conectar eléctricamente por medio de al menos uno de un material adhesivo conductor o una conexión de enchufe.

5 La invención divulga y propone además un programa informático que incluye instrucciones ejecutables por ordenador para realizar uno o más de los procedimientos de acuerdo con la presente invención en uno o más de los modos de realización incluidos en el presente documento cuando el programa se ejecuta en un ordenador o red informática. Específicamente, el programa informático se puede almacenar en un soporte de datos legible por ordenador. Por tanto, específicamente, una, más de una o incluso todas las etapas de procedimiento como se indica anteriormente se pueden realizar usando un ordenador o una red informática, preferentemente usando un programa informático.

15 La invención divulga y propone además un producto de programa informático que tiene medios de código de programa para realizar el procedimiento de acuerdo con la presente invención. Específicamente, los medios de código de programa se pueden almacenar en un soporte de datos legible por ordenador.

20 Además, la divulgación divulga y propone un soporte de datos que tiene una estructura de datos almacenada en el mismo, que, después de cargarlo en un ordenador, un sistema asistido por ordenador o red informática, tal como en una memoria de trabajo o memoria principal del ordenador, el sistema asistido por ordenador o red informática, puede ejecutar el procedimiento de acuerdo con uno o más de los modos de realización divulgados en el presente documento.

25 La divulgación propone y divulga además un producto de programa informático con medios de código de programa almacenados en un soporte legible por máquina, para realizar el procedimiento de acuerdo con uno o más de los modos de realización divulgados en el presente documento, cuando el programa se ejecuta en un ordenador, un sistema asistido por ordenador o red informática. Como se usa en el presente documento, el término "producto de programa informático" se refiere al programa como un producto comercializable. El producto puede existir, en general, en un formato arbitrario, tal como en un formato impreso, o en un soporte de datos legible por ordenador. Específicamente, el producto de programa informático se puede distribuir sobre una red de datos, tal como Internet.

30 La divulgación propone y divulga además una señal de datos modulada que contiene instrucciones legibles por un sistema informático, un sistema asistido por ordenador o red informática, para realizar el procedimiento de acuerdo con uno o más de los modos de realización como se divulga en el presente documento.

35 Preferentemente, en referencia a los aspectos de la invención implementados por ordenador, una o más de las etapas de procedimiento o incluso todas las etapas de procedimiento del procedimiento de acuerdo con uno o más de los modos de realización divulgados en el presente documento se pueden realizar usando un ordenador, un sistema asistido por ordenador o red informática. Por tanto, en general, se puede realizar cualquiera de las etapas de procedimiento, incluyendo la provisión y/o manipulación de datos usando un ordenador, un sistema asistido por ordenador o una red informática. En general, estas etapas de procedimiento pueden incluir cualquiera de las etapas de procedimiento, típicamente excepto las etapas de procedimiento que requieren trabajo manual, tales como proporcionar las muestras y/o determinados aspectos de realizar las mediciones reales.

45 En un modo de realización preferente, se puede usar, por tanto, un control remoto como dispositivo portátil, en el que el programa informático se puede preinstalar y/o actualizar en el control remoto. Como se usa en el presente documento, el término "control remoto" se puede referir a un dispositivo portátil del sistema de seguimiento continuo que se puede configurar para hacer funcionar de forma inalámbrica el sistema de seguimiento continuo desde una distancia, en particular desde una distancia corta, tal como unos pocos metros. En el presente documento, el control remoto puede funcionar usando pulsos de radiación infrarroja codificados digitalmente para controlar una pluralidad de funciones del sistema de seguimiento continuo. Para este propósito, el control remoto puede ser un dispositivo portátil de mano inalámbrico que comprende una serie de botones para ajustar las funciones y comunicar los ajustes al sistema de seguimiento continuo. Para este propósito, el control remoto puede usar tanto el al menos un valor de analito como el grado de calidad de señal asociado correspondiente para un procesamiento de datos adicional, en particular, para determinar la cantidad de insulina que se va a proporcionar al paciente, preferentemente, implementando un bolo aumentado de SCG, es decir, una dosis con un valor que se puede ajustar mejor a los requisitos reales del paciente debido al seguimiento continuo del valor de analito en relación con los grados de calidad de señal asociados. Además, el control remoto puede comprender una pantalla en la que se pueden visualizar los datos a medida que se reciben desde el sistema de seguimiento continuo, en particular uno o más valores de analito medidos, los grados de calidad de señal asociados, el intervalo de calibración beneficioso y/u otros datos que se pueden relacionar con los datos mencionados o no. Sin embargo, pueden ser factibles otras disposiciones, tales como radiación ultrasónica, capacidades posibilitadas por sensor de movimiento, control de voz y/o conectividad Bluetooth.

65 Por tanto, el control remoto se puede configurar para comunicarse con cualquiera o todos los componentes del sistema de seguimiento continuo. Sin embargo, en un modo de realización en particular preferente, el control remoto se puede configurar para comunicarse solo con un conjunto predeterminado de los componentes del

sistema de seguimiento continuo. Este tipo de disposición puede permitir, en particular, activar el acceso para el usuario solo a las funciones predeterminadas del sistema de seguimiento continuo, mientras que otras funciones se pueden controlar por separado.

5 En un modo de realización en particular preferente de la presente invención, se puede usar un teléfono inteligente como dispositivo portátil. Como se usa en general, el término "teléfono inteligente" se refiere a un dispositivo portátil para uso móvil o de mano, que normalmente comprende un teléfono móvil y un sistema de funcionamiento móvil que puede abrir la oportunidad de usar rasgos característicos conocidos de un sistema de funcionamiento de ordenador personal. En general, el teléfono inteligente está equipado con una pantalla táctil para la interacción del usuario, se configura para ejecutar programas informáticos que normalmente se denominan aplicación, abreviados como "app", y se adapta para el acceso a Internet. Además, el teléfono inteligente puede tener una o más de una cámara, una cámara de vídeo, una grabadora de voz, reconocimiento de voz, comunicación de campo cercano o un puerto infrarrojo. Como resultado, el programa informático configurado para realizar uno o más de los procedimientos de acuerdo con la presente invención, por tanto, se puede descargar de Internet en forma de una aplicación. Por tanto, el programa informático configurado para realizar las instrucciones está disponible en un teléfono inteligente, en el que el programa informático se puede configurar, preferentemente, para incluir el teléfono inteligente en el sistema de seguimiento continuo.

20 En consecuencia, el teléfono inteligente se puede comunicar con el sistema de seguimiento continuo por medio de la aplicación mencionada. Para este propósito, el teléfono inteligente no solo puede permitir visualizar los datos a medida que se reciben desde el sistema de seguimiento continuo, ajustar las funciones del sistema de seguimiento continuo y comunicar los ajustes al sistema de seguimiento continuo de manera similar al control remoto, sino también realizar cualquiera o todas las etapas de procedimiento como se describe en otra parte de este documento usando la aplicación. Sin embargo, también pueden ser factibles otras oportunidades, tales como visualizar los datos recibidos desde el sistema de seguimiento continuo por una salida de voz, y ajustar las funciones del sistema de seguimiento continuo por medio de un micrófono y reconocimiento de voz. Además, los dispositivos que se pueden indicar por los términos "asistente digital personal", "ordenador de tableta" o "tableta" y que presentan una serie de rasgos característicos comunes con la definición como se proporciona aquí también se pueden considerar como un teléfono inteligente.

30 Los procedimientos de acuerdo con la presente invención presentan una serie de ventajas con respecto a la técnica anterior. Los procedimientos y dispositivos de acuerdo con la presente invención pueden adquirir datos consecutivamente y derivar información deseada de los mismos, preferentemente en un enfoque casi en tiempo real o cuasicontinuo, para proporcionar y/o actualizar con frecuencia los valores de analito medidos, en particular sin interacción de usuario. En consecuencia, el grado de calidad de señal que se asocia con un valor de glucosa medido como se determina usando los procedimientos y dispositivos de acuerdo con la presente invención y, en particular, proporcionado conjuntamente con el valor de glucosa medido asociado a un usuario se puede usar, preferentemente, en una decisión terapéutica y/o para una calibración de una manera más fiable en comparación con los sistemas de seguimiento continuo conocidos. Además, los presentes procedimientos se pueden usar, en base a estas consideraciones, además para realizar un seguimiento de un funcionamiento a prueba de fallos del biosensor. Por tanto, el grado de calidad de señal como se determina aquí puede permitir proporcionar un valor de exactitud mejorado para su uso como una entrada de control en un páncreas artificial y/o para una generación de alerta hipoglucémica a lo largo de la vida útil del biosensor. Además, también se puede potenciar la calibración y, por consiguiente, la exactitud del sistema de seguimiento continuo.

45 **Breve descripción de las figuras**

Otros detalles de la invención se pueden derivar de la siguiente divulgación de modos de realización preferentes. Los rasgos característicos de los modos de realización se pueden conseguir de manera aislada o en cualquier combinación. La invención no se restringe a los modos de realización. Los modos de realización se representan esquemáticamente en las figuras. Los números de referencia idénticos en las figuras se refieren a elementos idénticos o elementos funcionalmente idénticos o a elementos correspondientes entre sí con respecto a sus funciones.

55 **En las figuras:**

la figura 1 ilustra esquemáticamente transcurso de un procedimiento para proporcionar un grado de calidad de señal asociado con un valor de analito medido en un sistema de seguimiento continuo y de un procedimiento relacionado para determinar una cantidad de insulina que se va a administrar; y

60 la figura 2 ilustra una serie de errores de medición observables que se representan frente al error de medición expresado como una desviación estándar relativa (DER).

65 **Descripción detallada de los modos de realización**

La figura 1 ilustra esquemáticamente un modo de realización en particular preferente para un transcurso de un

procedimiento 110 para proporcionar un grado de calidad de señal 112 asociado con un valor de analito 114 medido en un biosensor 116, en el que el biosensor 116 está comprendido en un sistema de seguimiento continuo 118 (no representado aquí) o en el que el biosensor 116 se controla por el sistema de seguimiento continuo 118. Independientemente de los detalles de una relación entre el biosensor 116 y el sistema de seguimiento continuo 118, el biosensor 116 se adapta para medir los valores de analito de un usuario 120.

En este modo de realización en particular preferente, el biosensor 116 es un biosensor totalmente implantable que se adapta para realizar la detección del analito en el líquido corporal en un tejido subcutáneo, en particular, en un líquido intersticial. En consecuencia, el biosensor implantable o transcutáneo 116 se adapta para disponerse totalmente dentro del tejido corporal del usuario 120. Para este propósito, el biosensor comprende una porción insertable 122 configurada para insertarse en el tejido corporal. Preferentemente, el biosensor puede comprender total o parcialmente una superficie biocompatible, es decir, una superficie que puede tener los mínimos efectos perjudiciales posibles sobre el usuario 120 o el tejido corporal, al menos durante las duraciones típicas de uso. Como ejemplo, el biosensor 116, específicamente la porción insertable 122 del mismo, se cubre total o parcialmente con al menos una membrana biocompatible, tal como una membrana de polímero o una membrana de gel que, por una parte, es permeable para el líquido corporal, al menos para el analito comprendido en el mismo, y que, por otra parte, se adapta para retener sustancias de sensor, tales como uno o más productos químicos de prueba dentro del sensor, evitando, por tanto, una migración de las mismas hacia el tejido corporal.

En este modo de realización, el biosensor 116 es una parte de una unidad de sensor 124 que, aparte del biosensor 116, comprende una unidad electrónica 126 y un parche montable 128. En el presente documento, la unidad electrónica 126 se adapta para realizar los procedimientos de la presente invención, en particular el procedimiento 110 para determinar el grado de calidad de señal 112 del valor de analito 114 medido en un sistema de seguimiento continuo 118. Como se ilustra esquemáticamente en la figura 1, el parche montable 128 se dispone sobre la piel del usuario 120 y presenta un estado conectado en el que tanto el biosensor 116 como la unidad electrónica 126 se conectan por medio del parche montable 128 de manera que la unidad de sensor 124 puede funcionar.

De acuerdo con la etapa a) del procedimiento 110 para determinar el grado de calidad de señal 112 del valor de analito 114 medido en el biosensor 116, el valor de analito 114 a medida que se mide en un biosensor 116, también indicado como s , se recibe por un módulo de procesamiento 130, en el que el módulo de procesamiento 130 se comunica con el sistema de seguimiento continuo 118. Preferentemente, un programa informático 132, también denominado aplicación o app, configurado para realizar las instrucciones del procedimiento 110 está disponible en un teléfono inteligente 134, en el que el programa informático 132 se configura en este modo de realización para incluir el teléfono inteligente 134 en el sistema de seguimiento continuo 118. En consecuencia, el teléfono inteligente 134 se comunica con el sistema de seguimiento continuo 134 por medio del programa informático 132 sin interacción del usuario 120.

De acuerdo con la etapa b) del procedimiento 110 para determinar el grado de calidad de señal 112 del valor de analito 114 medido en el biosensor 116, se determinan al menos dos parámetros de impacto 136, también indicados por p_i . De acuerdo con la presente invención, un estado de funcionamiento del sistema de seguimiento continuo 118 ejerce una influencia 138 sobre los parámetros de impacto 136, y en el que cada uno de los parámetros de impacto puede ejercer una influencia 140 sobre la calidad de señal del biosensor 116. En el presente documento, una influencia 142 de cada uno de los parámetros de impacto 136 en la calidad de señal del biosensor 116 se expresa por un peso 144, también indicado por w_i , en el que el peso w_i 144 se asigna al parámetro de impacto p_i 136.

De acuerdo con la etapa c) del procedimiento 110 para proporcionar el grado de calidad de señal 112 al valor de analito 114 a medida que se mide en el biosensor 116, el grado de calidad de señal 112, también indicado por Q y que se asocia con el valor de analito medido s 114, se determina combinando el peso w_i 144 que se asigna a cada uno del parámetro de impacto p_i 136, y el parámetro de impacto p_i 136 correspondiente, en particular usando la función multivariante de acuerdo con la ecuación (1):

$$Q = \sum_i^n w_i \cdot p_i, \quad (1)$$

en la que w_i indica el i -ésimo peso 144 asignado al i -ésimo parámetro de impacto p_i 136, en la que el número de serie i es un número natural ascendente no negativo dentro de un intervalo cerrado de 1 a n , en la que n indica el número de los parámetros de impacto 136 seleccionados. De esta manera, se puede garantizar que el peso individual w_i 144 se asigne a cada uno de los n parámetros de impacto p_i 136.

El grado de calidad de señal Q 112 como se determina aquí, posteriormente, se puede proporcionar conjuntamente con el valor de analito s 114a con lo que se puede comunicar, en particular, al usuario 120. Sin embargo, puede ser en particular ventajoso, consecutivamente o, preferentemente, simultáneamente, comunicar tanto el valor de analito medido s 114 como el grado de calidad de señal Q 112 correspondiente como un par de datos 146 al usuario 120. Para este propósito, el transcurso de un procedimiento relacionado 148 para determinar una cantidad de insulina 150 que se va a administrar al usuario 120 además se ilustra esquemáticamente en la figura 1. Por tanto, de acuerdo con la etapa e) del procedimiento 148 para determinar una cantidad de insulina 150 que se va a

administrar, la cantidad de insulina 150 se puede determinar, adicionalmente, a partir del par de datos 146.

Como se sabe en general, los valores de analito medidos 114 como se proporcionan por cada sistema de seguimiento continuo 118, pueden comprender un error de medición 152, en el que el error de medición 152 se define aquí usando una desviación estándar relativa 154 entre los valores de analito medidos 114 y los valores de analito de referencia correspondientes como una métrica. Sin embargo, como se menciona anteriormente, también pueden ser aplicables otros tipos de métricas. Un ejemplo típico en el que se representa un número 156 de errores de medición 152 observables frente al error de medición 152, que se expresa como una desviación estándar relativa (DER) 154, se muestra en la figura 2.

De acuerdo con la presente invención, el grado de calidad de señal 112 asociado con el valor de analito medido 114 se determina usando información adicional en forma de los al menos dos parámetros de impacto 136, en el que cada uno de los parámetros de impacto 136 está influenciado por el estado de funcionamiento del sistema de seguimiento continuo 118. Puesto que el grado de calidad de señal 112, como se menciona anteriormente, se puede relacionar recíprocamente con el error de medición 152 de una manera que ningún error de medición 152 esperado se pueda expresar como un alto grado de calidad de señal 112 mientras que un gran error de medición 152 esperado se pueda expresar como un bajo grado de calidad de señal 112, se puede usar el número 156 de errores de medición 152 observables como, por ejemplo, se representa en la figura 2 para determinar el grado de calidad de señal 112 del valor de analito 114 medido en el sistema de seguimiento continuo 118.

Por tanto, el número 156 de los errores de medición 152 como se ilustra en la figura 2 se puede correlacionar con un número de parámetros de impacto 136 seleccionados que pueden estar influenciados por el estado de funcionamiento del sistema de seguimiento continuo 118. En el ejemplo particular como se muestra en la figura 2, se han tenido en cuenta los siguientes cinco parámetros de impacto 136 p_i , $i = 1$ a 5:

parámetro de impacto p_i	estado de funcionamiento del sistema de seguimiento continuo
p_1	matriz de covarianza de un filtro de Kalman
p_2	tasa de cambio actual
p_3	potencial actual de un contraelectrodo
p_4	tiempo de desgaste actual
p_5	tiempo transcurrido desde la última calibración del sistema de seguimiento continuo

Por tanto, para poder predecir los errores de medición 152 esperados, se ha ajustado un modelo lineal que usa la información adicional para calcular el error de medición 152, a los datos como se muestra en la figura 2. En este ejemplo particular, el modelo lineal emplea la ecuación (2) para determinar la desviación estándar relativa (DER):

$$SRD = \sqrt{\left(\frac{G(t)-R(t)}{R(t)}\right)^2} = \sum_i w_i \cdot p_i + c_0 + \varepsilon \quad (2)$$

en la que $G(t)$ indica el valor de analito (glucosa) medido 114 en el tiempo t , $R(t)$ un valor de analito de referencia en el mismo tiempo t , p_i el parámetro de impacto correspondiente, w_i el coeficiente correspondiente indicativo del peso del parámetro de impacto p_i respectivo, y ε el error inexplicable restante, en la que el número de serie i es un número natural ascendente no negativo dentro de un intervalo cerrado de 1 a n , en la que n indica el número de los tipos seleccionados de información adicional. Por tanto, la ecuación (2) que se puede usar para determinar el grado de calidad de señal Q usando el parámetro de impacto p_i y el peso correspondiente w_i .

Como se menciona anteriormente, los parámetros de impacto 136, en este modo de realización preferente, se pueden seleccionar de la siguiente manera. En el presente documento, un primer parámetro de impacto p_1 se podría derivar, preferentemente, del elemento (1,1) de una matriz de covarianza de un filtro de Kalman de acuerdo con la ecuación (3):

$$p_1 = \sqrt{P_{11}/I} \quad (3)$$

en la que P_{11} indica el elemento (1,1) de la matriz de covarianza del filtro de Kalman y en la que I indica un valor actual en nA como se deriva del filtro.

Además, un segundo parámetro de impacto p_2 se podría derivar, preferentemente, de la tasa de cambio actual de acuerdo con la ecuación (4):

$$p_2 = \left| \frac{dG}{dt} \right| \quad (4)$$

en la que $\frac{dG}{dt}$ indica una tasa de cambio actual del valor de analito (glucosa) medido 114 $G(t)$ en el tiempo t .

Además, un tercer parámetro de impacto p_3 se podría derivar, preferentemente, de un potencial actual de un contraelectrodo de acuerdo con la ecuación (5):

$$p_3 = \begin{cases} \text{bajo} & U_{CE} < 850 \\ \text{normal} & 850 \leq U_{CE} \leq 1050 \\ \text{alto} & U_{CE} > 1050 \end{cases} \quad (5)$$

en la que U_{CE} indica el voltaje actual en el contraelectrodo.

Además, un cuarto parámetro de impacto p_4 se podría derivar, preferentemente, de un tiempo de desgaste actual del biosensor 116 de acuerdo con la ecuación (6):

$$p_4 = \begin{cases} \text{Fase temprana} & \text{Tiempo de uso de sensor} < 3 \text{ días} \\ \text{Fase tardía} & \text{Tiempo de uso de sensor} \geq 3 \text{ días} \end{cases} \quad (6)$$

en la que el *tiempo de uso de sensor* indica el tiempo de desgaste del biosensor 116 como se describe anteriormente con más detalle.

Además, un quinto parámetro de impacto p_5 se podría derivar, preferentemente, de un tiempo transcurrido desde la última calibración del biosensor 116 de acuerdo con la ecuación (7):

$$p_5 = t_{\text{calibración}} \quad (7)$$

en la que $t_{\text{calibración}}$ indica un tiempo en minutos que ha transcurrido desde la última calibración del biosensor 116.

Por tanto, en el modo de realización como se ilustra en la figura 2, se han considerado cinco tipos diferentes de factores de impacto p_i , $i = 1$ a 5. Sin embargo, en otro modo de realización, se puede tener en cuenta, de forma alternativa o además, otro parámetro de impacto y/o uno adicional.

Al aplicar este tipo de modelo lineal a un conjunto de datos clínicos a medida que se registran por el sistema de seguimiento continuo 118 correspondiente, se han obtenido los siguientes resultados para estimar la desviación estándar relativa (DER) como se ilustra en la figura 2:

peso w_i	valor estimado	error estándar
w_0	18,661	3,1806
w_1	23,172	0,91556
w_2	1,9827	0,17837
w_3 bajo	Valor de referencia	–
w_3 normal	-10,981	3,1671
w_3 alto	-9,9054	3,1753
w_4 fase tardía	-4,0178	0,24495
w_4 fase temprana	Valor de referencia	–
w_5	0,001518	0,00053343

La estimación de los pesos w_i para este tipo de modelo se puede aplicar para proporcionar una estimación sobre el error de medición típico 152 de un determinado valor de analito medido 114 usando los siguientes factores de impacto p_i , $i = 1$ a 5:

p_1	0,12;
p_2	1,1 mg/dl/min
p_3	normal
p_4	fase temprana
p_5	800 minutos

Como resultado, la desviación estándar relativa (DER) se puede determinar de acuerdo con la ecuación (8):

$$SRD = \sum_i^n w_i \cdot p_i = \quad (8)$$

$$18,661 + 23,172 \cdot 0,12 + 1,9827 \cdot 1,1 - 10,981 + 0 + 0,001518 \cdot 800 = 13,85$$

En un modo de realización particular, un grado de calidad de sensor de un 100 % se puede definir como una desviación estándar relativa de 5 o menos, mientras que un grado de calidad de sensor de un 0 % se puede definir

como una desviación estándar relativa de 25 o más, cualquier valor de la desviación estándar relativa se puede relacionar con el grado de calidad de sensor. En este ejemplo particular, el grado de calidad de sensor se puede determinar de acuerdo con la ecuación (9):

$$5 \quad Q = 13,85 * 100 \% / (25-5) = 69,25 \% (9)$$

Lista de números de referencia

10	110	procedimiento para proporcionar un grado de calidad de señal asociado con un valor de analito
	112	grado de calidad de señal Q
	114	valor de analito medido s
15	116	biosensor
	118	sistema de seguimiento continuo
	120	usuario
20	122	biosensor implantable
	124	unidad de sensor
25	126	unidad electrónica
	128	parche montable
30	130	módulo de procesamiento
	132	programa informático
	134	teléfono inteligente
35	136	parámetros de impacto p_i
	138	influencia
40	140	influencia
	142	influencia
	144	peso w_i
45	146	par de datos
	148	procedimiento para determinar una cantidad de insulina
50	150	cantidad de insulina
	152	error de medición
	154	desviación estándar absoluta relativa
55	156	número de errores de medición observables

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento (110) para proporcionar un grado de calidad de señal (112) asociado con un valor de analito (114) medido en un sistema de seguimiento continuo (118), comprendiendo el procedimiento (110) las etapas de:
- 5 a) recibir un valor de analito medido (114) desde un biosensor (116), en el que el biosensor (116) se adapta para medir los valores de analito (114), y en el que el biosensor (116) está comprendido en un sistema de seguimiento continuo (118) o se controla por el sistema de seguimiento continuo (118);
- 10 b) determinar al menos dos parámetros de impacto (136), en el que cada uno de los parámetros de impacto (136) está influenciado por un estado de funcionamiento del sistema de seguimiento continuo (118), y en el que cada uno de los parámetros de impacto (136) puede ejercer una influencia (138) sobre una calidad de señal del biosensor (116), en el que los al menos dos parámetros de impacto (136) se seleccionan de al menos un elemento de una matriz de covarianza de un filtro de Kalman y al menos uno de:
- 15 – la tasa de cambio actual;
- el potencial actual de un contraelectrodo;
- 20 – el tiempo de desgaste actual del biosensor (116);
- un tiempo transcurrido desde la última calibración del biosensor (116); y
- 25 – una sensibilidad y/o una admitancia del biosensor (116),
- en el que la influencia de cada uno de los parámetros de impacto (136) en la calidad de señal del biosensor (116) se expresa por un peso (144) que se asigna a cada uno de los parámetros de impacto (136); y
- 30 c) determinar el grado de calidad de señal (112) asociado con el valor de analito medido (114) combinando los pesos (144) y los parámetros de impacto (136) correspondientes; y proporcionar el grado de calidad de señal (112) asociado con el valor de analito (114).
2. El procedimiento (110) de acuerdo con la reivindicación precedente, en el que tanto el valor de analito medido (114) como el grado de calidad de señal asociado (112) se comunican, simultánea o consecutivamente, a un usuario (120).
- 35 3. El procedimiento (110) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el biosensor (116) es un sensor implantable (122) o un sensor parcialmente implantable que es indicativo del analito glucosa, en el que el valor de analito (114) se mide por el biosensor (116) en un líquido intersticial por vía subcutánea y/o *in vivo*, en el que el valor de analito (114) se mide sin interacción de un usuario (120).
- 40 4. El procedimiento (110) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el peso (144) se asigna al parámetro de impacto (136) por un análisis retrospectivo de los valores de analito medidos seleccionados (114) del biosensor (116), en el que el peso (144) se asigna a cada uno de los parámetros de impacto (136) usando una función multivariante.
- 45 5. El procedimiento (110) de acuerdo con la reivindicación precedente, en el que el grado de calidad de señal Q (112) se determina usando la función multivariante
- 50
$$Q = \sum_i^n w_i \cdot p_i, (1)$$
- en la que w_i indica el peso (144) asignado al parámetro de impacto p_i (136), y en la que $i = 1, \dots, n$, en la que n indica un número de los parámetros de impacto (136).
- 55 6. El procedimiento (110) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el al menos un elemento de la matriz de covarianza del filtro de Kalman es el elemento (1, 1) de una matriz de covarianza del filtro de Kalman.
- 60 7. El procedimiento (110) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el tiempo de desgaste actual se determina por un intervalo de tiempo después de una aplicación del biosensor (116) al usuario.
8. El procedimiento (110) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que la tasa de cambio actual se determina registrando una alteración temporal del valor de analito medido (114).
- 65

- 5 9. El procedimiento (110) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el biosensor (116) comprende una celda electroquímica que tiene al menos un electrodo de trabajo y un contraelectrodo, en el que se aplica un potencial eléctrico predefinido entre el electrodo de trabajo y el contraelectrodo, en el que se determina el potencial actual del contraelectrodo registrando una desviación del potencial eléctrico predefinido, con lo que se mide la sensibilidad y/o la admitancia del biosensor (116).
10. Un procedimiento (148) para determinar una cantidad de insulina (150) que se va a administrar, comprendiendo el procedimiento las etapas de:
- 10 d) determinar un grado de calidad de señal (112) aplicando un procedimiento (110) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes; y
- 15 e) determinar la cantidad de insulina (150) de al menos un par de datos (146), en el que el par de datos (146) comprende el valor de analito medido (114) del biosensor (116) y el grado de calidad de señal (112) asociado con el valor de analito medido (114).
- 20 11. Un procedimiento para calibrar un sistema de seguimiento continuo (118), en el que se determina al menos un factor de calibración comparando al menos un valor de analito medido (114) con un valor para un contenido de analito, en el que se determina un grado de calidad de señal (112) asociado con el valor de analito medido (114) aplicando un procedimiento (110) para proporcionar un grado de calidad de señal (112) asociado con un valor de analito (114) medido en un sistema de seguimiento continuo (118) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que el al menos un valor de analito medido (114) se pondera conforme a su grado de calidad de señal asociado (112).
- 25 12. Un producto de programa informático que comprende instrucciones que, cuando el programa se ejecuta por un ordenador, hacen que el ordenador lleve a cabo el procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes.
- 30 13. Una unidad de sensor (124), que comprende un biosensor (116), una unidad electrónica (126) y un parche montable (128), en la que la unidad electrónica (126) se configura para realizar al menos uno de los procedimientos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones de procedimiento precedentes.
- 35 14. Un sistema de seguimiento continuo (118), que comprende una unidad de sensor (124) y un receptor, en el que la unidad de sensor (124) comprende un biosensor (116), una unidad electrónica (126) y un parche montable (128), y en el que la unidad electrónica (126) y/o el receptor se configura para realizar al menos uno de los procedimientos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones de procedimiento precedentes.

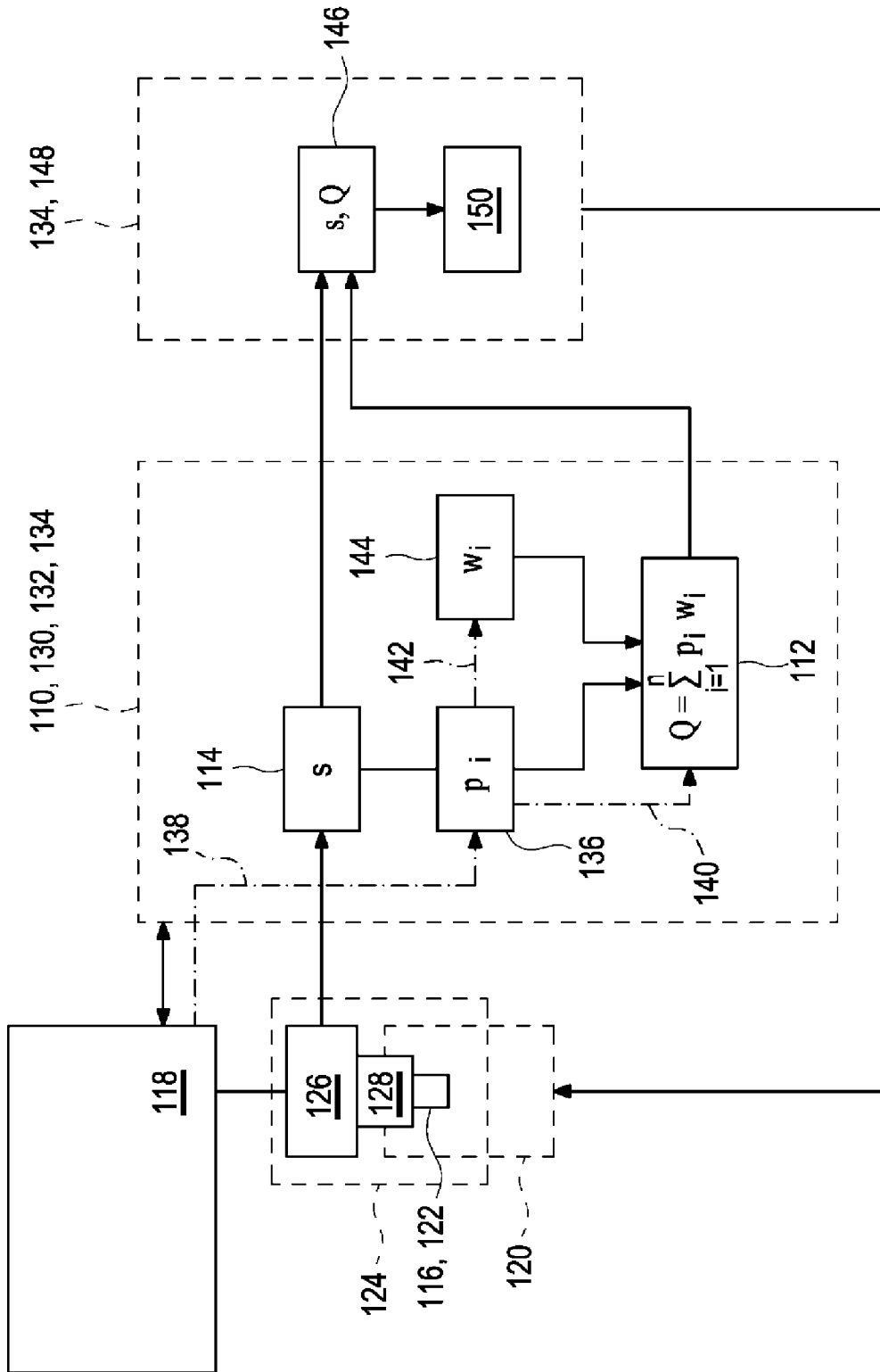


Fig. 1

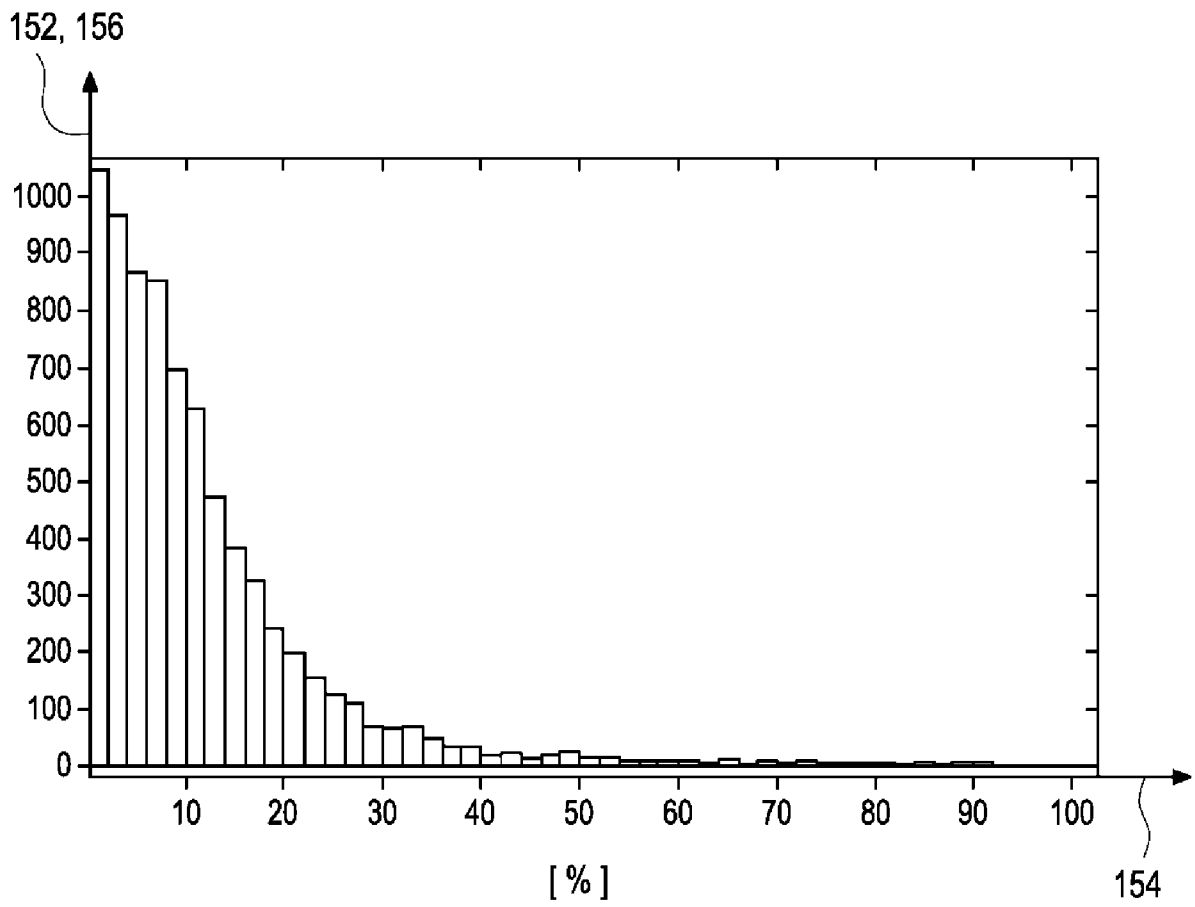


Fig. 2