

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 871 822**

51 Int. Cl.:

A61B 5/00 (2006.01)
A61B 5/05 (2011.01)
C12M 1/00 (2006.01)
C12M 1/40 (2006.01)
C12M 1/42 (2006.01)
C25B 9/00 (2011.01)
G01N 27/26 (2006.01)
G01N 33/52 (2006.01)
G01N 33/49 (2006.01)
A61B 5/1486 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.02.2006** **E 14184330 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.03.2021** **EP 2829224**

54 Título: **Sensor de analito**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la
traducción de la patente:
02.11.2021

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

BRISTER, MARK C.;
BRAUKER, JAMES H.;
DOBBLES, JOHN MICHAEL;
MASTERSON, STEVE;
NOLTING, JOHN;
PETISCE, JAMES, R;
PRYOR, JACK;
SAINT, SEAN T.;
SIMPSON, PETER;
SWANSON, VANCE E;
WIGHTLIN, MATTHEW D y
WOO, KUM MING

74 Agente/Representante:

ROMERAL CABEZA, Ángel

ES 2 871 822 T3

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

DESCRIPCIÓN

Sensor de analito

5 Campo de la invención

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

10 Antecedentes de la invención

La diabetes mellitus es un trastorno en el que el páncreas no puede crear suficiente insulina (tipo I o insulino-dependiente) y/o en el que la insulina no es eficaz (tipo 2 o no insulino-dependiente). En el estado diabético, la víctima padece un alto nivel de glucemia, lo cual puede provocar una variedad de alteraciones fisiológicas asociadas con el deterioro de vasos sanguíneos pequeños, por ejemplo, insuficiencia renal, úlceras en la piel o hemorragia en el cuerpo vítreo del ojo. Una reacción hipoglucémica (bajo nivel de glucemia) puede inducirse por una sobredosis involuntaria de insulina o después de una dosis normal de insulina o agente hipoglucemiante acompañada por ejercicio extraordinario o ingesta insuficiente de alimentos.

Convencionalmente, una persona con diabetes lleva un monitor de autocontrol de la glucemia (SMBG), que normalmente requiere métodos incómodos de punción en el dedo. Debido a la falta de comodidad y conveniencia, una persona con diabetes normalmente sólo mide sus niveles de glucosa de dos a cuatro veces al día. Desafortunadamente, tales intervalos de tiempo están tan separados que la persona con diabetes probablemente se da cuenta demasiado tarde de un estado hiperglucémico o hipoglucémico, lo que algunas veces provoca efectos secundarios peligrosos. No sólo es poco probable que una persona con diabetes tome un valor de SMBG a tiempo, también es probable que no sepa si su valor de glucemia está subiendo (superior) o bajando (inferior) basándose en un método convencional. Esto inhibe la capacidad de tomar decisiones fundamentadas sobre la terapia con insulina.

En la técnica se conocen una variedad de sensores que usan una celda electroquímica para proporcionar señales de salida mediante las cuales puede determinarse la presencia o ausencia de un analito, tal como glucosa, en una muestra. Por ejemplo, en una celda electroquímica, un analito (o una especie derivada a partir del mismo) que es electroactivo genera una señal detectable en un electrodo, y esta señal puede usarse para detectar o medir la presencia y/o cantidad dentro de una muestra biológica, en algunos sensores convencionales, se proporciona una enzima que reacciona con el analito que va a medirse, y el subproducto de la reacción se cualifica o cuantifica en el electrodo. Una enzima tiene la ventaja de que puede ser muy específica para un analito y, además, cuando el propio analito no es lo suficientemente electroactivo, puede usarse para interaccionar con el analito para generar otra especie que es electroactiva y para la que el sensor puede producir una salida deseada. En un sensor de glucosa basado en glucosa oxidasa amperométrico convencional, la glucosa oxidasa inmovilizada cataliza la oxidación de glucosa para formar peróxido de hidrógeno, que después se cuantifica mediante medición amperométrica (por ejemplo, cambio de corriente eléctrica) a través de un electrodo polarizado.

El documento US 2004/0106860 A1 se refiere a un monitor de analito que incluye un sensor, una unidad de control de sensor y una unidad de visualización. El sensor tiene, por ejemplo, un sustrato, un canal rebajado formado en el sustrato y material conductor dispuesto en el canal rebajado para formar un electrodo de trabajo. La unidad de control de sensor tiene normalmente un alojamiento adaptado para su colocación sobre la piel y está adaptado para recibir una porción de un sensor electroquímico. La unidad de control de sensor también incluye dos o más contactos conductores dispuestos en el alojamiento y configurados para acoplarse a dos o más placas de contacto en el sensor. Un transmisor está dispuesto en el alojamiento y acoplado a la pluralidad de contactos conductores para transmitir datos obtenidos usando el sensor. La unidad de visualización tiene un receptor para recibir datos transmitidos por el transmisor de la unidad de control de sensor y un elemento de visualización acoplado al receptor para visualizar una indicación de un nivel de un analito. El monitor de analito también puede formar parte de un sistema de administración de fármaco para alterar el nivel del analito basándose en los datos obtenidos usando el sensor.

El documento US 2005/0261563 A1 se refiere a un sistema de biosensor que usa tecnología de identificación por radiofrecuencia y que incluye un transpondedor remoto en comunicación inalámbrica con un transpondedor en chip implantable. Una fuente de alimentación recopila pulsos de tensión de corriente alterna a partir de un generador de polímero electroactivo incorporado en tejido muscular para generar potencia para el transpondedor en chip. La fuente de alimentación está específicamente adaptada para proporcionar una tensión de referencia de sensor precisa y estable a un conjunto de sensor para potenciar la precisión de mediciones de un parámetro fisiológico de un paciente. El transpondedor remoto recibe datos representativos del parámetro fisiológico, tal como niveles de concentración de glucosa. Los datos se procesan y se transmiten al transpondedor remoto mediante el transpondedor en chip. La precisión y estabilidad de la tensión de referencia de sensor se potencian mediante la arquitectura de circuito específica de un sensor de glucosa para permitir una medición relativamente precisa de niveles de concentración de glucosa sin el uso de un microprocesador.

El documento US 2006/0016700 A1 se refiere de manera general a sistemas y a métodos para medir un analito en un huésped. Más particularmente, la presente invención se refiere a sistemas y a métodos para la medición transcutánea de glucosa en un huésped.

El documento US 2005/0154271 A1 se refiere a un sistema para monitorizar glucosa en un huésped, que incluye un sensor de glucosa continuo que produce un flujo de datos indicativo de la concentración de glucosa de un huésped y un receptor integrado que recibe el flujo de datos a partir del sensor de glucosa continuo y calibra el flujo de datos usando un monitor de glucosa de un único punto que es solidario con el receptor integrado. El receptor integrado obtiene un valor de glucosa a partir del monitor de glucosa de un único punto, calibra el flujo de datos de sensor recibido a partir del sensor de glucosa continuo y visualiza uno o ambos de los valores de medición de glucosa de un único punto y los valores del sensor de glucosa continuo calibrados en la interfaz de usuario.

El documento US 5.791.344 A se refiere a un sistema de monitorización de pacientes que mide la concentración de una sustancia particular en el tejido, la sangre u otros líquidos corporales de un paciente, proporciona una indicación de la tasa de cambio de tal concentración y determina si la concentración medida y la tasa de cambio están dentro de determinados límites previamente establecidos. Si no es así, se genera una señal de alarma audible y/o visual. El sistema de monitorización de pacientes incluye al menos un sensor enzimático adaptado para insertarse en el paciente, en el que produce señales de sensor relacionadas con la concentración de la sustancia que está midiéndose. Las señales de sensor se suministran a través de un cable de interconexión adecuado a un monitor. En una realización, el cable de interconexión incluye un conector sin contacto que aísla eléctricamente el sensor enzimático con respecto al monitor y reduce el número de conductores requeridos para interconectarse con una pluralidad de sensores. El monitor interpreta las señales de sensor aplicando una calibración previamente determinada para determinar cuantitativamente el valor de concentración de sustancia. Después se procesa el valor de concentración de sustancia así determinado para determinar la tasa de cambio, se almacena (para crear un historial o registro) y también puede visualizarse en números grandes, fáciles de leer. La información (tendencia) de tasa de cambio también puede visualizarse de manera numérica o gráfica.

Sumario de la invención

La presente invención proporciona un sistema de medición de glucosa tal como se expone en la reivindicación 1. La presente invención proporciona un método de medición de la concentración de glucosa de un huésped tal como se expone en la reivindicación 7.

Breve descripción de los dibujos

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

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

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

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

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

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

Las figuras 4D a 4H son vistas esquemáticas en sección transversal de una porción del subconjunto de contactos; concretamente, una variedad de realizaciones que ilustran configuraciones alternativas de elemento de sellado.

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

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

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

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

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

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

5 La figura 8B es una vista lateral de un aplicador enganchado por acoplamiento a una unidad de montaje en una realización, antes de la inserción de sensor.

10 La figura 8C es una vista lateral de una unidad de montaje y un aplicador representados en la realización de la figura 8B, después de haberse empujado el subconjunto de émbolo, extendiendo la aguja y el sensor desde la unidad de montaje.

La figura 8D es una vista lateral de una unidad de montaje y un aplicador representados en la realización de la figura 8B, después de haberse retraído el subconjunto de tubo de guía, retrayendo la aguja de vuelta al interior del aplicador.

15 La figura 8E es una vista en perspectiva de un aplicador, en una realización alternativa, enganchado por acoplamiento a la unidad de montaje después de la inserción de sensor.

20 La figura 8F es una vista en perspectiva de la unidad de montaje y el aplicador, tal como se representan en la realización alternativa de la figura 8E, enganchados por acoplamiento mientras que la unidad de electrónica se inserta de manera deslizante en la unidad de montaje.

La figura 8G es una vista en perspectiva de la unidad de electrónica, tal como se representa en la realización alternativa de la figura 8E, enganchada por acoplamiento a la unidad de montaje después de haberse desprendido el aplicador.

25 Las figuras 8H y 8I son vistas desde arriba comparativas del sistema de sensor mostrado en la realización alternativa ilustrada en las figuras 8E a 8G en comparación con las realizaciones ilustradas en las figuras 8B a 8D.

30 Las figuras 9A a 9C son vistas laterales de un aplicador y una unidad de montaje, que muestran etapas de inserción de sensor.

Las figuras 10A y 10B son vistas en perspectiva y lateral en sección transversal, respectivamente, de un sistema de sensor que muestran la unidad de montaje inmediatamente tras la inserción de sensor y el desprendimiento del aplicador a partir de la unidad de montaje.

35 Las figuras 11A y 11B son vistas en perspectiva y lateral en sección transversal, respectivamente, de un sistema de sensor que muestra la unidad de montaje después de hacer pivotar el subconjunto de contactos hasta su posición funcional.

40 Las figuras 12A a 12C son vistas en perspectiva y lateral, respectivamente, del sistema de sensor que muestran el sensor, la unidad de montaje y la unidad de electrónica en sus posiciones funcionales.

La figura 13 es una vista en perspectiva en despiece ordenado de una realización a modo de ejemplo de un sensor de glucosa continuo.

45 La figura 14A es un diagrama de bloques que ilustra la electrónica asociada con un sistema de sensor.

50 La figura 14B es una vista en perspectiva de una realización alternativa, en la que la unidad de electrónica y/o unidad de montaje, denominadas a continuación en el presente documento "dispositivo sobre la piel", están configuradas para comunicar información de sensor directamente al usuario (por ejemplo, huésped).

La figura 15 es una vista en perspectiva de un sistema de sensor que se comunica de manera inalámbrica con un receptor.

55 La figura 16A ilustra una primera realización en la que el receptor muestra una representación numérica del valor de analito estimado en su interfaz de usuario, lo cual se describe con más detalle en otra parte en el presente documento.

60 La figura 16B ilustra una segunda realización en la que el receptor muestra un valor de glucosa estimado y una hora de datos de tendencia histórica en su interfaz de usuario, lo cual se describe con más detalle en otra parte en el presente documento.

La figura 16C ilustra una tercera realización en la que el receptor muestra un valor de glucosa estimado y tres horas de datos de tendencia histórica en su interfaz de usuario, lo cual se describe con más detalle en otra parte en el presente documento.

65 La figura 16D ilustra una cuarta realización en la que el receptor muestra un valor de glucosa estimado y nueve horas de datos de tendencia histórica en su interfaz de usuario, lo cual se describe con más detalle en otra parte en el

presente documento.

La figura 17A es un diagrama de bloques que ilustra una configuración de un dispositivo médico que incluye un sensor de analito continuo, un receptor y un dispositivo externo.

Las figuras 17B a 17D son ilustraciones de pantallas de cristal líquido de receptor que muestran realizaciones de visualizaciones de pantalla.

La figura 18A es un diagrama de flujo que ilustra la calibración inicial y la salida de datos de datos de sensor.

La figura 18B es un gráfico que ilustra un ejemplo de uso de información previa para la pendiente y la línea base.

Las figuras 18C-G divulgan un alojamiento 1892 de receptor y un lápiz 1998 integrados.

La figura 19A es un diagrama de flujo que ilustra la evaluación de datos de referencia y/o de sensor para determinar la aceptabilidad estadística, clínica y/o fisiológica.

La figura 19B es un gráfico de dos pares de datos en una rejilla de errores de Clarke para ilustrar la evaluación de la aceptabilidad clínica en una realización a modo de ejemplo.

La figura 20 es un diagrama de flujo que ilustra la evaluación de datos de sensor calibrados para detectar valores aberrantes.

La figura 21 es un diagrama de flujo que ilustra el autodiagnóstico de datos de sensor.

Las figuras 22A y 22B son representaciones gráficas de datos de sensor de glucosa en un humano obtenidos a lo largo de aproximadamente tres días.

La figura 23A es una representación gráfica de datos de sensor de glucosa en un humano obtenidos a lo largo de aproximadamente siete días.

La figura 23B es un diagrama de flujo que ilustra un método para distribuir y controlar el uso de sistemas de sensor con partes desechables y de un solo uso.

La figura 24A es un gráfico de barras que ilustra la capacidad de los sensores para resistir al ácido úrico antes y después de la exposición a haz de electrones en un experimento *in vitro*.

La figura 24B es un gráfico de barras que ilustra la capacidad de los sensores para resistir al ácido ascórbico antes y después de la exposición a haz de electrones en un experimento *in vitro*.

La figura 24C es un gráfico de barras que ilustra la capacidad de los sensores para resistir al acetaminofén antes y después de la exposición a haz de electrones en un experimento *in vitro*.

La figura 25A es una representación gráfica que ilustra la capacidad de bloqueo de acetaminofén de un sensor de glucosa que incluye un dominio de interferencia de acetato de celulosa que se ha tratado usando radiación con haz de electrones y sometido a prueba *in vivo*.

La figura 25B es una representación gráfica que ilustra la capacidad de bloqueo de acetaminofén de un sensor de glucosa que incluye un dominio de interferencia de acetato de celulosa/Nafion® que se ha tratado usando radiación con haz de electrones y sometido a prueba *in vivo*.

La figura 25C es una representación gráfica que ilustra la falta de capacidad de bloqueo de acetaminofén de un sensor de glucosa de control sin un dominio de interferencia y sometido a prueba *in vivo*.

La figura 26A es un gráfico de barras que representa el tiempo de adaptación de los sensores de prueba frente a los sensores de control.

La figura 26B es un gráfico que representa la respuesta de sensores de glucosa frente a una variedad de interferentes.

La figura 26C es un gráfico que representa una "señal de glucosa equivalente" provocada por los interferentes sometidos a prueba.

La figura 27 es una microfotografía obtenida mediante microscopía electrónica de barrido (SEM) a un aumento de 350X de un sensor que incluye un dominio de resistencia depositado en fase de vapor sobre una superficie exterior.

Descripción detallada de la realización preferida

- 5 En un primer aspecto, se proporciona un sensor para la medición transcutánea de un analito en un huésped, comprendiendo el sensor al menos un electrodo formado a partir de un material conductor; y una membrana dispuesta sobre una porción electroactiva del electrodo, en el que la membrana está configurada para controlar un flujo de entrada del analito a través de la misma, y en el que la membrana comprende una superficie exterior sustancialmente no lisa.
- 10 En una implementación del primer aspecto, la superficie sustancialmente no lisa parece asemejarse, con aumento, a una superposición de objetos en forma de disco.
- 15 En una implementación del primer aspecto, los objetos en forma de disco comprenden una forma redondeada.
- En una implementación del primer aspecto, los objetos en forma de disco tienen un diámetro promedio de desde aproximadamente 5 micrómetros hasta aproximadamente 250 micrómetros.
- 20 En una implementación del primer aspecto, la membrana comprende además un dominio enzimático.
- En una implementación del primer aspecto, la membrana comprende además un dominio de interferencia.
- 25 En una implementación del primer aspecto, la membrana comprende además un dominio de electrodo.
- En una implementación del primer aspecto, la membrana se forma al menos parcialmente mediante un procedimiento de recubrimiento por deposición en fase de vapor.
- 30 En una implementación del primer aspecto, el procedimiento de recubrimiento por deposición en fase de vapor comprende un procedimiento de recubrimiento por deposición física en fase de vapor, por ejemplo, deposición en fase de vapor por ultrasonidos.
- 35 En una implementación del primer aspecto, la membrana resiste sustancialmente al flujo de ascorbato a través de la misma.
- En una implementación del primer aspecto, el electrodo comprende un alambre que comprende un material conductor, y en el que el sensor está configurado para la medición sustancialmente continua de glucosa en un huésped.
- 40 En un segundo aspecto, se proporciona un método para fabricar un sensor de analito transcutáneo, comprendiendo el método las etapas de proporcionar al menos un electrodo que comprende una porción electroactiva; y aplicar una membrana a la porción electroactiva, en el que al menos una capa de la membrana se aplica mediante deposición en fase de vapor.
- 45 En una implementación del segundo aspecto, la deposición en fase de vapor comprende deposición física en fase de vapor.
- En una implementación del segundo aspecto, la deposición física en fase de vapor comprende deposición en fase de vapor por ultrasonidos.
- 50 En una implementación del segundo aspecto, la capa de la membrana se deposita en una cámara de vacío. La capa puede estar configurada para resistir al flujo del analito a través de la misma.
- En una implementación del segundo aspecto, se aplica al menos una capa de la membrana usando una boquilla de ultrasonidos. La capa puede estar configurada para resistir al flujo del analito a través de la misma.
- 55 En una implementación del segundo aspecto, la etapa de aplicar una membrana comprende aplicar un dominio enzimático. El dominio enzimático puede aplicarse mediante recubrimiento por inmersión.
- En una implementación del segundo aspecto, la etapa de aplicar una membrana comprende aplicar un dominio de electrodo. El dominio de electrodo puede aplicarse mediante recubrimiento por inmersión.
- 60 En una implementación del segundo aspecto, el electrodo comprende un alambre que comprende un material conductor, y en el que el sensor está configurado para la medición sustancialmente continua de glucosa en un huésped.
- 65 En un tercer aspecto, se proporciona un método para fabricar una pluralidad de sensores de analito transcutáneos, comprendiendo el método proporcionar una pluralidad de electrodos, comprendiendo cada electrodo una porción electroactiva; colocar la pluralidad de electrodos en una cámara de vacío; y depositar en fase de vapor al menos una capa de membrana sobre los mismos.

En una implementación del tercer aspecto, la capa de membrana está configurada para controlar el flujo de entrada de un analito a través de la misma.

5 En una implementación del tercer aspecto, en el que una sensibilidad *in vitro* de la pluralidad de sensores se desvía con respecto a una mediana de la sensibilidad *in vitro* en menos de aproximadamente el 20%.

En una implementación del tercer aspecto, una sensibilidad *in vitro* de la pluralidad de sensores se desvía con respecto a una mediana de la sensibilidad *in vitro* en menos de aproximadamente el 16%.

10 En una implementación del tercer aspecto, una sensibilidad *in vitro* de la pluralidad de sensores se desvía con respecto a una mediana de la sensibilidad *in vitro* en menos de aproximadamente el 12%.

15 En una implementación del tercer aspecto, el método comprende además curar la capa de membrana. La etapa de curado puede incluir colocar una pluralidad de electrodos, que comprenden, cada uno, la capa de membrana, en un horno de vacío, un horno de convección o un horno de microondas de frecuencia variable.

20 En una implementación del tercer aspecto, cada electrodo comprende un alambre que comprende un material conductor, y en el que cada sensor está configurado para la medición sustancialmente continua de glucosa en un huésped.

25 En un cuarto aspecto, se proporciona un método para limitar el uso de un sensor de analito a un periodo de tiempo predeterminado, comprendiendo el método proporcionar una clave asociada con un sensor de analito, en el que la clave está configurada para controlar una cantidad de tiempo a lo largo del cual se obtiene información a partir del sensor de analito.

En una implementación del cuarto aspecto, el sensor de analito es un sensor de glucosa transcutáneo.

30 En una implementación del cuarto aspecto, el sensor está operativamente conectado a un receptor, en el que el receptor está configurado para visualizar datos de sensor.

En una implementación del cuarto aspecto, el receptor está configurado para recibir la clave.

35 En una implementación del cuarto aspecto, el receptor está configurado para controlar una cantidad de tiempo a lo largo del cual se visualiza información en el receptor a partir del sensor en respuesta a la clave.

En una implementación del cuarto aspecto, la clave es una clave de software.

En una implementación del cuarto aspecto, la clave es un código único.

40 En una implementación del cuarto aspecto, la clave se selecciona del grupo que consiste en un número único, un ID de receptor, una duración de sensor, un número de sistemas de sensor y combinaciones de los mismos.

En una implementación del cuarto aspecto, la clave está configurada para su uso con una pluralidad de sensores.

45 En una implementación del cuarto aspecto, la clave se proporciona mediante una etiqueta de información.

50 En un quinto aspecto, un método para distribuir y controlar el uso de sistemas de sensor implantables que comprenden partes reutilizables y desechables, comprendiendo el método proporcionar un dispositivo de un solo uso asociado con el sistema de sensor, en el que el dispositivo de un solo uso está configurado para insertarse en el tejido de un huésped; proporcionar una clave asociada con el dispositivo de un solo uso; y proporcionar un dispositivo reutilizable asociado con un sistema de sensor, en el que el dispositivo reutilizable está configurado para proporcionar información de sensor en respuesta a la recepción de la clave.

55 En una implementación del quinto aspecto, el dispositivo reutilizable comprende un receptor configurado para recibir información de sensor.

En una implementación del quinto aspecto, el dispositivo reutilizable comprende además una unidad de electrónica configurada para acoplarse de manera desprendible con el dispositivo de un solo uso.

60 En una implementación del quinto aspecto, el método comprende además obtener un envase que contiene una pluralidad de dispositivos de un solo uso.

65 En una implementación del quinto aspecto, el dispositivo de un solo uso es un sensor de analito transcutáneo configurado para su inserción en un tejido subcutáneo de un huésped.

En una implementación del quinto aspecto, la clave comprende un código de licencia por escrito envasado con el

dispositivo de un solo uso.

En una implementación del quinto aspecto, la etapa de proporcionar la clave comprende proporcionar un código de licencia mediante al menos una comunicación seleccionada del grupo que consiste en comunicación por escrito, comunicación por voz y comunicación electrónica.

En una implementación del quinto aspecto, el dispositivo reutilizable está configurado para recibir la clave mediante entrada manual.

En una implementación del quinto aspecto, el dispositivo reutilizable está configurado para recibir la clave de manera inalámbrica.

En una implementación del quinto aspecto, la clave comprende información de duración de sensor configurada para permitir que el sistema de sensor controle una cantidad de tiempo a lo largo del cual se obtiene información a partir del dispositivo de un solo uso o se visualiza mediante el dispositivo reutilizable.

En una implementación del quinto aspecto, el dispositivo de un solo uso comprende un sensor de analito transcutáneo configurado para su inserción en un tejido subcutáneo de un huésped, y en el que la clave comprende información de inserción de sensor configurada para permitir que el sistema de sensor controle un número de inserciones de sensor.

En una implementación del quinto aspecto, el dispositivo de un solo uso comprende un sensor de analito transcutáneo configurado para su inserción en un tejido subcutáneo de un huésped, y en el que la etapa de insertar el dispositivo de un solo uso en un huésped comprende usar un aplicador para insertar el sensor en el huésped.

En una implementación del quinto aspecto, la etapa de obtener información de sensor a partir del sistema de sensor comprende al menos una etapa seleccionada del grupo que consiste en medición de información de analito, digitalización de información de sensor, transmisión de información de sensor, recepción de información de sensor, almacenamiento de información de sensor, procesamiento de información de sensor y visualización de información de sensor.

En un sexto aspecto, se proporciona un método para limitar el uso de un sistema de sensor de glucosa a un periodo de tiempo predeterminado, comprendiendo el método introducir una clave en un receptor, en el que la clave está configurada para controlar una cantidad de tiempo a lo largo del cual se obtiene información a partir de un sistema de sensor, tiempo tras el cual se deshabilita el sistema de sensor de tal manera que no puede obtenerse información de glucosa, en el que el sistema de sensor es un sistema de sensor de glucosa transcutáneo que comprende un sensor configurado para su inserción en un tejido de un huésped y una unidad de electrónica operativamente conectada al sensor y configurada para proporcionar una señal representativa de una concentración de glucosa en el huésped, y en el que el receptor está configurado para recibir la señal representativa de una concentración de glucosa en el huésped y para visualizar información de glucosa correspondiente; y obtener información de glucosa a partir del sensor.

En una implementación del sexto aspecto, la etapa de introducir la clave en el receptor se realiza antes que la etapa de obtener información de glucosa a partir del sensor.

En un séptimo aspecto, se proporciona un dispositivo para medir un analito en un huésped, comprendiendo el dispositivo un sensor operativamente conectado a la electrónica de sensor, estando la electrónica de sensor configurada para medir un analito en un huésped; al menos un contacto eléctrico configurado para conectar el sensor a la electrónica de sensor; y un elemento de sellado, en el que el elemento de sellado rodea al menos parcialmente al menos uno del sensor y el contacto eléctrico, en el que el elemento de sellado comprende un material que tiene una dureza de durómetro de desde aproximadamente 5 Shore A hasta aproximadamente 80 Shore A.

En una implementación del séptimo aspecto, la dureza de durómetro es de desde aproximadamente 10 Shore A hasta aproximadamente 50 Shore A.

En una implementación del séptimo aspecto, la dureza de durómetro es de aproximadamente 20 Shore A.

En una implementación del séptimo aspecto, la dureza de durómetro es de aproximadamente 50 Shore A.

En una implementación del séptimo aspecto, el sensor comprende un alambre.

En una implementación del séptimo aspecto, el sensor comprende un sustrato plano.

En una implementación del séptimo aspecto, el material de sellado comprende una silicona.

En una implementación del séptimo aspecto, el dispositivo comprende además un sellante adyacente al elemento de sellado.

En una implementación del séptimo aspecto, la electrónica de sensor está alojada dentro de una unidad de electrónica configurada para acoplarse con el contacto eléctrico

- 5 En una implementación del séptimo aspecto, la unidad de electrónica y el elemento de sellado están configurados para acoplarse para proporcionar una fuerza de compresión entre los mismos.

10 En una implementación del séptimo aspecto, el dispositivo comprende además al menos una porción elevada configurada para proporcionar una fuerza de compresión al elemento de sellado cuando se conecta el contacto eléctrico a la electrónica de sensor.

15 En una octava implementación, se proporciona un dispositivo para su uso en la medición de un analito en un huésped, comprendiendo el dispositivo un sensor operativamente conectado a la electrónica de sensor, estando la electrónica de sensor configurada para medir un analito en un huésped; al menos un contacto eléctrico configurado para conectar operativamente el sensor a la electrónica de sensor; y un elemento de sellado que rodea al menos parcialmente al menos uno del sensor y el contacto eléctrico, en el que el elemento de sellado está configurado para sellar el contacto eléctrico frente a la humedad cuando se conecta operativamente el sensor a la electrónica de sensor.

20 En una implementación del octavo aspecto, el elemento de sellado comprende un material que tiene una dureza de durómetro de desde aproximadamente 5 Shore A hasta aproximadamente 80 Shore A.

En una implementación del octavo aspecto, el dispositivo comprende además un sellante adyacente al elemento de sellado.

25 En una implementación del octavo aspecto, el dispositivo comprende además un alojamiento sobre el que está dispuesto el elemento de sellado, en el que el alojamiento está configurado para sujetar mecánica o químicamente el elemento de sellado sobre el mismo.

30 En una implementación del octavo aspecto, el dispositivo comprende además un adhesivo configurado para sujetar el elemento de sellado sobre el alojamiento.

35 En una implementación del octavo aspecto, el dispositivo comprende además al menos una protuberancia configurada para acoplarse sustancialmente con al menos una depresión, mediante lo cual se sujeta el elemento de sellado sobre el alojamiento.

En una implementación del octavo aspecto, el elemento de sellado comprende al menos un hueco que se mantiene cuando se conecta operativamente el contacto eléctrico a la electrónica de sensor.

40 En una implementación del octavo aspecto, el sensor se extiende al menos parcialmente a través del hueco.

En una implementación del octavo aspecto, el hueco está lleno con un sellante.

45 En una implementación del octavo aspecto, el dispositivo comprende además al menos un canal que comunica entre un primer lado del elemento de sellado y un segundo lado del elemento de sellado.

En una implementación del octavo aspecto, el canal está lleno con un sellante.

50 En una implementación del octavo aspecto, no hay sustancialmente ningún hueco de aire adyacente al contacto eléctrico cuando se conecta operativamente el contacto eléctrico a la electrónica de sensor.

En una implementación del octavo aspecto, el elemento de sellado comprende un material seleccionado del grupo que consiste en silicona, híbrido de silicona/poliuretano, poliuretano, polisulfuro y mezclas de los mismos.

55 En una implementación del octavo aspecto, el elemento de sellado es autolubricante.

En una implementación del octavo aspecto, el elemento de sellado comprende un sellante intercalado entre una porción superior del elemento de sellado y una porción inferior del elemento de sellado.

60 En una implementación del octavo aspecto, el dispositivo comprende además un tubo de guía configurado para mantener una abertura en el elemento de sellado antes de la inserción de sensor en el huésped.

En una implementación del octavo aspecto, el dispositivo comprende además un lubricante entre el elemento de sellado y el tubo de guía.

65 En un noveno aspecto, se proporciona un dispositivo para su uso en la medición de un analito en un huésped, comprendiendo el dispositivo un sensor operativamente conectado a la electrónica de sensor, estando la electrónica

- de sensor configurada para medir un analito en un huésped; al menos un contacto eléctrico configurado para conectar el sensor a la electrónica de sensor, en el que el contacto eléctrico comprende un material que tiene una dureza de durómetro de desde aproximadamente 5 Shore A hasta aproximadamente 80 Shore A; y un elemento de sellado que rodea al menos parcialmente al menos uno del sensor y el contacto eléctrico, en el que el elemento de sellado comprende un material que tiene una dureza de durómetro de desde aproximadamente 5 Shore A hasta aproximadamente 80 Shore A.
- En una implementación del noveno aspecto, la dureza de durómetro del contacto eléctrico es superior a la dureza de durómetro del elemento de sellado.
- En una implementación del noveno aspecto, la dureza de durómetro del contacto eléctrico es de aproximadamente 50 Shore A.
- En una implementación del noveno aspecto, la dureza de durómetro del elemento de sellado es superior a la dureza de durómetro del contacto.
- En una implementación del noveno aspecto, la dureza de durómetro del elemento de sellado es de aproximadamente 50 Shore A.
- En una implementación del noveno aspecto, el elemento de sellado comprende un material de carga.
- En una implementación del noveno aspecto, el material de carga está configurado para rigidizar el elemento de sellado.
- En un décimo aspecto, se proporciona un sistema de sensor para medir una concentración de analito en un huésped, comprendiendo el sistema al menos un electrodo configurado para su implantación en un huésped y configurado para medir una concentración de analito en un tejido del huésped; electrónica de sensor operativamente conectada al electrodo y configurada para proporcionar datos de analito representativos de una concentración de analito en el huésped; y una etiqueta de información que comprende información de sensor.
- En una implementación del décimo aspecto, la etiqueta de información comprende una memoria.
- En una implementación del décimo aspecto, la etiqueta de información transmite información usando al menos una conexión seleccionada del grupo que consiste en una conexión en serie, una conexión por radiofrecuencia, una conexión por frecuencia acústica, una conexión por frecuencia infrarroja y una conexión por inducción magnética.
- En una implementación del décimo aspecto, el sistema comprende además una unidad de montaje configurada para mantener el sensor posicionado de manera transcutánea dentro del tejido del huésped.
- En una implementación del décimo aspecto, la etiqueta de información está incorporada dentro de la unidad de montaje.
- En una implementación del décimo aspecto, el sistema comprende además un receptor configurado para recibir los datos de analito a partir de la electrónica de sensor.
- En una implementación del décimo aspecto, el receptor está configurado para leer información de sensor a partir de la etiqueta de información.
- En una implementación del décimo aspecto, el sistema comprende además un envase configurado para contener al menos una porción de un sistema de sensor durante el transporte.
- En una implementación del décimo aspecto, la etiqueta de información está en o sobre el envase.
- En una implementación del décimo aspecto, la información de sensor comprende al menos un elemento seleccionado del grupo que consiste en información de fabricación, información de calibración, información de identificación, información de caducidad, información de duración de sensor y datos archivados.
- En una implementación del décimo aspecto, la información de sensor comprende un código de licencia.
- En un decimoprimer aspecto, se proporciona un conjunto de sensor de analito transcutáneo, comprendiendo el conjunto una unidad de montaje adaptada para montarse sobre la piel de un huésped; una unidad de electrónica configurada para acoplarse de manera desprendible con la unidad de montaje; un sensor configurado para medir una concentración de un analito en el huésped, en el que el sensor se conecta operativamente a la unidad de electrónica cuando se acopla la unidad de electrónica a la unidad de montaje; y una etiqueta de información que comprende información de sensor.
- En una implementación del decimoprimer aspecto, la información de sensor está incorporada en una etiqueta de

información dentro de la unidad de montaje.

En una implementación del decimoprimer aspecto, el conjunto comprende además un receptor, en el que el receptor está configurado para leer información de sensor a partir de la etiqueta de información.

En una implementación del decimoprimer aspecto, la etiqueta de información comprende una memoria.

En una implementación del decimoprimer aspecto, la etiqueta de información transmite información usando al menos una conexión seleccionada del grupo que consiste en una conexión en serie, una conexión por radiofrecuencia, una conexión por frecuencia acústica, una conexión por frecuencia infrarroja y una conexión por inducción magnética.

En una implementación del decimoprimer aspecto, la información de sensor está incorporada dentro de la unidad de electrónica.

En una implementación del decimoprimer aspecto, el conjunto comprende además un envase configurado para contener el conjunto de sensor durante el transporte, en el que la etiqueta de información se proporciona en o sobre el envase.

En una implementación del decimoprimer aspecto, el conjunto comprende además un receptor, en el que el receptor está configurado para leer la información de sensor a partir de la etiqueta de información.

En una implementación del decimoprimer aspecto, la información de sensor comprende información configurada para activar la inicialización del sensor.

En un decimosegundo aspecto, se proporciona un sistema de sensor de glucosa transcutáneo, comprendiendo el sistema de sensor una unidad de montaje adaptada para montarse sobre la piel de un huésped; un sensor configurado para medir una concentración de analito en el huésped; electrónica de sensor operativamente conectada al sensor, en el que el sensor está configurado para proporcionar datos representativos de una concentración de analito en el huésped; un receptor remoto con respecto a la unidad de montaje y configurado para recibir datos de sensor a partir de la unidad de electrónica representativos de una concentración de analito medida; y una etiqueta de información configurada para proporcionar información de sensor seleccionada del grupo que consiste en información de fabricación, información de calibración, información de identificación, información de caducidad, información de duración de sensor, datos archivados, información de código de licencia y combinaciones de los mismos.

En una implementación del decimosegundo aspecto, el receptor está configurado para leer información de sensor a partir de la etiqueta de información.

En una implementación del decimosegundo aspecto, la unidad de electrónica está configurada para acoplarse de manera desprendible con la unidad de montaje, y en el que la unidad de electrónica se conecta operativamente al sensor cuando se acopla la unidad de electrónica a la unidad de montaje.

En un decimotercer aspecto, se proporciona un dispositivo configurado para su colocación sobre una superficie de la piel de un huésped, comprendiendo el dispositivo un sensor configurado para su inserción transcutánea en un huésped y operativamente conectado a la electrónica de sensor para procesar datos obtenidos a partir del sensor; y un alojamiento adaptado para su colocación sobre una superficie de la piel del huésped y acoplado a la electrónica de sensor, en el que al menos uno del alojamiento y la electrónica de sensor comprende una interfaz de usuario configurada para comunicar información en respuesta a datos de sensor procesados.

En una implementación del decimotercer aspecto, la interfaz de usuario comprende una pantalla configurada para visualizar al menos un valor numérico.

En una implementación del decimotercer aspecto, la interfaz de usuario comprende una pantalla configurada para visualizar información de tendencia.

En una implementación del decimotercer aspecto, la interfaz de usuario comprende una pantalla configurada para visualizar información gráfica.

En una implementación del decimotercer aspecto, la interfaz de usuario está configurada para comunicar información de manera audible.

En una implementación del decimotercer aspecto, la interfaz de usuario está configurada para comunicar información de manera táctil.

En una implementación del decimotercer aspecto, la interfaz de usuario está configurada para proporcionar información al huésped en respuesta a la activación de un botón.

- En una implementación del decimotercer aspecto, la electrónica de sensor está configurada para alertar al huésped cuando los datos de sensor están fuera de un límite predeterminado.
- 5 En una implementación del decimotercer aspecto, la electrónica de sensor está configurada para filtrar los datos de sensor.
- En una implementación del decimotercer aspecto, la electrónica de sensor está configurada para calibrar los datos de sensor.
- 10 En una implementación del decimotercer aspecto, el dispositivo comprende además un receptor, en el que el receptor está configurado para comunicarse con la electrónica de sensor.
- En una implementación del decimotercer aspecto, el receptor está configurado para pedir información a partir de la electrónica de sensor.
- 15 En una implementación del decimotercer aspecto, la electrónica de sensor está configurada para transmitir datos de sensor en respuesta a una petición por parte el receptor.
- 20 En una implementación del decimotercer aspecto, el receptor y la electrónica de sensor están operativamente conectados mediante al menos una conexión seleccionada del grupo que consiste en un cable, una conexión por radiofrecuencia, una conexión óptica, una conexión por acoplamiento inductivo, una conexión por infrarrojos y una conexión por microondas.
- 25 En una implementación del decimotercer aspecto, la electrónica de sensor puede unirse de manera desprendible al alojamiento.
- En una decimocuarto aspecto, se proporciona un dispositivo de detección de glucosa transcutáneo, comprendiendo el dispositivo un sensor de glucosa configurado para su inserción transcutánea a través de la piel de un huésped; y un alojamiento sobre la piel acoplado al sensor, en el que el alojamiento sobre la piel se adhiere a la piel, y en el que el alojamiento sobre la piel comprende electrónica de sensor configurada para procesar datos de sensor y para proporcionar datos de sensor al huésped mediante una interfaz de usuario.
- 30 En una implementación del decimocuarto aspecto, la interfaz de usuario está configurada para proporcionar datos de sensor mediante al menos un método seleccionado del grupo que consiste en de manera visual, audible y táctil.
- 35 En una implementación del decimocuarto aspecto, la interfaz de usuario está alojada sobre o en el alojamiento sobre la piel.
- En una implementación del decimocuarto aspecto, la interfaz de usuario está operativamente conectada al alojamiento sobre la piel mediante al menos un alambre.
- 40 En una implementación del decimocuarto aspecto, la interfaz de usuario está configurada para llevarse puesta sobre el huésped en una ubicación remota con respecto al alojamiento sobre la piel.
- 45 En una implementación del decimocuarto aspecto, la interfaz de usuario está configurada para llevarse puesta sobre la ropa del huésped, y en el que el alojamiento sobre la piel está configurado para llevarse puesto sobre la piel del huésped.
- 50 En una implementación del decimocuarto aspecto, la interfaz de usuario está directamente cableada al alojamiento sobre la piel.
- En una implementación del decimocuarto aspecto, la electrónica de sensor puede unirse de manera desprendible al alojamiento sobre la piel.
- 55 En un decimoquinto aspecto, se proporciona un sistema de sensor de glucosa transcutáneo, comprendiendo el sistema un sensor de glucosa configurado para su inserción transcutánea a través de la piel de un huésped; un dispositivo sobre la piel acoplado al sensor y que comprende electrónica configurada para procesar datos obtenidos a partir del sensor; y un receptor remoto con respecto al dispositivo sobre la piel configurado para pedir información a partir del dispositivo sobre la piel.
- 60 En una implementación del decimoquinto aspecto, el dispositivo sobre la piel está configurado para proporcionar información de sensor indicativa de un valor de glucosa del huésped mediante al menos un método seleccionado del grupo que consiste en visual, audible y táctil.
- 65 En una implementación del decimoquinto aspecto, el dispositivo sobre la piel está configurado para proporcionar datos de sensor filtrados mediante al menos un método seleccionado del grupo que consiste en visual, audible y táctil.

En una implementación del decimoquinto aspecto, el dispositivo sobre la piel está configurado para proporcionar datos de sensor calibrados mediante al menos un método seleccionado del grupo que consiste en visual, audible y táctil.

- 5 La siguiente descripción y los ejemplos ilustran algunas realizaciones a modo de ejemplo de la invención divulgada en detalle. Los expertos en la técnica reconocerán que hay numerosas variaciones y modificaciones de esta invención que están abarcadas por su alcance. Por consiguiente, no debe considerarse que la descripción de una determinada realización a modo de ejemplo limite el alcance de la presente invención.

10 Definiciones

A continuación se definen varios términos con el fin de facilitar la comprensión de las realizaciones preferidas.

- El término “analito” tal como se usa en el presente documento es un término amplio y se le debe asignar su significado común y habitual para un experto habitual en la técnica (y no debe limitarse a un significado especial o personalizado) y se refiere, sin limitación, a una sustancia o constituyente químico en un líquido biológico (por ejemplo, sangre, líquido intersticial, líquido cefalorraquídeo, líquido linfático u orina) que puede analizarse. Los analitos pueden incluir sustancias que se producen de manera natural, sustancias artificiales, metabolitos y/o productos de reacción, en algunas realizaciones, el analito para su medición mediante las regiones, los dispositivos y los métodos de detección es la glucosa. Sin embargo, también se contemplan otros analitos, incluyendo, pero sin limitarse a, acarboxiprotrombina; acilcarnitina; adenina fosforribosil transferasa; adenosina desaminasa; albúmina; alfa-fetoproteína; perfiles de aminoácidos (arginina (ciclo de Krebs), histidina/ácido urocánico, homocisteína, fenilalanina/tirosina, triptófano); androstenediona; antipirina; enantiómeros de arabinitol; arginasa; benzoilecgonina (cocaína); biotinidasa; biopterina; proteína C reactiva; carnitina; camosinasa; CD4; ceruloplasmina; ácido quenodesoxicólico; cloroquina; colesterol; colinesterasa; ácido 1-β-hidroxi-cólico conjugado; cortisol; creatina cinasa; isoenzima de creatina cinasa MM; ciclosporina A; d-penicilamina; des-etilcloroquina; sulfato de deshidroepiandrosterona; ADN (polimorfismo acetilador, alcohol deshidrogenasa, alfa-1-antitripsina, fibrosis quística, distrofia muscular de Duchenne/Becker, glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, hemoglobina A, hemoglobina S, hemoglobina C, hemoglobina D, hemoglobina E, hemoglobina F, D-Punjab, beta-talasemia, virus de la hepatitis B, CMVH, VIH-1, VLTH-1, neuropatía óptica hereditaria de Leber, MCAD, ARN, PKU, *Plasmodium vivax*, diferenciación sexual, 21-desoxicortisol); desbutilhalofantrina; dihidropteridina reductasa; antitoxina de difteria/tétanos; arginasa de eritrocitos; protoporfirina de eritrocitos; esterase D; ácidos grasos/acilglicinas; gonadotropina coriónica humana β libre; porfirina de eritrocitos libre; tiroxina libre (FT4); tri-yodotironina libre (FT3); fumarilacetacetasa; galactosa/gal-1-fosfato; galactosa-1-fosfato uridiltransferasa; gentamicina; glucosa-6-fosfato deshidrogenasa; glutatión; glutatión peroxidasa; ácido glicocólico; hemoglobina glicosilada; halofantrina; variantes de hemoglobina; hexosaminidasa A; anhidrasa carbónica de eritrocitos humana I; 17-alfa-hidroxiprogesterona; hipoxantina fosforribosil transferasa; tripsina inmunorreactiva; lactato; plomo; lipoproteínas ((a), B/A-1, β); lisozima; mefloquina; netilmicina; fenobarbitona; fenitoína; ácido fitánico/pristánico; progesterona; prolactina; prolidasa; purina nucleósido fosforilasa; quinina; tri-yodotironina inversa (rT3); selenio; lipasa pancreática sérica; sisomicina; somatomedina C; anticuerpos específicos (adenovirus, anticuerpo anti-nuclear, anticuerpo anti-zeta, arbovirus, virus de la enfermedad de Aujeszky, virus del dengue, *Dracunculus medinensis*, *Echinococcus granulosus*, *Entamoeba histolytica*, enterovirus, *Giardia duodenalis*, *Helicobacter pylori*, virus de la hepatitis B, virus del herpes, VIH-1, IgE (enfermedad atópica), virus de la gripe, *Leishmania donovani*, leptospira, sarampión/paperas/rubeola, *Mycobacterium leprae*, *Mycoplasma pneumoniae*, mioglobina, *Onchocerca volvulus*, virus paragripal, *Plasmodium falciparum*, virus de la poliomielititis, *Pseudomonas aeruginosa*, virus sincitial respiratorio, rickettsia (fiebre fluvial japonesa), *Schistosoma mansoni*, *Toxoplasma gondii*, *Treponema pallidum*, *Trypanosoma cruzi/rangeli*, virus de la estomatitis vesicular, *Wuchereria bancrofti*, virus de la fiebre amarilla); antígenos específicos (virus de la hepatitis B, VIH-1); succinilacetona; sulfadoxina; teofilina; tiotropina (TSH); tiroxina (T4); globulina de unión a tiroxina; oligoelementos; transferrina; UDP-galactosa-4-epimerasa; urea; uroporfirinógeno I sintasa; vitamina A; glóbulos blancos y protoporfirina de cinc. Sales, azúcar, proteína, grasa, vitaminas y hormonas que se producen de manera natural en la sangre o los líquidos intersticiales también pueden constituir analitos en determinadas realizaciones. El analito puede estar presente de manera natural en el líquido biológico, por ejemplo, un producto metabólico, una hormona, un antígeno, un anticuerpo y similares. Alternativamente, el analito puede introducirse en el cuerpo, por ejemplo, un agente de contraste para obtención de imágenes, un radioisótopo, un agente químico, una sangre sintética basada en fluorocarbono, o un fármaco o una composición farmacéutica, incluyendo, pero sin limitarse a, insulina; etanol; cannabis (marihuana, tetrahidrocannabinol, hachís); productos inhalados (óxido nítrico, nitrito de amilo, nitrito de butilo, clorohidrocarburos, hidrocarburos); cocaína (cocaína crac); estimulantes (anfetaminas, metanfetaminas, Ritalin, Cylert, Preludin, Didrex, PreState, Voranil, Sandrex, Pléginge); depresores (barbitúricos, metaqualona, tranquilizantes tales como Valium, Librium, Miltown, Serax, Equanil, Tranxene); alucinógenos (fenciclidina, ácido lisérgico, mescalina, peyote, psilocibina); narcóticos (heroína, codeína, morfina, opio, meperidina, Percocet, Percodan, Tussionex, fentanilo, Darvon, Talwin, Lomotil); drogas sintéticas (análogos de fentanilo, meperidina, anfetaminas, metanfetaminas y fenciclidina, por ejemplo, éxtasis); esteroides anabólicos y nicotina. Los productos metabólicos de fármacos y composiciones farmacéuticas también son analitos contemplados. También pueden analizarse analitos tales como productos neuroquímicos y otros productos químicos generados dentro del cuerpo, tales como, por ejemplo, ácido ascórbico, ácido úrico, dopamina, noradrenalina, 3-metoxitiramina (3MT), ácido 3,4-dihidroxifenilacético (DOPAC), ácido homovanílico (HVA), 5-hidroxitriptamina (5HT), histamina, productos finales de glicación avanzada (AGE) y ácido 5-hidroxiindolacético

(FHIAA).

El término “huésped” tal como se usa en el presente documento es un término amplio y se le debe asignar su significado común y habitual para un experto habitual en la técnica (y no debe limitarse a un significado especial o personalizado) y se refiere, sin limitación, a mamíferos, particularmente humanos.

El término “sitio de salida” tal como se usa en el presente documento es un término amplio y se le debe asignar su significado común y habitual para un experto habitual en la técnica (y no debe limitarse a un significado especial o personalizado) y se refiere, sin limitación, a la zona en la que un dispositivo médico (por ejemplo, un sensor y/o una aguja) sale del cuerpo del huésped.

El término “detección de analito continua (o continuada)” tal como se usa en el presente documento es un término amplio y se le debe asignar su significado común y habitual para un experto habitual en la técnica (y no debe limitarse a un significado especial o personalizado) y se refiere, sin limitación, al periodo en el que la monitorización de la concentración de analito se realiza de manera continua, continuada y/o intermitente (de manera regular o irregular), por ejemplo, aproximadamente cada 5 a 10 minutos.

El término “superficie electroquímicamente reactiva” tal como se usa en el presente documento es un término amplio y se le debe asignar su significado común y habitual para un experto habitual en la técnica (y no debe limitarse a un significado especial o personalizado) y se refiere, sin limitación, a la superficie de un electrodo en la que tiene lugar una reacción electroquímica. Por ejemplo, un electrodo de trabajo mide el peróxido de hidrógeno producido por la reacción catalizada por enzima del analito detectado, que reacciona para crear una corriente eléctrica. El analito glucosa puede detectarse usando glucosa oxidasa, que produce H_2O_2 como subproducto. El H_2O_2 reacciona con la superficie del electrodo de trabajo, produciendo dos protones ($2H^+$), dos electrones ($2e^-$) y una molécula de oxígeno (O_2), lo cual produce la corriente eléctrica que está detectándose.

El término “conexión eléctrica” tal como se usa en el presente documento es un término amplio y se le debe asignar su significado común y habitual para un experto habitual en la técnica (y no debe limitarse a un significado especial o personalizado) y se refiere, sin limitación, a cualquier conexión eléctrica conocida por los expertos en la técnica que puede usarse para interconectar los electrodos de región de detección con el conjunto de circuitos electrónico de un dispositivo, tal como conexiones electrónicas soldadas o mecánicas (por ejemplo, clavija y enchufe).

El término “región de detección” tal como se usa en el presente documento es un término amplio y se le debe asignar su significado común y habitual para un experto habitual en la técnica (y no debe limitarse a un significado especial o personalizado) y se refiere, sin limitación, a la región de un dispositivo de monitorización responsable de la detección de un analito particular. La región de detección comprende generalmente un cuerpo no conductor, un electrodo de trabajo (ánodo), un electrodo de referencia (opcional) y/o un contraelectrodo (cátodo) que pasan a través, y se fijan dentro, del cuerpo formando superficies electroquímicamente reactivas en el cuerpo y unos medios de conexión electrónica en otra ubicación en el cuerpo, y una membrana de múltiples dominios fijada al cuerpo y que cubre la superficie electroquímicamente reactiva.

El término “dominio de alta solubilidad de oxígeno” tal como se usa en el presente documento es un término amplio y se le debe asignar su significado común y habitual para un experto habitual en la técnica (y no debe limitarse a un significado especial o personalizado) y se refiere, sin limitación, a un dominio compuesto por un material que tiene una solubilidad de oxígeno superior a los medios acuosos de tal manera que concentra oxígeno a partir del líquido biológico que rodea el sistema de membrana. El dominio puede actuar como depósito de oxígeno durante momentos de necesidad mínima de oxígeno y tiene la capacidad de proporcionar, bajo demanda, un gradiente de oxígeno superior para facilitar el transporte de oxígeno a través de la membrana. Por tanto, la capacidad del dominio de alta solubilidad de oxígeno para suministrar un flujo superior de oxígeno a dominios críticos cuando se necesita puede mejorar la función global de sensor.

El término “dominio” tal como se usa en el presente documento es un término amplio y se le debe asignar su significado común y habitual para un experto habitual en la técnica (y no debe limitarse a un significado especial o personalizado) y se refiere, sin limitación, a una región del sistema de membrana que puede ser una capa, un gradiente uniforme o no uniforme (por ejemplo, una región anisotrópica de una membrana) o una porción de una membrana.

El término “distal de” tal como se usa en el presente documento es un término amplio y se le debe asignar su significado común y habitual para un experto habitual en la técnica (y no debe limitarse a un significado especial o personalizado) y se refiere, sin limitación, a la relación espacial entre diversos elementos en comparación con un punto de referencia particular. En general, el término indica que un elemento está ubicado relativamente lejos del punto de referencia con respecto a otro elemento.

El término “proximal a” tal como se usa en el presente documento es un término amplio y se le debe asignar su significado común y habitual para un experto habitual en la técnica (y no debe limitarse a un significado especial o personalizado) y se refiere, sin limitación, a la relación espacial entre diversos elementos en comparación con un punto de referencia particular. En general, el término indica que un elemento está ubicado relativamente cerca del punto de

referencia con respecto a otro elemento.

El término “porción *in vivo*” tal como se usa en el presente documento es un término amplio y se le debe asignar su significado común y habitual para un experto habitual en la técnica (y no debe limitarse a un significado especial o personalizado) y se refiere, sin limitación, a la porción del dispositivo (por ejemplo, un sensor) adaptada para su inserción en y/o existencia dentro del cuerpo vivo de un huésped.

El término “porción *ex vivo*” tal como se usa en el presente documento es un término amplio y se le debe asignar su significado común y habitual para un experto habitual en la técnica (y no debe limitarse a un significado especial o personalizado) y se refiere, sin limitación, a la porción del dispositivo (por ejemplo, un sensor) adaptada para permanecer y/o existir fuera del cuerpo vivo de un huésped.

Los términos “flujo de datos sin procesar”, “señal de datos sin procesar” y “flujo de datos” tal como se usan en el presente documento son términos amplios y se les debe asignar su significado común y habitual para un experto habitual en la técnica (y no deben limitarse a un significado especial o personalizado) y se refieren, sin limitación, a una señal analógica o digital a partir del sensor de analito directamente relacionada con el analito medido. Por ejemplo, el flujo de datos sin procesar son datos digitales en “cuentas” convertidos mediante un convertidor A/D a partir de una señal analógica (por ejemplo, tensión o amperios) representativa de una concentración de analito. Los términos abarcan de manera amplia una pluralidad de puntos de datos separados en el tiempo a partir de un sensor de analito sustancialmente continuo, cada uno de los cuales comprende mediciones individuales tomadas a intervalos de tiempo que oscilan desde fracciones de un segundo hasta, por ejemplo, 1, 2 ó 5 minutos, o más prolongados.

El término “cuenta” tal como se usa en el presente documento es un término amplio y se le debe asignar su significado común y habitual para un experto habitual en la técnica (y no debe limitarse a un significado especial o personalizado) y se refiere, sin limitación, a una unidad de medición de una señal digital. Por ejemplo, un flujo de datos sin procesar o señal de datos sin procesar medido en cuentas está directamente relacionado con una tensión (por ejemplo, convertida mediante un convertidor A/D), que está directamente relacionada con la corriente a partir del electrodo de trabajo.

El término “fisiológicamente viable” tal como se usa en el presente documento es un término amplio y se le debe asignar su significado común y habitual para un experto habitual en la técnica (y no debe limitarse a un significado especial o personalizado) y se refiere, sin limitación, a uno o más parámetros fisiológicos obtenidos a partir de estudios continuos de datos de glucosa en humanos y/o animales. Por ejemplo, se considera que una tasa de cambio sostenida máxima de glucosa en humanos de aproximadamente 4 mg/dl/min a aproximadamente 6 mg/dl/min y una aceleración máxima de la tasa de cambio de aproximadamente 0,1 mg/dl/min/min a aproximadamente 0,2 mg/dl/min/min son límites fisiológicamente viables. Se considera que los valores fuera de estos límites no son fisiológicos y es probable que sean el resultado de, por ejemplo, un error de señal.

El término “isquemia” tal como se usa en el presente documento es un término amplio y se le debe asignar su significado común y habitual para un experto habitual en la técnica (y no debe limitarse a un significado especial o personalizado) y se refiere, sin limitación, a deficiencia local y temporal de riego sanguíneo debido a obstrucción de la circulación a una parte (por ejemplo, un sensor). La isquemia puede estar provocada, por ejemplo, por obstrucción mecánica (por ejemplo, alteración o estrechamiento arterial) del riego sanguíneo.

El término “pares de datos emparejados” tal como se usa en el presente documento es un término amplio y se le debe asignar su significado común y habitual para un experto habitual en la técnica (y no debe limitarse a un significado especial o personalizado) y se refiere, sin limitación, a datos de referencia (por ejemplo, uno o más puntos de datos de analito de referencia) emparejados con datos de sensor sustancialmente correspondientes en el tiempo (por ejemplo, uno o más puntos de datos de sensor).

El término “rejilla de errores de Clarke” tal como se usa en el presente documento es un término amplio y se le debe asignar su significado común y habitual para un experto habitual en la técnica (y no debe limitarse a un significado especial o personalizado) y se refiere, sin limitación, a un análisis de rejilla de errores, por ejemplo, un análisis de rejilla de errores usado para evaluar la significación clínica de la diferencia entre un valor de glucosa de referencia y un valor de glucosa generado por sensor, teniendo en cuenta 1) el valor de la medición de glucosa de referencia, 2) el valor de la medición de glucosa de sensor, 3) la diferencia relativa entre los dos valores y 4) la significación clínica de esta diferencia. Véase Clarke *et al.*, “Evaluating Clinical Accuracy of Systems for Self-Monitoring of Blood Glucose” Diabetes Care, volumen 10, número 5, septiembre-octubre de 1987.

El término “rejilla de errores de consenso” tal como se usa en el presente documento es un término amplio y se le debe asignar su significado común y habitual para un experto habitual en la técnica (y no debe limitarse a un significado especial o personalizado) y se refiere, sin limitación, a un análisis de rejilla de errores que asigna un nivel específico de riesgo clínico a cualquier error posible entre dos mediciones correspondientes en el tiempo, por ejemplo, mediciones de glucosa. La rejilla de errores de consenso se divide en zonas que significan el grado de riesgo planteado por la desviación. Véase Parkes *et al.*, “A New Consensus Error Grid to Evaluate the Clinical Significance of Inaccuracies in the Measurement of Blood Glucose” Diabetes Care, volumen 23, número 8, agosto de 2000.

El término “aceptabilidad clínica” tal como se usa en el presente documento es un término amplio y se le debe asignar su significado común y habitual para un experto habitual en la técnica (y no debe limitarse a un significado especial o personalizado) y se refiere, sin limitación, a la determinación del riesgo de una imprecisión para un paciente. La aceptabilidad clínica considera una desviación entre mediciones de analito correspondientes en el tiempo (por ejemplo, datos a partir de un sensor de glucosa y datos a partir de un monitor de glucosa de referencia) y el riesgo (por ejemplo, la toma de decisión de una persona con diabetes) asociado con esa desviación basándose en el valor de analito indicado por el sensor y/o datos de referencia. Un ejemplo de aceptabilidad clínica puede ser el 85% de un conjunto dado de valores de analito medidos dentro de la región “A” y “B” de una rejilla de errores de Clarke convencional cuando se comparan las mediciones de sensor con una medición de referencia convencional.

Los términos “sensor” y “sistema de sensor” tal como se usan en el presente documento son términos amplios y se les debe asignar su significado común y habitual para un experto habitual en la técnica (y no deben limitarse a un significado especial o personalizado) y se refieren, sin limitación, al componente o a la región de un dispositivo mediante el cual puede cuantificarse un analito.

El término “aguja” tal como se usa en el presente documento es un término amplio y se le debe asignar su significado común y habitual para un experto habitual en la técnica (y no debe limitarse a un significado especial o personalizado) y se refiere, sin limitación, a un instrumento hueco delgado para introducir material en el, o extraer material del, cuerpo.

Los términos “operativamente conectado”, “operativamente unido”, “conectado de manera operativa” y “unido de manera operativa” tal como se usan en el presente documento son términos amplios y se les debe asignar su significado común y habitual para un experto habitual en la técnica (y no deben limitarse a un significado especial o personalizado) y se refieren, sin limitación, a uno o más componentes unidos a uno o más de otros componentes. Los términos pueden referirse a una conexión mecánica, una conexión eléctrica o una conexión que permite la transmisión de señales entre los componentes. Por ejemplo, pueden usarse uno o más electrodos para detectar la cantidad de analito en una muestra y para convertir esa información en una señal; después puede transmitirse la señal a un circuito. En un ejemplo de este tipo, el electrodo está “operativamente unido” al conjunto de circuitos electrónico.

El término “línea base” tal como se usa en el presente documento es un término amplio y se le debe asignar su significado común y habitual para un experto habitual en la técnica (y no debe limitarse a un significado especial o personalizado) y se refiere, sin limitación, a la componente de una señal de sensor de analito que no está relacionada con la concentración de analito. En un ejemplo de un sensor de glucosa, la línea base está compuesta sustancialmente por contribución de señal debida a factores distintos de la glucosa (por ejemplo, especies interferentes, peróxido de hidrógeno no relacionado con la reacción u otras especies electroactivas con un potencial de oxidación que se superpone con el peróxido de hidrógeno). En algunas realizaciones en las que se define una calibración resolviendo la ecuación $y=mx+b$, el valor de b representa la línea base de la señal.

Los términos “sensibilidad” y “pendiente” tal como se usan en el presente documento son términos amplios y se les debe asignar su significado común y habitual para un experto habitual en la técnica (y no deben limitarse a un significado especial o personalizado) y se refieren, sin limitación, a una cantidad de corriente eléctrica producida por una cantidad (unidad) predeterminada del analito medido. Por ejemplo, en una realización preferida, un sensor tiene una sensibilidad (o pendiente) de aproximadamente 3,5 a aproximadamente 7,5 picoamperios de corriente por cada 1 mg/dl del analito glucosa.

El término “sistema de membrana” tal como se usa en el presente documento es un término amplio y se le debe asignar su significado común y habitual para un experto habitual en la técnica (y no debe limitarse a un significado especial o personalizado) y se refiere, sin limitación, a una membrana permeable o semipermeable que puede estar compuesta por dos o más dominios y se construye normalmente de materiales de uno o más micrómetros de grosor, que es permeable con respecto al oxígeno y es opcionalmente permeable, por ejemplo, con respecto a glucosa u otro analito. En un ejemplo, el sistema de membrana comprende una enzima glucosa oxidasa inmovilizada, que permite que se produzca una reacción entre glucosa y oxígeno, mediante lo cual puede medirse una concentración de glucosa.

Los términos “módulo de procesador” y “microprocesador” tal como se usan en el presente documento son términos amplios y se les debe asignar su significado común y habitual para un experto habitual en la técnica (y no deben limitarse a un significado especial o personalizado) y se refieren, sin limitación, a un sistema informático, máquina de estados, procesador o similares diseñado para realizar operaciones aritméticas o lógicas usando un conjunto de circuitos lógico que responde a, y procesa, las instrucciones básicas que accionan un ordenador.

Los términos “suavizar” y “filtrar” tal como se usan en el presente documento son términos amplios y se les debe asignar su significado común y habitual para un experto habitual en la técnica (y no deben limitarse a un significado especial o personalizado) y se refieren, sin limitación, a la modificación de un conjunto de datos para hacer que sea más suave y más continuo o para eliminar o disminuir los puntos aberrantes, por ejemplo, realizando un promedio móvil del flujo de datos sin procesar.

El término “algoritmo” tal como se usa en el presente documento es un término amplio y se le debe asignar su

significado común y habitual para un experto habitual en la técnica (y no debe limitarse a un significado especial o personalizado) y se refiere, sin limitación, a un procedimiento de cálculo (por ejemplo, programas) implicado en transformar información desde un estado hasta otro, por ejemplo, usando procesamiento informático.

El término “regresión” tal como se usa en el presente documento es un término amplio y se le debe asignar su significado común y habitual para un experto habitual en la técnica (y no debe limitarse a un significado especial o personalizado) y se refiere, sin limitación, a hallar una línea para la que un conjunto de datos tiene una medición (por ejemplo, desviación) mínima con respecto a esa línea. La regresión puede ser lineal, no lineal, de primer orden, de segundo orden o similar. Un ejemplo de regresión es la regresión de mínimos cuadrados.

El término “calibración” tal como se usa en el presente documento es un término amplio y se le debe asignar su significado común y habitual para un experto habitual en la técnica (y no debe limitarse a un significado especial o personalizado) y se refiere, sin limitación, al procedimiento de determinar la relación entre los datos de sensor y los datos de referencia correspondientes, que puede usarse para convertir datos de sensor en valores significativos sustancialmente equivalentes a los datos de referencia. En algunas realizaciones, concretamente, en sensores de analito continuos, la calibración puede actualizarse o recalibrarse a lo largo del tiempo a medida que se producen cambios en la relación entre los datos de sensor y los datos de referencia, por ejemplo, debido a cambios en la sensibilidad, la línea base, el transporte, el metabolismo o similares.

Los términos “interferentes” y “especies interferentes” tal como se usan en el presente documento son términos amplios y se les debe asignar su significado común y habitual para un experto habitual en la técnica (y no deben limitarse a un significado especial o personalizado) y se refieren, sin limitación, a efectos y/o especies que interfieren con la medición de un analito de interés en un sensor para producir una señal que no representa con precisión la concentración de analito. En un ejemplo de un sensor electroquímico, especies interferentes son compuestos con un potencial de oxidación que se superpone con el del analito que va a medirse, produciendo de ese modo una señal positiva falsa.

Los términos “cloración” y “clorar” tal como se usan en el presente documento son términos amplios y se les debe asignar su significado común y habitual para un experto habitual en la técnica (y no deben limitarse a un significado especial o personalizado) y se refieren, sin limitación, al tratamiento o a la preparación con cloruro. El término “cloruro” tal como se usa en el presente documento, es un término amplio y se usa en su sentido habitual, incluyendo, sin limitación, para referirse a iones Cl^- , fuentes de iones Cl^- y sales de ácido clorhídrico. Los métodos de cloración y para clorar incluyen, pero no se limitan a, métodos químicos y electroquímicos.

El término “valor de R” tal como se usa en el presente documento es un término amplio y se le debe asignar su significado común y habitual para un experto habitual en la técnica (y no debe limitarse a un significado especial o personalizado) y se refiere, sin limitación, a una manera convencional de resumir la correlación de datos; es decir, una declaración de qué errores residuales (por ejemplo, desviaciones de media cuadrática) deben esperarse si los datos se ajustan a una línea recta mediante regresión.

Los términos “asociación de datos” y “función de asociación de datos” tal como se usan en el presente documento son términos amplios y se les debe asignar su significado común y habitual para un experto habitual en la técnica (y no deben limitarse a un significado especial o personalizado) y se refieren, sin limitación, a un análisis estadístico de datos y, particularmente, a su correlación con, o desviación con respecto a, una curva particular. Una función de asociación de datos se usa para mostrar la asociación de datos. Por ejemplo, los datos que forman ese conjunto de calibración tal como se describe en el presente documento pueden analizarse matemáticamente para determinar su correlación con, o desviación con respecto a, una curva (por ejemplo, línea o conjunto de líneas) que define la función de conversión; esta correlación o desviación es la asociación de datos. Una función de asociación de datos se usa para determinar la asociación de datos. Los ejemplos de funciones de asociación de datos incluyen, pero no se limitan a, regresión lineal, mapeo/regresión no lineal, correlación de rangos (por ejemplo, no paramétrica), ajuste de mínimos cuadrados, desviación absoluta media (MAD), diferencia relativa absoluta media. En un ejemplo de este tipo, el coeficiente de correlación de regresión lineal es indicativo de la cantidad de asociación de datos del conjunto de calibración que forma la función de conversión y, por tanto, la calidad de la calibración.

El término “calidad de calibración” tal como se usa en el presente documento es un término amplio y se le debe asignar su significado común y habitual para un experto habitual en la técnica (y no debe limitarse a un significado especial o personalizado) y se refiere, sin limitación, a la asociación estadística de pares de datos emparejados en el conjunto de calibración usado para crear la función de conversión. Por ejemplo, puede calcularse un valor de R para un conjunto de calibración para determinar su asociación de datos estadística, en el que un valor de R mayor de 0,79 determina una calidad de calibración estadísticamente aceptable, mientras que un valor de R menor de 0,79 determina una calidad de calibración estadísticamente inaceptable.

El término “congruencia” tal como se usa en el presente documento es un término amplio y se le debe asignar su significado común y habitual para un experto habitual en la técnica (y no debe limitarse a un significado especial o personalizado) y se refiere, sin limitación, a la calidad o al estado de acuerdo, coincidencia o ser concordante. En un ejemplo, la congruencia puede determinarse usando correlación de rangos.

El término “concordante” tal como se usa en el presente documento es un término amplio y se le debe asignar su significado común y habitual para un experto habitual en la técnica (y no debe limitarse a un significado especial o personalizado) y se refiere, sin limitación, a estar en acuerdo o armonía y/o libre de discordancia.

La expresión “detección de glucosa continua” tal como se usa en el presente documento es un término amplio y se le debe asignar su significado común y habitual para un experto habitual en la técnica (y no debe limitarse a un significado especial o personalizado) y se refiere, sin limitación, al período en el que se realiza de manera continua o continuada la monitorización de la concentración de glucosa en plasma, por ejemplo, a intervalos de tiempo que oscilan desde fracciones de un segundo hasta, por ejemplo, 1, 2 ó 5 minutos, o más prolongados.

El término “monitor de glucosa de un único punto” tal como se usa en el presente documento es un término amplio y se le debe asignar su significado común y habitual para un experto habitual en la técnica (y no debe limitarse a un significado especial o personalizado) y se refiere, sin limitación, a un dispositivo que puede usarse para medir una concentración de glucosa dentro de un huésped en un único punto en el tiempo, por ejemplo, algunas realizaciones usan un monitor de glucosa *in vitro* de pequeño volumen que incluye una membrana enzimática tal como se describe con referencia a la patente estadounidense 4.994.167 y la patente estadounidense 4.757.022. Debe entenderse que los monitores de glucosa de un único punto pueden medir múltiples muestras (por ejemplo, sangre o líquido intersticial); sin embargo, sólo se mide una muestra cada vez y normalmente requiere alguna iniciación y/o interacción por parte del usuario.

El término “muestra biológica” tal como se usa en el presente documento es un término amplio y se le debe asignar su significado común y habitual para un experto habitual en la técnica (y no debe limitarse a un significado especial o personalizado) y se refiere, sin limitación, a una muestra del cuerpo de un huésped, por ejemplo sangre, líquido intersticial, líquido cefalorraquídeo, saliva, orina, lágrimas, sudor o similar.

Los términos “sustancial” y “sustancialmente” tal como se usan en el presente documento son términos amplios y se les debe asignar su significado común y habitual para un experto habitual en la técnica (y no deben limitarse a un significado especial o personalizado) y se refieren, sin limitación, a una cantidad suficiente que proporciona una función deseada. Por ejemplo, el dominio de interferencia de las realizaciones preferidas está configurado para resistir a una cantidad suficiente de especies interferentes de tal manera que puede lograrse el seguimiento de los niveles de glucosa, que puede incluir una cantidad mayor del 50 por ciento, una cantidad mayor del 60 por ciento, una cantidad mayor del 70 por ciento, una cantidad mayor del 80 por ciento y una cantidad mayor del 90 por ciento de especies interferentes.

Los términos “derivados celulósicos” y “polímeros celulósicos” tal como se usan en el presente documento son términos amplios y se les debe asignar su significado común y habitual para un experto habitual en la técnica (y no deben limitarse a un significado especial o personalizado) y se refieren, sin limitación, a derivados de celulosa formados mediante reacción con anhídridos de ácido carboxílico. Los ejemplos de derivados celulósicos incluyen acetato de celulosa, 2-hidroxietilcelulosa, acetato-ftalato de celulosa, acetato-propionato de celulosa, acetato-butirato de celulosa, acetato-trimelitato de celulosa y similares.

El término “acetato de celulosa” tal como se usa en el presente documento es un término amplio y se le debe asignar su significado común y habitual para un experto habitual en la técnica (y no debe limitarse a un significado especial o personalizado) y se refiere, sin limitación, a cualquiera de varios compuestos obtenidos tratando celulosa con anhídrido acético.

El término “acetato-butirato de celulosa” tal como se usa en el presente documento es un término amplio y se le debe asignar su significado común y habitual para un experto habitual en la técnica (y no debe limitarse a un significado especial o personalizado) y se refiere, sin limitación, a cualquiera de varios compuestos obtenidos tratando celulosa con anhídrido acético y anhídrido butírico.

El término “Nafion®” tal como se usa en el presente documento es un término amplio y se le debe asignar su significado común y habitual para un experto habitual en la técnica (y no debe limitarse a un significado especial o personalizado) y se refiere, sin limitación, a la marca comercial de DuPont de un polímero de tetrafluoretileno sulfonado modificado a partir de Teflon® desarrollado a finales de los años 1960. En general, Nafion® es un polímero perfluorado que contiene pequeñas proporciones de grupos funcionales iónicos sulfónicos o carboxílicos.

Los términos “reticular” y “reticulación” tal como se usan en el presente documento son términos amplios y se les debe asignar su significado común y habitual para un experto habitual en la técnica (y no deben limitarse a un significado especial o personalizado) y se refieren, sin limitación, a la unión (de cadenas adyacentes de un polímero o una proteína) mediante creación de enlaces covalentes. La reticulación puede lograrse mediante técnicas tales como reacción térmica, reacción química o proporcionando radiación ionizante (por ejemplo, radiación con haz de electrones, radiación UV o radiación gamma). En realizaciones preferidas, la reticulación usa una técnica que forma radicales libres, por ejemplo, exposición a haz de electrones.

El término “radiación ionizante” tal como se usa en el presente documento es un término amplio y se le debe asignar su significado común y habitual para un experto habitual en la técnica (y no debe limitarse a un significado especial o personalizado) y se refiere, sin limitación, a radiación que consiste en partículas, haces de rayos X, haces de electrones, haces UV o haces de rayos gamma, que producen iones en el medio a través del cual pasa.

El término “colada” tal como se usa en el presente documento es un término amplio y se le debe asignar su significado común y habitual para un experto habitual en la técnica (y no debe limitarse a un significado especial o personalizado) y se refiere, sin limitación, a un procedimiento en el que se aplica un material fluido a una superficie o superficies y se deja que se cure o seque. El término es lo suficientemente amplio como para abarcar una variedad de técnicas de recubrimiento, por ejemplo, usando una máquina de estiramiento (es decir, estiramiento), recubrimiento por inmersión, recubrimiento por pulverización, recubrimiento por centrifugación o similares.

El término “recubrimiento por inmersión” tal como se usa en el presente documento es un término amplio y se le debe asignar su significado común y habitual para un experto habitual en la técnica (y no debe limitarse a un significado especial o personalizado) y se refiere, sin limitación, al recubrimiento que implica sumergir un objeto o material en una sustancia de recubrimiento líquida.

El término “recubrimiento por pulverización” tal como se usa en el presente documento es un término amplio y se le debe asignar su significado común y habitual para un experto habitual en la técnica (y no debe limitarse a un significado especial o personalizado) y se refiere, sin limitación, al recubrimiento que implica pulverizar una sustancia de recubrimiento líquida sobre un objeto o material.

El término “recubrimiento por centrifugación” tal como se usa en el presente documento es un término amplio y se le debe asignar su significado común y habitual para un experto habitual en la técnica (y no debe limitarse a un significado especial o personalizado) y se refiere, sin limitación, a un procedimiento de recubrimiento en el que se crea una película delgada dejando caer una disolución de materia prima sobre un sustrato mientras se hace rotar.

Los términos “disolvente” y “sistemas de disolventes” tal como se usan en el presente documento son términos amplios y se les debe asignar su significado común y habitual para un experto habitual en la técnica (y no deben limitarse a un significado especial o personalizado) y se refieren, sin limitación, a sustancias (por ejemplo, líquidos) capaces de disolver o dispersar una o más de otras sustancias. Los disolventes y sistemas de disolventes pueden incluir compuestos y/o disoluciones que incluyen componentes además del propio disolvente.

El término “línea base” tal como se usa en el presente documento es un término amplio y se le debe asignar su significado común y habitual para un experto habitual en la técnica (y no debe limitarse a un significado especial o personalizado) y se refiere, sin limitación, a la componente de una señal de sensor de analito que no está relacionada con la concentración de analito. En un ejemplo de un sensor de glucosa, la línea base está compuesta sustancialmente por contribución de señal debida a factores distintos de la glucosa (por ejemplo, especies interferentes, peróxido de hidrógeno no relacionado con la reacción u otras especies electroactivas con un potencial de oxidación que se superpone con el peróxido de hidrógeno). En algunas realizaciones en las que se define una calibración resolviendo la ecuación $y=mx+b$, el valor de b representa la línea base de la señal.

Los términos “sensibilidad” y “pendiente” tal como se usan en el presente documento son términos amplios y se les debe asignar su significado común y habitual para un experto habitual en la técnica (y no deben limitarse a un significado especial o personalizado) y se refieren, sin limitación, a una cantidad de corriente eléctrica producida por una cantidad (unidad) predeterminada del analito medido. Por ejemplo, en una realización preferida, un sensor tiene una sensibilidad (o pendiente) de aproximadamente 3,5 a aproximadamente 7,5 picoamperios de corriente por cada 1 mg/dl del analito glucosa.

Los términos “desplazamiento de línea base y/o sensibilidad”, “deriva de línea base y/o sensibilidad”, “desplazamiento” y “deriva” tal como se usan en el presente documento son términos amplios y se les debe asignar su significado común y habitual para un experto habitual en la técnica (y no deben limitarse a un significado especial o personalizado) y se refieren, sin limitación, a un cambio en la línea base y/o sensibilidad de la señal de sensor a lo largo del tiempo. Aunque el término “desplazamiento” se refiere generalmente a un cambio sustancialmente marcado a lo largo de un periodo de tiempo relativamente corto y el término “deriva” se refiere generalmente a un cambio sustancialmente gradual a lo largo de un periodo de tiempo relativamente más prolongado, los términos pueden usarse de manera intercambiable y también pueden denominarse generalmente “cambio” en la línea base y/o sensibilidad.

Los términos “sellante” y “lubricante” tal como se usan en el presente documento son términos amplios y se les debe asignar su significado común y habitual para un experto habitual en la técnica (y no deben limitarse a un significado especial o personalizado) y se refieren, sin limitación, a un material con una baja tensión superficial que repele y/o bloquea la humedad, por ejemplo, aceite, grasa o gel. Pueden usarse sellantes o lubricantes para llenar huecos y/o para repeler o bloquear el agua. Un sellante a modo de ejemplo es la vaselina.

Sistema de sensor

Las realizaciones preferidas se refieren al uso de un sensor de analito que mide una concentración de analito de interés o una sustancia indicativa de la concentración o presencia del analito. En algunas realizaciones, el sensor es un dispositivo continuo, por ejemplo, un dispositivo subcutáneo, transdérmico (por ejemplo, transcutáneo) o intravascular. En algunas realizaciones, el dispositivo puede analizar una pluralidad de muestras de sangre intermitentes. El sensor de analito puede usar cualquier método de detección de analito, incluyendo enzimático, químico, físico, electroquímico, espectrofotométrico, polarimétrico, calorimétrico, radiométrico o similares.

El sensor de analito usa cualquier método, incluyendo técnicas de detección invasivas, mínimamente invasivas y no invasivas, para proporcionar una señal de salida indicativa de la concentración del analito de interés. La señal de salida es normalmente una señal sin procesar que se usa para proporcionar un valor útil del analito de interés a un usuario, tal como un paciente o médico, que puede estar usando el dispositivo. Por consiguiente, pueden aplicarse métodos apropiados de suavizado, calibración y evaluación en la señal sin procesar y/o el sistema en su conjunto para proporcionar datos de analito estimados relevantes y aceptables al usuario.

Los métodos y dispositivos de las realizaciones preferidas pueden emplearse en un sensor de glucosa continuo que mide una concentración de glucosa o una sustancia indicativa de una concentración o presencia de glucosa. Sin embargo, determinados métodos y dispositivos de las realizaciones preferidas también son adecuados para su uso en relación con monitores no continuos (por ejemplo, medición de un único punto o punción en el dedo), tales como el sistema OneTouch® fabricado por LifeScan, Inc., o monitores tal como se divulgan en las patentes estadounidenses n.ºs 5.418.142; 5.515.170; 5.526.120; 5.922.530; 5.968.836; y 6.335.203. En algunas realizaciones, el sensor de glucosa es un dispositivo invasivo, mínimamente invasivo o no invasivo, por ejemplo un dispositivo subcutáneo, transdérmico o intravascular. En algunas realizaciones, el dispositivo puede analizar una pluralidad de muestras biológicas intermitentes, tales como sangre, líquido intersticial o similares. El sensor de glucosa puede usar cualquier método de medición de glucosa, incluyendo colorimétrico, enzimático, químico, físico, electroquímico, espectrofotométrico, polarimétrico, calorimétrico, radiométrico o similares. En realizaciones alternativas, el sensor puede ser cualquier sensor capaz de determinar el nivel de un analito en el cuerpo, por ejemplo, oxígeno, lactasa, hormonas, colesterol, medicamentos, virus o similares.

El sensor de glucosa usa cualquier método para proporcionar una señal de salida indicativa de la concentración de glucosa. La señal de salida es normalmente un flujo de datos sin procesar que se usa para proporcionar un valor indicativo de la concentración de glucosa medida a un paciente o médico, por ejemplo.

Una realización a modo de ejemplo descrita en detalle a continuación usa un sensor de glucosa implantable. Otra realización a modo de ejemplo descrita en detalle a continuación usa un sensor de glucosa transcutáneo.

En una realización alternativa, el sensor de glucosa continuo comprende un sensor transcutáneo tal como se describe en la patente estadounidense 6.565.509 a nombre de Say *et al.* En otra realización alternativa, el sensor de glucosa continuo comprende un sensor subcutáneo tal como se describe con referencia a la patente estadounidense 6.579.690 a nombre de Bonnacaze *et al.* o la patente estadounidense 6.484.046 a nombre de Say *et al.* En otra realización alternativa, el sensor de glucosa continuo comprende un sensor subcutáneo rellenable tal como se describe con referencia a la patente estadounidense 6.512.939 a nombre de Colvin *et al.* En otra realización alternativa, el sensor de glucosa continuo comprende un sensor intravascular tal como se describe con referencia a la patente estadounidense 6.477.395 a nombre de Schulman *et al.* En otra realización alternativa, el sensor de glucosa continuo comprende un sensor intravascular tal como se describe con referencia a la patente estadounidense 6.424.847 a nombre de Mastrototaro *et al.*

Aunque en el presente documento se ilustran y se describen algunas realizaciones a modo de ejemplo de sensores de glucosa continuos, debe entenderse que las realizaciones divulgadas son aplicables a cualquier dispositivo capaz de la medición de un único analito, sustancialmente continua o sustancialmente continuada, de una concentración de analito de interés y que proporciona una señal de salida que representa la concentración de ese analito.

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

La figura 1 es una vista en perspectiva de un sistema 10 de sensor de analito transcutáneo. En la realización preferida de un sistema tal como se representa en la figura 1, el sensor incluye un aplicador 12, una unidad 14 de montaje y una unidad 16 de electrónica. El sistema puede incluir además un receptor 158, tal como se describe con más detalle con referencia a la figura 15.

La unidad 14 de montaje (alojamiento) incluye una base 24 adaptada para montarse sobre la piel de un huésped, un sensor adaptado para su inserción transdérmica a través de la piel de un huésped (véase la figura 4A) y uno o más contactos 28 configurados para proporcionar un contacto eléctrico seguro entre el sensor y la unidad 16 de electrónica.

La unidad 14 de montaje está diseñada para mantener la integridad del sensor en el huésped para reducir o eliminar la traslación de movimiento entre la unidad de montaje, el huésped y/o el sensor.

En una realización, se proporciona un aplicador 12 para insertar el sensor 32 a través de la piel del huésped formando el ángulo de inserción apropiado con la ayuda de una aguja (véanse las figuras 6 a 8) y para la retirada posterior de la aguja usando una acción de empuje-tracción continua. Preferiblemente, el aplicador comprende un cuerpo 18 de aplicador que guía los componentes de aplicador (véanse las figuras 6 a 8) e incluye una base 60 de cuerpo de aplicador configurada para acoplarse con la unidad 14 de montaje durante la inserción del sensor en el huésped. El acoplamiento entre la base 60 de cuerpo de aplicador y la unidad 14 de montaje puede usar cualquier configuración de acoplamiento conocida, por ejemplo, un ajuste con apriete, un ajuste a presión, un ajuste por interferencia o similares, para disuadir la separación durante el uso. Uno o más elementos 30 de retención de liberación permiten la liberación de la base 60 de cuerpo de aplicador, por ejemplo, cuando la base 60 de cuerpo de aplicador se ajusta con apriete en la unidad 14 de montaje.

La unidad 16 de electrónica incluye hardware, firmware y/o software que permiten la medición de niveles del analito mediante el sensor. Por ejemplo, la unidad 16 de electrónica puede comprender un potenciómetro, una fuente de potencia para proporcionar potencia al sensor, otros componentes útiles para el procesamiento de señales y, preferiblemente, un módulo de RF para transmitir datos desde la unidad 16 de electrónica hasta un receptor (véanse las figuras 14 a 16). La electrónica puede fijarse a una placa de circuito impreso (PCB) o similar y puede adoptar una variedad de formas. Por ejemplo, la electrónica puede adoptar la forma de un circuito integrado (IC), tal como un circuito integrado específico de aplicación (ASIC), un microcontrolador o un procesador. Preferiblemente, la unidad 16 de electrónica aloja la electrónica de sensor, que comprende sistemas y métodos para procesar datos de sensor de analito. Se describen ejemplos de sistemas y métodos para procesar datos de sensor de analito con más detalle en la publicación estadounidense n.º US-2005-0027463-A1.

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

Unidad de montaje

La figura 2 es una vista en perspectiva de un sistema de sensor de una realización preferida, mostrado en su posición funcional, que incluye una unidad de montaje y una unidad de electrónica enganchada por acoplamiento en la misma. Las figuras 12A a 12C ilustran el sensor en su posición funcional para la medición de una concentración de analito en un huésped.

En realizaciones preferidas, la unidad 14 de montaje, también denominada alojamiento, comprende una base 24 adaptada para fijarse a la piel de un huésped. La base puede estar formada a partir de una variedad de materiales duros o blandos y, preferiblemente, comprende un perfil bajo para minimizar la protuberancia del dispositivo a partir del huésped durante el uso. En algunas realizaciones, la base 24 está formada al menos parcialmente a partir de un material flexible, lo cual se cree que proporciona numerosas ventajas con respecto a sensores transcutáneos convencionales que, desafortunadamente, pueden presentar artefactos relacionados con el movimiento asociados con el movimiento del huésped cuando el huésped está usando el dispositivo. Por ejemplo, cuando se inserta un sensor de analito transcutáneo en el huésped, diversos movimientos del sensor (por ejemplo, movimiento relativo entre la porción *in vivo* y la porción *ex vivo*, movimiento de la piel y/o movimiento dentro del huésped (en la dermis o subcutáneo)) crean esfuerzos sobre el dispositivo y pueden producir ruido en la señal de sensor. Se cree que incluso pequeños movimientos de la piel pueden traducirse en molestia y/o artefacto relacionado con el movimiento, lo cual puede reducirse o eliminarse mediante una base flexible o articulada. Por tanto, proporcionando flexibilidad y/o articulación del dispositivo contra la piel del huésped, puede lograrse una mejor adaptación del sistema 10 de sensor al uso y los movimientos regulares del huésped. Se cree que la flexibilidad o articulación aumentan la adhesión (con el uso de un almohadilla adhesiva) de la unidad 14 de montaje sobre la piel, reduciendo de ese modo el artefacto relacionado con el movimiento que, de lo contrario, puede traducirse a partir de los movimientos del huésped y rendimiento de sensor reducido.

La figura 3 es una vista en perspectiva en despiece ordenado de un sistema de sensor de una realización preferida, que muestra una unidad de montaje, un subconjunto de contactos asociado y una unidad de electrónica. En algunas realizaciones, los contactos 28 están montados sobre o en un subconjunto denominado a continuación en el presente documento subconjunto 26 de contactos (véase la figura 4A), que incluye un elemento 34 de sujeción de contacto configurado para ajustarse dentro de la base 24 de la unidad 14 de montaje y una bisagra 38 que permite que el subconjunto 26 de contactos pivote entre una primera posición (para su inserción) y una segunda posición (para su uso) con respecto a la unidad 14 de montaje, lo cual se describe con más detalle con referencia a las figuras 10 y 11.

El término “bisagra” tal como se usa en el presente documento es un término amplio y se usa en su sentido habitual, incluyendo, sin limitación, para hacer referencia a cualquiera de una variedad de mecanismo de pivotado, articulación y/o abisagrado, tales como una bisagra adhesiva, una unión deslizante y similares; el término bisagra no implica necesariamente un fulcro o punto fijo alrededor del cual se produce la articulación.

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

En realizaciones preferidas, la almohadilla 8 adhesiva está formada a partir de material hidroligado, espuma de celdas abiertas o cerradas y/o fibras de material no tejido, e incluye un adhesivo dispuesto sobre la misma, sin embargo puede usarse una variedad de almohadillas adhesivas apropiadas para su adhesión a la piel del huésped, tal como aprecia un experto en la técnica de almohadillas adhesivas médicas. En algunas realizaciones, se usa una almohadilla adhesiva de doble cara para adherir la unidad de montaje a la piel del huésped. En otras realizaciones, la almohadilla adhesiva incluye una capa de espuma, por ejemplo, una capa en la que la espuma está dispuesta entre los bordes laterales de la almohadilla adhesiva y actúa como absorbedor de impactos.

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

En algunas realizaciones, la almohadilla 8 adhesiva tiene sustancialmente la misma forma que la superficie 25 trasera de la base 24, aunque también pueden emplearse ventajosamente otras formas, por ejemplo, forma de mariposa, redonda, cuadrada o rectangular. El soporte de almohadilla adhesiva puede estar diseñado para un desprendimiento en dos etapas, por ejemplo, un desprendimiento primario en el que sólo se expone inicialmente una porción de la almohadilla adhesiva para permitir un posicionamiento ajustable del dispositivo y un desprendimiento secundario en el que se expone posteriormente la almohadilla adhesiva restante para adherir de manera firme y fija el dispositivo a la piel del huésped una vez posicionada de manera apropiada. La almohadilla adhesiva es preferiblemente resistente al agua. Preferiblemente, se proporciona una almohadilla adhesiva de desprendimiento por estiramiento sobre la superficie trasera de la porción de base para permitir un desprendimiento fácil a partir de la piel del huésped al final de la vida útil del sensor, tal como se describe con más detalle con referencia a las figuras 9A a 9C.

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

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

La figura 4A es una vista en perspectiva en despiece ordenado del subconjunto 26 de contactos en una realización, que muestra sus componentes individuales. Preferiblemente, un elemento 36 de sellado estanco al agua (a prueba de agua o resistente al agua), también denominado material de sellado o sello, se ajusta dentro de un elemento 34 de sujeción de contacto y proporciona un sello estanco al agua configurado para rodear la conexión eléctrica en los terminales de electrodo dentro de la unidad de montaje con el fin de proteger los electrodos (y la conexión operativa

respectiva con los contactos de la unidad 16 de electrónica) frente al daño debido a humedad, humedad ambiental, suciedad y otros factores ambientales externos. En una realización, el elemento 36 de sellado está formado a partir de un material elastomérico, tal como silicona; sin embargo, también pueden usarse una variedad de otros materiales elastoméricos o de sellado, por ejemplo, híbridos de silicona-poliuretano, poliuretanos y polisulfuros. Preferiblemente, el elemento de sellado está configurado para comprimirse dentro del subconjunto de contactos cuando se acopla la unidad de electrónica a la unidad de montaje. En algunas realizaciones, el elemento 36 de sellado comprende un material autolubrificante, por ejemplo, silicona autolubrificante u otros materiales impregnados con, o que comprenden de otro modo, un lubricante configurado para desprenderse durante el uso. En algunas realizaciones, el elemento 36 de sellado incluye un material de autosellado, por ejemplo, uno que lixivia un sellante tal como un aceite de silicona. En algunas realizaciones, pueden añadirse salientes, crestas u otras porciones elevadas (no mostradas) a un componente del sistema de sensor, tal como al subconjunto 26 de contactos (por ejemplo, alojamiento adyacente al elemento de sellado), la unidad 16 de electrónica y/o el elemento 36 de sellado, para proporcionar compresión adicional y mejorar el sello formado alrededor de los contactos 28 y/o el sensor 32 cuando se acoplan los contactos 28 a la electrónica de sensor.

Preferiblemente, el elemento de sellado se selecciona usando un durómetro. Un durómetro es un instrumento usado para medir la dureza por indentación de caucho, materiales de plástico y otros materiales. Los durómetros se construyen con respecto a diversas normas de ASTM, DIN, JIS e ISO. La dureza de materiales de plástico se mide lo más habitualmente mediante el ensayo de Shore (durómetro) o el ensayo de dureza de Rockwell. Ambos métodos miden la resistencia de materiales de plástico frente a la indentación y proporcionan un valor de dureza empírico. La dureza de Shore, usando la escala o bien de Shore A o bien de Shore D, es el método preferido para cauchos/elastómeros y también se usa habitualmente para materiales de plástico más blandos tales como poliolefinas, polímeros fluorados y vinilos. La escala de Shore A se usa para cauchos más blandos mientras que la escala de Shore D se usa para los más duros. En realizaciones preferidas, se emplea la escala de Shore A en relación con la selección de un elemento de sellado.

La dureza de Shore se mide con un durómetro y algunas veces se denomina "dureza de durómetro". El valor de dureza se determina mediante la penetración de la base de indentador de durómetro en la muestra. Debido a la elasticidad de cauchos y materiales de plástico, la lectura de indentación puede cambiar a lo largo del tiempo, de modo que algunas veces se notifica el tiempo de indentación junto con el número de dureza. La designación del método de ensayo de ASTM para el ensayo de dureza de durómetro de Shore es la norma ASTM D2240. Los resultados obtenidos a partir de este ensayo son útiles para medir la resistencia relativa frente a la indentación de diversas calidades de polímeros.

Usar un durómetro en la selección de un elemento de sellado permite la selección de un material con dureza de durómetro óptima que equilibra las ventajas de una dureza de durómetro inferior con las ventajas de una dureza de durómetro superior. Por ejemplo, cuando se usa un tubo de guía (por ejemplo, una cánula) para mantener una abertura en un elemento de sellado de silicona antes de la inserción de sensor, puede producirse como resultado una deformación permanente por compresión (por ejemplo, algo de retención de una forma comprimida provocada por la compresión del material a lo largo del tiempo) dentro de la silicona debido a la compresión a lo largo del tiempo del elemento de sellado por el tubo de guía. También puede producirse como resultado deformación permanente por compresión a partir de determinados procedimientos de esterilización (por ejemplo, esterilización por radiación tal como haz de electrones o radiación gamma). Desafortunadamente, en algunas circunstancias, la deformación permanente por compresión del elemento de sellado puede provocar huecos o un contacto incompleto entre el elemento de sellado y los contactos y/o el sensor. En general, una dureza de durómetro inferior proporciona una mejor adaptación (por ejemplo, sello) que rodea los contactos y/o el sensor en comparación con una dureza de durómetro superior. Adicionalmente, una dureza de durómetro inferior permite un diseño en el que se requiere menos fuerza para crear el sello (por ejemplo, para ajustar la unidad de electrónica a presión en la unidad de montaje, por ejemplo, tal como en la realización ilustrada en la figura 4A) en comparación con una dureza de durómetro superior, aumentando de ese modo la facilidad de uso del dispositivo. Sin embargo, los beneficios de un material de silicona con dureza de durómetro inferior deben equilibrarse con posibles desventajas en la fabricación. Por ejemplo, las siliconas con dureza de durómetro inferior se producen con frecuencia mediante combinación con un aceite de silicona. En algunas circunstancias, se cree que algo de aceite de silicona puede lixiviar o migrar durante la fabricación y/o esterilización, lo cual puede corromper aspectos del procedimiento de fabricación (por ejemplo, adhesión de colas y/o eficacia de procedimientos de recubrimiento). Adicionalmente, un material con dureza de durómetro superior proporciona generalmente una mayor estabilidad del material, lo cual puede reducir o evitar el daño al elemento de sellado provocado por presión u otras fuerzas.

Generalmente, se prefiere emplear un elemento 36 de sellado con una dureza de durómetro de desde aproximadamente 5 hasta aproximadamente 80 Shore A, más preferiblemente una dureza de durómetro de desde aproximadamente 10 hasta aproximadamente 50 Shore A e incluso más preferiblemente de desde aproximadamente 20 hasta aproximadamente 50 Shore A. En una realización de un sensor de analito transcutáneo, el elemento de sellado se fabrica usando una silicona de aproximadamente 20 Shore A para maximizar la adaptación del sello alrededor de los contactos y/o el sensor al tiempo que se minimiza la fuerza requerida para comprimir la silicona para esa adaptación. En otra realización, el elemento de sellado se forma a partir de una silicona de aproximadamente 50 Shore A para proporcionar una resistencia aumentada del elemento de sellado (por ejemplo, su resistencia a la

compresión). Aunque anteriormente se han proporcionado algunos ejemplos representativos, un experto en la técnica aprecia que un material de sellado con dureza de durómetro superior o inferior también puede ser adecuado para su uso.

En una realización alternativa, se usa un elemento 36 de sellado con una dureza de durómetro de aproximadamente 10 Shore A. En esta realización, el material de sellado tiende a “drenarse” hacia fuera, aumentando adicionalmente la adaptación del sello contra las partes adyacentes. En otra realización alternativa, se usa un material de sellado con una dureza de durómetro de aproximadamente 0 (cero) Shore A como sellante y/o en combinación con un sellante, también denominado lubricante, que en algunas realizaciones es un material de relleno fluido hidrófobo tal como una grasa, silicona, vaselina o similares. Preferiblemente, el sensor y/o los contactos están encerrados en un alojamiento que contiene el sellante, haciendo que el material se “apriete” alrededor de los contactos y/o el sensor. Puede emplearse cualquier material de relleno fluido hidrófobo adecuado. Se prefieren especialmente materiales a base de hidrocarburos de petróleo o sintéticos, materiales a base de silicona, grasas a base de éster y otros materiales de calidad farmacéutica.

En algunas realizaciones, el elemento de sellado puede comprender un material que se ha modificado para potenciar las propiedades deseables del elemento 36 de sellado. Por ejemplo, uno o más materiales de carga o agentes de rigidización tales como perlas de vidrio, perlas de polímero, perlas de material compuesto, perlas que comprenden diversos materiales inertes, negro de carbono, talco, óxido de titanio, dióxido de silicona y similares. En algunas realizaciones, el material de carga se incorpora en el material de elemento de sellado para rigidizar mecánicamente el elemento de sellado. Sin embargo, en general, el uso de un material de carga o agente de rigidización en el material de elemento de sellado puede proporcionar una variedad de propiedades potenciadas, incluyendo módulo de elasticidad aumentado, densidad de reticulación, dureza y rigidez, y disminución de la fluencia, por ejemplo. En algunas realizaciones alternativas, se inyectan gases de manera química (o de otro modo) en el material de elemento de sellado. Por ejemplo, el material de sellado puede comprender una espuma polimérica (por ejemplo, una espuma de poliuretano, una espuma de látex, una espuma de estireno-butadieno y similares) o una dispersión de burbujas de gas en una grasa o vaselina.

En realizaciones alternativas, el sello 36 está diseñado para formar un ajuste por interferencia con la unidad de electrónica y puede estar formado a partir de una variedad de materiales, por ejemplo, materiales de plástico flexibles o metales nobles. Un experto habitual en la técnica aprecia que pueden emplearse una variedad de diseños para proporcionar un sello alrededor de contactos eléctricos tal como se describe en el presente documento. Por ejemplo, el elemento 34 de sujeción de contacto puede diseñarse de manera solidaria como parte de la unidad de montaje, en vez de como una pieza separada de la misma. Adicional o alternativamente, puede proporcionarse un sellante en o alrededor del sensor (por ejemplo, dentro o sobre el subconjunto de contactos o elemento de sellado), tal como se describe con más detalle con referencia a las figuras 11A y 11B. En general, los materiales de sellado con durezas de durómetro en los intervalos descritos pueden proporcionar un sellado mejorado en una variedad de aplicaciones de sensor. Por ejemplo, un elemento de sellado tal como se describe en las realizaciones preferidas (por ejemplo, seleccionado usando un durómetro para garantizar una dureza de durómetro óptima y similares) puede implementarse adyacente al, y/o para rodear al menos parcialmente el, sensor en una variedad de diseños de sensor, incluyendo, por ejemplo, los diseños de sensor de las realizaciones preferidas, así como un sustrato plano tal como se describe en la patente estadounidense número 6.175.752.

En la realización ilustrada de la figura 4A, el elemento 36 de sellado está formado con una porción 37 elevada que rodea los contactos 28. La porción 37 elevada potencia el ajuste por interferencia que rodea los contactos 28 cuando se acopla la unidad 16 de electrónica a la unidad 14 de montaje. Concretamente, la porción elevada rodea cada contacto y presiona contra la unidad 16 de electrónica para formar un sello estanco alrededor de la unidad de electrónica. Sin embargo, a continuación se describen una variedad de configuraciones de elemento de sellado alternativas con referencia a las figuras 4D a 4H.

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

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

En una realización alternativa, un material de plástico conductor y rígido forma los contactos, que están conformados para deformarse tras la aplicación de presión (por ejemplo, una forma de resorte de hoja). Pueden usarse contactos con una configuración de este tipo en vez de un resorte metálico, por ejemplo, y evitar ventajosamente la necesidad de engarzado o soldadura mediante materiales deformables; adicionalmente, puede incorporarse una acción de frotado en el diseño para eliminar contaminantes a partir de las superficies durante la conexión. Los contactos no metálicos pueden ser ventajosos debido a su capacidad de fabricación sin interrupciones, robustez frente a la compresión térmica, superficies no corrosivas y resistencia nativa frente al daño por descarga electrostática (ESD) debido a su resistencia superior a la de metales.

Las figuras 4B y 4C son vistas en perspectiva de configuraciones de contactos alternativas. La figura 4B es una ilustración de una configuración de contacto estrecho. La figura 4C es una ilustración de una configuración de contacto ancho. Un experto en la técnica aprecia que son adecuadas una variedad de configuraciones para los contactos de las realizaciones preferidas, ya se usen materiales elastoméricos, de plástico rígido u otros. En algunas circunstancias, puede resultar ventajoso proporcionar múltiples configuraciones de contactos (tal como se ilustra en las figuras 4A a 4C) para diferenciar sensores unos de otros. Dicho de otro modo, la arquitectura de los contactos puede incluir una o más configuraciones diseñadas (con clave) cada una para ajustarse con una unidad de electrónica particular. Véase la sección titulada "diferenciación de sistemas de sensor" a continuación, que describe sistemas y métodos para diferenciar (proporcionar clave para) sistemas de sensor.

Las figuras 4D a 4H son vistas esquemáticas en sección transversal de una porción del subconjunto de contactos; concretamente, se ilustran una variedad de realizaciones alternativas del elemento 36 de sellado. En cada una de estas realizaciones (por ejemplo, las figuras 4D a 4H), se muestra un sensor 32, que está configurado para su conexión operativa a la electrónica de sensor para medir un analito en un huésped tal como se describe con más detalle en otra parte en el presente documento. Adicionalmente, dos contactos 28 eléctricos, tal como se describen con más detalle en otra parte en el presente documento, están configurados para conectar operativamente el sensor a la electrónica de sensor. Por tanto, el elemento 36 de sellado en cada una de estas configuraciones alternativas (por ejemplo, las figuras 4D a 4H) rodea al menos parcialmente el sensor y/o los contactos eléctricos para sellar los contactos eléctricos frente a la humedad cuando el sensor está operativamente conectado a la electrónica de sensor.

La figura 4D es una vista esquemática en sección transversal del elemento 36 de sellado en una realización similar a la figura 4A, que incluye huecos 400 que se mantienen cuando el uno o más contactos eléctricos se conectan operativamente a la electrónica de sensor. Preferiblemente, estos huecos de aire proporcionan cierta flexibilidad del elemento 36 de sellado para deformarse o comprimirse para sellar los contactos 28 eléctricos frente a la humedad u otros efectos ambientales.

En determinadas circunstancias, tal como durante la inserción de sensor o retracción de aguja/tubo de guía (véanse las figuras 7A a 7D), un elemento de sellado con una determinada elasticidad puede comprimirse o deformarse mediante las fuerzas de inserción y/o retracción aplicadas al mismo. Por consiguiente, en algunas realizaciones, el elemento de sellado está configurado para mantenerse (por ejemplo, sujetarse sustancialmente en su sitio) sobre el alojamiento (por ejemplo, el subconjunto 26 de contactos o la base 34) sin traslación, deformación y/o compresión sustanciales (por ejemplo, durante la inserción de sensor). La figura 4D ilustra una implementación de este tipo, en la que una o más depresiones 402 están configuradas para recibir protuberancias de acoplamiento (por ejemplo, en la base 34 del subconjunto 26 de contactos, no mostrado). Pueden implementarse una variedad de estructuras mecánicas macho-hembra u otras de este tipo para sujetar el elemento de sellado en su sitio, tal como aprecia un experto en la técnica. En una realización alternativa, un adhesivo (no mostrado) está configurado para adherir el elemento 36 de sellado al alojamiento (por ejemplo, la base 34 del subconjunto 26 de contactos) para proporcionar sustancialmente el mismo beneficio de sujeción del elemento de sellado durante la inserción de sensor/retracción sin deformación sustancial, tal como se describió anteriormente con más detalle. En otra realización, la base 34 del subconjunto 26 de contactos (o estructura equivalente) comprende soportes mecánicos de refuerzo configurados para sujetar el elemento de sellado tal como se describió anteriormente. Un experto en la técnica aprecia que pueden implementarse una variedad de métodos mecánicos y/o químicos para mantener un elemento de sellado sustancialmente estacionario (por ejemplo, sin traslación, deformación y/o compresión sustanciales) cuando se aplican fuerzas de compresión y/o deformación al mismo. Aunque se ilustra una realización a modo de ejemplo con referencia a la figura 4D, pueden implementarse una amplia variedad de sistemas y métodos para sujetar el elemento de sellado con un elemento de sellado de cualquier diseño particular.

La figura 4E es una vista esquemática en sección transversal del elemento 36 de sellado en una realización alternativa sin huecos. En determinadas circunstancias, puede preferirse un contacto completo entre elementos de acoplamiento.

En determinadas circunstancias, la humedad puede "extenderse por efecto mecha" a lo largo de la longitud del sensor (por ejemplo, a partir de un extremo expuesto) a través del elemento 36 de sellado hasta los contactos 28. La figura 4F es una vista esquemática en sección transversal de un elemento 36 de sellado en una realización alternativa en la que se proporcionan uno o más huecos 400. En esta realización, los huecos 400 se extienden en el elemento de sellado y abarcan al menos una porción del sensor 32. Los huecos 400 o "pocillos profundos" de la figura 4F están diseñados para interrumpir el trayecto que puede seguir la humedad, evitando el contacto de la humedad en los

contactos 28. Si la humedad puede desplazarse a lo largo del trayecto del sensor, el cambio abrupto de tensión superficial en la abertura 404 del hueco 400 en el elemento 36 de sellado impide sustancialmente que la humedad se desplace hasta los contactos 28.

5 La figura 4G es una vista esquemática en sección transversal del elemento 36 de sellado en otra realización alternativa en la que se proporcionan uno o más huecos 400. En esta realización, los huecos se extienden desde el lado inferior del elemento 36 de sellado, lo cual puede ser útil para mantener una posición estable de los contactos 28 y/o reduce el “bombeo” de huecos de aire en algunas situaciones.

10 En algunas realizaciones, los huecos 400 pueden llenarse con un sellante, que también puede denominarse lubricante, por ejemplo, aceite, grasa o gel. En una realización a modo de ejemplo, el sellante incluye vaselina y se usa para proporcionar una barrera frente a la humedad que rodea el sensor. Haciendo referencia a la figura 4F, llenar los huecos 400 con un sellante proporciona una barrera frente a la humedad adicional para reducir o evitar que la humedad se desplace hasta los contactos 28. Puede usarse sellante para llenar huecos o grietas en cualquier configuración de elemento de sellado.

15 En algunas configuraciones de elemento de sellado, puede resultar ventajoso proporcionar un canal 406 a través del elemento 36 de sellado con el fin de crear un trayecto adicional para el sellante (por ejemplo, lubricante) con el fin de expulsar aire y/o proporcionar un trayecto para que escape el exceso de sellante. En algunas realizaciones, se proporciona más de un canal.

20 La figura 4H es una vista esquemática en sección transversal de un elemento 36 de sellado en una realización alternativa en la que se proporciona un hueco 400 grande entre la porción 408 superior de elemento de sellado y la porción 410 inferior de elemento de sellado. Estas porciones 408, 410 pueden estar conectadas o no; sin embargo, están configuradas para intercalar el sensor y el sellante (por ejemplo, grasa) entre las mismas. El elemento 36 de sellado ilustrado con referencia a la figura 4H puede proporcionar facilidad de fabricación y/o ensamblaje de producto con una capacidad de sellado exhaustiva. Pueden proporcionarse huecos adicionales (con o sin sellante) en una variedad de ubicaciones a lo largo de todo el elemento 36 de sellado; estos huecos adicionales proporcionan, por ejemplo, espacio para el exceso de sellante.

30 Sensor

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

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

En realizaciones alternativas, los contactos 28 están formados con una variedad de formas y/o tamaños alternativos. Por ejemplo, los contactos 28 pueden ser discos, esferas, cuboides y similares. Además, los contactos 28 pueden estar diseñados para extenderse desde la unidad de montaje de una manera que provoca un ajuste por interferencia dentro de una cavidad o surco de acoplamiento de la unidad de electrónica, formando una conexión mecánica y eléctrica estable con la misma.

La figura 5B es una vista expandida en sección que deja ver el interior de una porción distal del sensor en una realización, que muestra electrodos de trabajo y de referencia. En realizaciones preferidas, el sensor está formado a partir de un electrodo 44 de trabajo y un electrodo 46 de referencia enrollado helicoidalmente alrededor del electrodo 44 de trabajo. Un elemento 45 aislante está dispuesto entre los electrodos de trabajo y de referencia para proporcionar

el aislamiento eléctrico necesario entre los mismos. Determinadas porciones de los electrodos están expuestas para permitir una reacción electroquímica sobre las mismas, por ejemplo, una ventana 43 puede estar formada en el elemento aislante para exponer una porción del electrodo 44 de trabajo para la reacción electroquímica.

- 5 En realizaciones preferidas, cada electrodo está formado a partir de un alambre fino con un diámetro de desde aproximadamente 0,001 o menos hasta aproximadamente 0,010 pulgadas o más, por ejemplo, y está formado, por ejemplo, a partir de un elemento aislante revestido, un alambre revestido o material eléctricamente conductor macizo. Aunque la configuración de electrodo ilustrada y el texto asociado describen un método preferido de formación de un sensor transcutáneo, pueden emplearse una variedad de configuraciones de sensor transcutáneo conocidas con el sistema de sensor de analito transcutáneo de las realizaciones preferidas, tales como la patente estadounidense n.º 5.711.861 a nombre de Ward *et al.*, la patente estadounidense n.º 6.642.015 a nombre de Vachon *et al.*, la patente estadounidense n.º 6.654.625 a nombre de Say *et al.*, la patente estadounidense 6.565.509 a nombre de Say *et al.*, la patente estadounidense n.º 6.514.718 a nombre de Heller, la patente estadounidense n.º 6.465.066 a nombre de Essenpreis *et al.*, la patente estadounidense n.º 6.214.185 a nombre de Offenbacher *et al.*, la patente estadounidense n.º 5.310.469 a nombre de Cunningham *et al.* y la patente estadounidense n.º 5.683.562 a nombre de Shaffer *et al.*, la patente estadounidense 6.579.690 a nombre de Bonnezaze *et al.*, la patente estadounidense 6.484.046 a nombre de Say *et al.*, la patente estadounidense 6.512.939 a nombre de Colvin *et al.*, la patente estadounidense 6.424.847 a nombre de Mastrototaro *et al.*, la patente estadounidense 6.424.847 a nombre de Mastrototaro *et al.*, por ejemplo. Todas las patentes anteriores no incluyen todos los sensores de analito aplicables; en general, debe entenderse que las realizaciones divulgadas son aplicables a una variedad de configuraciones de sensor de analito. Se indica que gran parte de la descripción de las realizaciones preferidas, por ejemplo, el sistema de membrana descrito a continuación, pueden implementarse no sólo con sensores *in vivo*, sino también con sensores *in vitro*, tales como medidores de glucemia (SMBG).
- 25 En realizaciones preferidas, el electrodo de trabajo comprende un alambre formado a partir de un material conductor, tal como platino, platino-iridio, paladio, grafito, oro, carbono, polímero conductor, aleaciones o similares. Aunque los electrodos pueden formarse mediante una variedad de técnicas de fabricación (procesamiento de metal macizo, deposición de metal sobre un sustrato o similares), puede resultar ventajoso formar los electrodos a partir de alambre revestido (por ejemplo, platino sobre alambre de acero) o metal macizo (por ejemplo, alambre de platino). Se cree que electrodos formados a partir de alambre de metal macizo proporcionan un rendimiento superior (por ejemplo, en contraposición a electrodos depositados), incluyendo una estabilidad de ensayo aumentada, capacidad de fabricación simplificada, resistencia a la contaminación (por ejemplo, que puede introducirse en procedimientos de deposición) y reacción de superficie mejorada (por ejemplo, debido a la pureza del material) sin exfoliación o deslaminación.
- 30 El electrodo 44 de trabajo está configurado para medir la concentración de un analito. En un sensor electroquímico enzimático para detectar glucosa, por ejemplo, el electrodo de trabajo mide el peróxido de hidrógeno producido mediante una reacción catalizada por enzima del analito que está detectándose y crea una corriente electrónica medible. Por ejemplo, en la detección de glucosa en la que glucosa oxidasa produce peróxido de hidrógeno como subproducto, el peróxido de hidrógeno reacciona con la superficie del electrodo de trabajo produciendo dos protones ($2H^+$), dos electrones ($2e^-$) y una molécula de oxígeno (O_2), lo cual produce la corriente electrónica que está detectándose.

45 En realizaciones preferidas, el electrodo 44 de trabajo está recubierto con un material 45 aislante, por ejemplo, un polímero no conductor. Puede usarse recubrimiento por inmersión, recubrimiento por pulverización, deposición en fase de vapor u otras técnicas de recubrimiento o deposición para depositar el material aislante sobre el electrodo de trabajo. En una realización, el material aislante comprende parileno, que puede ser un recubrimiento de polímero ventajoso por sus propiedades de resistencia, lubricidad y aislamiento eléctrico. Generalmente, el parileno se produce mediante deposición en fase de vapor y polimerización de para-xilileno (o sus derivados sustituidos). Aunque sin desear limitarse a la teoría, se cree que el recubrimiento lúbrico (por ejemplo, liso) (por ejemplo, parileno) sobre los sensores de las realizaciones preferidas contribuye a un traumatismo mínimo y vida útil del sensor prolongada. La figura 23 muestra datos de sensor de glucosa transcutáneo y valores de glucemia correspondientes a lo largo de aproximadamente siete días en un humano, en la que los datos de sensor de glucosa transcutáneo estaba formado con un recubrimiento de parileno sobre al menos una porción del dispositivo. Aunque generalmente se prefieren recubrimientos de parileno, puede usarse cualquier material aislante adecuado, por ejemplo, polímeros fluorados, poli(tereftalato de etileno), poliuretano, poliimida, otros polímeros no conductores o similares. También pueden emplearse vidrio o materiales cerámicos. Otros materiales adecuados para su uso incluyen sistemas de recubrimiento modificados por energía superficial tal como se comercializan con los nombres comerciales AMC18, AMC148, AMC141 y AMC321 por Advanced Materials Components Express de Bellafonte, PA. Sin embargo, en algunas realizaciones alternativas, el electrodo de trabajo puede no requerir un recubrimiento de elemento aislante.

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

descrito anteriormente, para proporcionar una unión aislante.

En algunas realizaciones, se forma un alambre de plata sobre el sensor tal como se describió anteriormente y, posteriormente, se clora para formar un electrodo de referencia de plata/cloruro de plata. Ventajosamente, la cloración del alambre de plata tal como se describe en el presente documento permite la fabricación de un electrodo de referencia con rendimiento *in vivo* óptimo. Concretamente, controlando la cantidad y el alcance de cloración de la plata para formar plata/cloruro de plata, se ha mostrado una mejora del tiempo de adaptación, estabilidad del electrodo de referencia y vida útil prolongada con las realizaciones preferidas (véanse las figuras 22 y 23). Adicionalmente, el uso de cloruro de plata tal como se describió anteriormente permite una fabricación relativamente económica y sencilla del electrodo de referencia.

En realizaciones en las que se dispone un elemento aislante exterior, una porción de la estructura de conjunto recubierta puede separarse o retirarse de otro modo, por ejemplo, manualmente, mediante láser de excimeros, grabado químico, ablación por láser, granallado (por ejemplo, con bicarbonato de sodio u otro material abrasivo adecuado) o similares, para exponer las superficies electroactivas. Alternativamente, puede enmascarse una porción del electrodo antes de depositar el elemento aislante con el fin de mantener una zona de superficie electroactiva expuesta. En una realización a modo de ejemplo, se implementa granallado para exponer las superficies electroactivas, preferiblemente usando un material abrasivo que es lo suficientemente duro como para producir la ablación del material de polímero, al tiempo que es lo suficientemente blando como para minimizar o evitar el daño al electrodo de metal subyacente (por ejemplo, un electrodo de platino). Aunque pueden usarse una variedad de materiales "abrasivos" (por ejemplo, arena, talco, cáscara de nuez, material de plástico triturado, sal de mar y similares), en algunas realizaciones preferidas, el bicarbonato de sodio es un material abrasivo ventajoso porque es lo suficientemente duro como para producir la ablación, por ejemplo, de un recubrimiento de parileno sin dañar, por ejemplo, un conductor de platino subyacente. Una ventaja adicional del granallado con bicarbonato de sodio incluye su acción de pulido sobre el metal a medida que separa la capa de polímero, eliminando de ese modo una etapa de limpieza que de lo contrario puede ser necesaria.

En la realización ilustrada en la figura 5B, una ventana 43 radial está formada a través del material 45 aislante para exponer una superficie electroactiva circunferencial del electrodo de trabajo. Adicionalmente, se exponen secciones 41 de superficie electroactiva del electrodo de referencia. Por ejemplo, las secciones 41 de superficie electroactiva pueden enmascarse durante la deposición de una capa aislante exterior o grabarse después de la deposición de una capa aislante exterior.

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

En algunas realizaciones, el electrodo de trabajo tiene un diámetro de desde aproximadamente 0,001 pulgadas o menos hasta aproximadamente 0,010 pulgadas o más, preferiblemente desde aproximadamente 0,002 pulgadas hasta aproximadamente 0,008 pulgadas, y más preferiblemente desde aproximadamente 0,004 pulgadas hasta aproximadamente 0,005 pulgadas. La longitud de la ventana puede ser de desde aproximadamente 0,1 mm (aproximadamente 0,004 pulgadas) o menos hasta aproximadamente 2 mm (aproximadamente 0,078 pulgadas) o más, y preferiblemente desde aproximadamente 0,5 mm (aproximadamente 0,02 pulgadas) hasta aproximadamente 0,75 mm (0,03 pulgadas). En tales realizaciones, el área de superficie expuesta del electrodo de trabajo es preferiblemente de desde aproximadamente 0,000013 in² (0,0000839 cm²) o menos hasta aproximadamente 0,0025 in² (0,016129 cm²) o más (suponiendo un diámetro de desde aproximadamente 0,001 pulgadas hasta aproximadamente 0,010 pulgadas y una longitud de desde aproximadamente 0,004 pulgadas hasta aproximadamente 0,078 pulgadas). El área de superficie expuesta preferida del electrodo de trabajo se selecciona para producir una señal de analito con una corriente en el intervalo de picoamperios, tal como se describe con más detalle en otra parte en el presente documento. Sin embargo, una corriente en el intervalo de picoamperios puede depender de una variedad de factores, por ejemplo, el diseño de conjunto de circuitos electrónico (por ejemplo, tasa de muestras, demanda de corriente, resolución de bits de convertidor A/D, etc.), el sistema de membrana (por ejemplo, permeabilidad del analito a través del sistema de membrana) y el área de superficie expuesta del electrodo de trabajo. Por consiguiente, el área de superficie de electrodo de trabajo electroactiva expuesta puede seleccionarse para tener un valor mayor o menor que los intervalos anteriormente descritos teniendo en cuenta alteraciones en el sistema de membrana y/o conjunto de circuitos electrónico. En realizaciones preferidas de un sensor de glucosa, puede resultar ventajoso minimizar el área de superficie del electrodo de trabajo al tiempo que se maximiza la difusividad de glucosa con el fin de optimizar la relación señal-ruido al tiempo que se mantiene el rendimiento de sensor en intervalos de concentración de glucosa tanto alta como baja.

En algunas realizaciones alternativas, el área de superficie expuesta del electrodo de trabajo (y/u otro) puede aumentarse alterando la sección transversal del propio electrodo. Por ejemplo, en algunas realizaciones, la sección transversal del electrodo de trabajo puede estar definida por una configuración de cruz, estrella, hoja de trébol, nervada, abollonada, con crestas, irregular u otra configuración no circular; por tanto, para cualquier longitud de electrodo predeterminada, puede lograrse un área de superficie aumentada específica (en comparación con el área lograda por una sección transversal circular). Aumentar el área de superficie del electrodo de trabajo puede resultar ventajoso para proporcionar una señal aumentada en respuesta a la concentración de analito, lo cual a su vez puede ser útil para mejorar la relación señal-ruido, por ejemplo.

En algunas realizaciones alternativas, pueden incluirse electrodos adicionales dentro del conjunto, por ejemplo, un sistema de tres electrodos (electrodos de trabajo, de referencia y contraelectrodo) y/o un electrodo de trabajo adicional (por ejemplo, un electrodo que puede usarse para generar oxígeno, que está configurado como un electrodo de sustracción de línea base o que está configurado para medir analitos adicionales). La publicación estadounidense n.º US-2005-0161346-A1 y la publicación estadounidense n.º US-2005-0143635-A1 describen algunos sistemas y métodos para implementar y usar electrodo de trabajo adicional, contraelectrodo y/o electrodo de referencia. En una implementación en la que el sensor comprende dos electrodos de trabajo, los dos electrodos de trabajo están yuxtapuestos (por ejemplo, se extienden en paralelo entre sí), alrededor de los cuales está dispuesto el electrodo de referencia (por ejemplo, enrollado helicoidalmente). En algunas realizaciones en las que se proporcionan dos o más electrodos de trabajo, los electrodos de trabajo pueden estar formados en una configuración de hélice doble, triple, cuádruple, etc., a lo largo de la longitud del sensor (por ejemplo, rodeando a un electrodo de referencia, vástago aislado u otra estructura de soporte). El sistema de electrodos resultante puede configurarse con un sistema de membrana apropiado, en el que el primer electrodo de trabajo está configurado para medir una primera señal que comprende glucosa y línea base y el electrodo de trabajo adicional está configurado para medir una señal de línea base que consiste únicamente en línea base (por ejemplo, configurado para ser sustancialmente similar al primer electrodo de trabajo sin una enzima dispuesta sobre el mismo). De esta manera, la señal de línea base puede sustraerse a partir de la primera señal para producir una señal sólo de glucosa que no está sometida sustancialmente a fluctuaciones en la línea base y/o especies interferentes en la señal.

Aunque las realizaciones preferidas ilustran una configuración de electrodo que incluye un alambre de metal macizo enrollado helicoidalmente alrededor de otro alambre de metal macizo, también se contemplan otras configuraciones de electrodo. En una realización alternativa, el electrodo de trabajo comprende un tubo con un electrodo de referencia dispuesto o enrollado en su interior, que incluye un elemento aislante entre los mismos. Alternativamente, el electrodo de referencia comprende un tubo con un electrodo de trabajo dispuesto o enrollado en su interior, que incluye un elemento aislante entre los mismos. En otra realización alternativa, se proporciona un vástago de polímero (por ejemplo, aislante), en el que los electrodos se depositan (por ejemplo, por electrodeposición) sobre el mismo. En aún otra realización alternativa, se proporciona un vástago metálico (por ejemplo, de acero), recubierto con un material aislante, sobre el cual se depositan los electrodos de trabajo y de referencia. En aún otra realización alternativa, se enrollan helicoidalmente uno o más electrodos de trabajo alrededor de un electrodo de referencia.

Preferiblemente, los electrodos y sistemas de membrana de las realizaciones preferidas se forman de manera coaxial, concretamente, los electrodos y/o el sistema de membrana comparten todos ellos el mismo eje central. Aunque sin desear limitarse a la teoría, se cree que un diseño coaxial del sensor permite un diseño simétrico sin un radio de curvatura preferido. Concretamente, en contraposición a sensores de la técnica anterior que comprenden una configuración sustancialmente plana que pueden presentar un curvado regular alrededor del plano del sensor, el diseño coaxial de las realizaciones preferidas no tiene un radio de curvatura preferido y, por tanto, no se someten a curvado regular alrededor de un plano particular (lo cual puede provocar roturas por fatiga y similares). Sin embargo, pueden implementarse sensores no coaxiales con el sistema de sensor de las realizaciones preferidas.

Además de las ventajas anteriormente descritas, el diseño de sensor coaxial de las realizaciones preferidas permite que el diámetro del extremo de conexión del sensor (porción proximal) sea sustancialmente el mismo que el del extremo de detección (porción distal), de tal manera que la aguja puede insertar el sensor en el huésped y posteriormente deslizarse de vuelta sobre el sensor y desprender el sensor a partir de la aguja, sin ranuras u otros diseños de múltiples componentes complejos.

En una realización alternativa de este tipo, los dos alambres del sensor se mantienen separados y están configurados para su inserción en el huésped en ubicaciones proximales pero separadas. La separación de los electrodos de trabajo y de referencia en una realización de este tipo puede proporcionar estabilidad electroquímica adicional con una fabricación y conectividad eléctrica simplificadas. Un experto en la técnica aprecia que pueden implementarse una variedad de configuraciones de electrodo con las realizaciones preferidas.

En algunas realizaciones, el sensor incluye una porción antimicrobiana configurada para extenderse a través del sitio de salida cuando se implanta el sensor en el huésped. Concretamente, el sensor está diseñado con porciones *in vivo* y *ex vivo* tal como se describe con más detalle en otra parte en el presente documento; adicionalmente, el sensor comprende una porción de transición, también denominada porción antimicrobiana, ubicada entre las porciones 42, 40 *in vivo* y *ex vivo*. La porción antimicrobiana está diseñada para proporcionar efectos antimicrobianos al sitio de salida y tejido adyacente cuando se implanta en el huésped.

En algunas realizaciones, la porción antimicrobiana comprende plata, por ejemplo, la porción de un electrodo de referencia de plata que está configurado para extenderse a través del sitio de salida cuando se implanta. Aunque las infecciones en el sitio de salida son un acontecimiento adverso habitual asociado con algunos dispositivos médicos transcutáneos convencionales, los dispositivos de las realizaciones preferidas están diseñados al menos en parte para minimizar la infección, para minimizar la irritación y/o para prolongar la duración de la implantación del sensor usando un electrodo de referencia de plata para extenderse a través del sitio de salida cuando se implanta en un paciente. Aunque sin desear limitarse a la teoría, se cree que la plata puede reducir las infecciones en tejido locales (dentro del tejido y en el sitio de salida); concretamente, se cree que el desprendimiento constante de cantidades moleculares de plata tiene un efecto antimicrobiano en tejido biológico (por ejemplo, reduciendo o previniendo la irritación e infección), también denominado efectos antimicrobianos pasivos. Aunque en el presente documento se describe un ejemplo de efectos antimicrobianos pasivos, un experto en la técnica puede apreciar una variedad de métodos y sistemas antimicrobianos pasivos que pueden implementarse con las realizaciones preferidas. Adicionalmente, se cree que los efectos antimicrobianos pueden contribuir a prolongar la vida útil de un sensor de analito transcutáneo, permitiendo una vida útil funcional más allá de unos pocos días, por ejemplo, de siete días o más. La figura 23 muestra datos de sensor de glucosa transcutáneo y valores de glucemia correspondientes a lo largo de aproximadamente siete días en un humano, en la que los datos de sensor de glucosa transcutáneo estaba formado con una porción de transición de plata que se extendía a través del sitio de salida después de la implantación del sensor.

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

Mecanismo de anclaje

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

Rigidez variable

Tal como se describió anteriormente, se cree que los dispositivos transcutáneos convencionales presentan artefactos de movimiento asociados con el movimiento del huésped cuando el huésped está usando el dispositivo. Por ejemplo, cuando se inserta un sensor de analito transcutáneo en el huésped, diversos movimientos en el sensor (por ejemplo, movimiento relativo dentro de y entre el espacio subcutáneo, la dermis, la piel y porciones externas del sensor) crean esfuerzos sobre el dispositivo, lo cual se sabe que produce artefactos en la señal de sensor. Por consiguiente, hay diferentes consideraciones de diseño (por ejemplo, consideraciones de esfuerzos) en diversas secciones del sensor. Por ejemplo, la porción 42 distal del sensor puede beneficiarse en general de una mayor flexibilidad dado que encuentra mayores esfuerzos mecánicos provocados por el movimiento del tejido dentro del paciente y el movimiento relativo entre las porciones *in vivo* y *ex vivo* del sensor. Por otro lado, la porción 40 proximal del sensor puede beneficiarse en general de un diseño más rígido y más robusto para garantizar una integridad estructural y/o conexiones eléctricas fiables. Adicionalmente, en algunas realizaciones en las que se retrae una aguja sobre la porción 40 proximal del dispositivo (véanse las figuras 6 a 8), un diseño más rígido puede minimizar el engarzado del sensor y/o facilitar la retracción de la aguja a partir del sensor. Por tanto, diseñando una mayor flexibilidad en la porción 42 *in vivo* (distal), se cree que la flexibilidad compensa el movimiento del paciente y el ruido asociado con el mismo. Diseñando una mayor rigidez en la porción 40 *ex vivo* (proximal), pueden potenciarse la resistencia de columna (para la retracción de la aguja sobre el sensor), las conexiones eléctricas y la integridad. En algunas realizaciones alternativas, un extremo distal más rígido y/o un extremo proximal más flexible pueden ser ventajosos tal como se

describe en la publicación estadounidense n.º US-2006-0015024-A1.

Las realizaciones preferidas proporcionan una porción 42 distal del sensor 32 diseñada para ser más flexible que una porción 40 proximal del sensor. La rigidez variable de las realizaciones preferidas puede proporcionarse mediante un paso variable de uno cualquiera o más alambres helicoidalmente enrollados del dispositivo, una sección transversal variable de uno cualquiera o más alambres del dispositivo y/o endurecimiento y/o ablandamiento variables de uno cualquiera o más alambres del dispositivo, tal como se describe con más detalle con referencia a la publicación estadounidense n.º US-2006-0015024-A1.

Sistema de membrana

La figura 5C es una vista en sección transversal a través del sensor en la línea C-C de la figura 5B que muestra la superficie electroactiva expuesta del electrodo de trabajo rodeado por el sistema de membrana en una realización. Preferiblemente, un sistema de membrana está depositado sobre al menos una porción de las superficies electroactivas del sensor 32 (electrodo de trabajo y opcionalmente electrodo de referencia) y proporciona protección de la superficie de electrodo expuesta frente al entorno biológico, resistencia a la difusión (limitación) del analito si se necesita, un catalizador para permitir una reacción enzimática, limitación o bloqueo de interferentes y/o hidrofilia en las superficies electroquímicamente reactivas de la superficie de contacto de sensor. Algunos ejemplos de sistemas de membrana adecuados se describen en la publicación estadounidense n.º US-2005-0245799-A1.

En general, el sistema de membrana incluye una pluralidad de dominios, por ejemplo, un dominio 47 de electrodo, un dominio 48 de interferencia, un dominio 49 enzimático (por ejemplo, que incluye glucosa oxidasa) y un dominio 50 de resistencia, tal como se muestra en la figura 5C, y puede incluir un dominio de alta solubilidad de oxígeno y/o un dominio bioprotector (no mostrado), tal como se describe con más detalle en la publicación estadounidense n.º US-2005-0245799-A1 y tal como se describe con más detalle a continuación. El sistema de membrana puede depositarse sobre las superficies electroactivas expuestas usando técnicas de película delgada conocidas (por ejemplo, deposición en fase de vapor, pulverización, electrodeposición, inmersión o similares). Sin embargo, en realizaciones alternativas, otros procedimientos de deposición en fase de vapor (por ejemplo, procedimientos de deposición en fase de vapor físicos y/o químicos) pueden ser útiles para proporcionar una o más de las capas aislantes y/o de membrana, incluyendo deposición en fase de vapor por ultrasonidos, deposición electrostática, deposición por evaporación, deposición por bombardeo catódico, deposición por láser pulsado, deposición por combustible de oxígeno a alta velocidad, deposición por evaporador térmico, deposición por evaporador de haz de electrones, deposición mediante bombardeo reactivo de epitaxia de haces moleculares, deposición química en fase de vapor (CVD) a presión atmosférica, CVD de capa atómica, CVD de alambre caliente, CVD a baja presión, CVD asistida por plasma de microondas, CVD potenciada por plasma, CVD térmica rápida, CVD potenciada por plasma remoto y CVD a vacío ultra-alto, por ejemplo. Sin embargo, el sistema de membrana puede disponerse (o depositarse) sobre las superficies electroactivas usando cualquier método conocido, tal como apreciará un experto en la técnica.

En algunas realizaciones, uno o más dominios de los sistemas de membrana están formados a partir de materiales tal como se describieron anteriormente en relación con la capa porosa, tales como silicona, politetrafluoroetileno, polietileno-co-tetrafluoroetileno, poliolefina, poliéster, policarbonato, politetrafluoroetileno bioestable, homopolímeros, copolímeros, terpolímeros de poliuretanos, polipropileno (PP), poli(cloruro de vinilo) (PVC), poli(fluoruro de vinilideno) (PVDF), poli(tereftalato de butileno) (PBT), poli(metacrilato de metilo) (PMMA), poliéter éter cetona (PEEK), poliuretanos, polímeros celulósicos, polisulfonas y copolímeros de bloque de los mismos incluyendo, por ejemplo, copolímeros de dibloque, de tribloque, alternantes, al azar y de injerto. La publicación estadounidense n.º US-2005-0245799-A1 describe configuraciones y materiales de sistema de membrana y superficie de contacto biológica que pueden aplicarse a las realizaciones preferidas.

Dominio de electrodo

En realizaciones seleccionadas, el sistema de membrana comprende un dominio de electrodo. El dominio 47 de electrodo se proporciona para garantizar que se produce una reacción electroquímica entre las superficies electroactivas del electrodo de trabajo y el electrodo de referencia, y por tanto el dominio 47 de electrodo está preferiblemente situado más proximal a las superficies electroactivas que el dominio de interferencia y/o enzimático. Preferiblemente, el dominio de electrodo incluye un recubrimiento que mantiene una capa de agua en las superficies electroquímicamente reactivas del sensor. Dicho de otro modo, el dominio de electrodo está presente para proporcionar un entorno entre las superficies del electrodo de trabajo y el electrodo de referencia que facilita una reacción electroquímica entre los electrodos. Por ejemplo, puede emplearse un humectante en un material aglutinante como dominio de electrodo; esto permite el transporte completo de iones en el entorno acuoso. El dominio de electrodo también puede ayudar en la estabilización del funcionamiento del sensor acelerando el inicio del electrodo y problemas de deriva provocados por un electrolito inadecuado. El material que forma el dominio de electrodo también puede proporcionar un entorno que protege frente al daño mediado por pH que puede resultar de la formación de un gran gradiente de pH debido a la actividad electroquímica de los electrodos.

En una realización, el dominio 47 de electrodo incluye una película de hidrogel flexible hinchable en agua que tiene un grosor de "película seca" de desde aproximadamente 0,05 micrómetros o menos hasta aproximadamente

20 micrómetros o más, más preferiblemente desde aproximadamente 0,05, 0,1, 0,15, 0,2, 0,25, 0,3, 0,35, 0,4, 0,45, 0,5, 1, 1,5, 2, 2,5, 3 ó 3,5 micrómetros hasta aproximadamente 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 ó 19,5 micrómetros, y todavía más preferiblemente desde aproximadamente 2, 2,5 ó 3 micrómetros hasta aproximadamente 3,5, 4, 4,5 ó 5 micrómetros. El grosor de "película seca" se refiere al grosor de una película curada colada a partir de una formulación de recubrimiento mediante técnicas de recubrimiento convencionales.

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

En algunas realizaciones preferidas, el dominio 47 de electrodo está formado a partir de un polímero hidrófilo tal como polivinilpirrolidona (PVP). Se ha mostrado que un dominio de electrodo formado a partir de PVP reduce el tiempo de adaptación de sensores de analito; por ejemplo, un sensor de glucosa que usa un dominio de interferencia de base celulósica tal como se describe con más detalle a continuación.

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

Aunque en el presente documento se describe un dominio 47 de electrodo independiente, en algunas realizaciones puede proporcionarse una hidrofilia suficiente en el dominio de interferencia y/o dominio enzimático (el dominio adyacente a las superficies electroactivas) como para proporcionar el transporte completo de iones en el entorno acuoso (por ejemplo, sin un dominio de electrodo marcado). En estas realizaciones, no es necesario un dominio de electrodo.

Dominio de interferencia

Los interferentes son moléculas u otras especies que se reducen o se oxidan en las superficies electroquímicamente reactivas del sensor, o bien directamente o bien mediante un agente de transferencia de electrones, para producir una señal de analito positiva falsa. En realizaciones preferidas, se proporciona un dominio 48 de interferencia que restringe, resiste o bloquea sustancialmente el flujo de una o más especies interferentes. Algunas especies interferentes conocidas para un sensor de glucosa, tal como se describió con más detalle anteriormente, incluyen acetaminofén, ácido ascórbico, bilirrubina, colesterol, creatinina, dopamina, efedrina, ibuprofeno, L-dopa, metil-dopa, salicilato, tetraciclina, tolazamida, tolbutamida, triglicéridos y ácido úrico. En general, el dominio de interferencia de las realizaciones preferidas es menos permeable con respecto a una o más de las especies interferentes que con respecto al analito, por ejemplo, glucosa.

En una realización, el dominio 48 de interferencia está formado a partir de uno o más derivados celulósicos. En general, los derivados celulósicos incluyen polímeros tales como acetato de celulosa, acetato-butilato de celulosa, 2-hidroxietil-celulosa, acetato-ftalato de celulosa, acetato-propionato de celulosa, acetato-trimelitato de celulosa y similares.

En una realización preferida, el dominio 48 de interferencia está formado a partir de acetato-butilato de celulosa. Se emplea acetato-butilato de celulosa con un peso molecular de aproximadamente 10.000 Dalton a aproximadamente 75.000 Dalton, preferiblemente desde aproximadamente 15.000, 20.000 ó 25.000 Dalton hasta aproximadamente 50.000, 55.000, 60.000, 65.000 ó 70.000 Dalton, y más preferiblemente de aproximadamente 20.000 Dalton. Sin embargo, en determinadas realizaciones, pueden preferirse pesos moleculares superiores o inferiores. Adicionalmente, se prefiere una disolución o dispersión de colada de acetato-butilato de celulosa a un porcentaje en peso de aproximadamente el 15% a aproximadamente el 25%, preferiblemente desde aproximadamente el 15%, el 16%, el 17%, el 18%, el 19% hasta aproximadamente el 20%, el 21%, el 22%, el 23%, el 24% o el 25%, y más preferiblemente de aproximadamente el 18%. Preferiblemente, la disolución de colada incluye un disolvente o sistema de disolventes, por ejemplo, un sistema de disolventes de acetona:etanol. Pueden preferirse concentraciones

superiores o inferiores en determinadas realizaciones. Pueden combinarse ventajosamente una pluralidad de capas de acetato-butirato de celulosa para formar el dominio de interferencia en algunas realizaciones, por ejemplo, pueden emplearse tres capas. Puede ser deseable emplear una mezcla de componentes de acetato-butirato de celulosa con diferentes pesos moleculares en una única disolución o depositar múltiples capas de acetato-butirato de celulosa a partir de diferentes disoluciones que comprenden acetato-butirato de celulosa de diferentes pesos moleculares, diferentes concentraciones y/o diferentes químicas (por ejemplo, grupos funcionales). También puede ser deseable incluir sustancias adicionales en las disoluciones o dispersiones de colada, por ejemplo, agentes de funcionalización, agentes de reticulación, otras sustancias poliméricas, sustancias capaces de modificar la hidrofilia/hidrofobia de la capa resultante y similares.

En una realización alternativa, el dominio 48 de interferencia está formado a partir de acetato de celulosa. Se prefiere acetato de celulosa con un peso molecular de aproximadamente 30.000 Dalton o menos a aproximadamente 100.000 Dalton o más, preferiblemente desde aproximadamente 35.000, 40.000 ó 45.000 Dalton hasta aproximadamente 55.000, 60.000, 65.000, 70.000, 75.000, 80.000, 85.000, 90.000 ó 95.000 Dalton, y más preferiblemente de aproximadamente 50.000 Dalton. Adicionalmente, se prefiere una disolución o dispersión de colada de acetato de celulosa a un porcentaje en peso de aproximadamente el 3% a aproximadamente el 10%, preferiblemente desde aproximadamente el 3,5%, el 4,0%, el 4,5%, el 5,0%, el 5,5%, el 6,0% o el 6,5% hasta aproximadamente el 7,5%, el 8,0%, el 8,5%, el 9,0% o el 9,5%, y más preferiblemente de aproximadamente el 8%. Sin embargo, en determinadas realizaciones, pueden preferirse pesos moleculares y/o porcentajes en peso de acetato de celulosa superiores o inferiores. Puede ser deseable emplear una mezcla de acetatos de celulosa con pesos moleculares en una única disolución o depositar múltiples capas de acetato de celulosa a partir de diferentes disoluciones que comprenden acetatos de celulosa de diferentes pesos moleculares, diferentes concentraciones o diferentes químicas (por ejemplo, grupos funcionales). También puede ser deseable incluir sustancias adicionales en las disoluciones o dispersiones de colada tal como se describió con más detalle anteriormente.

También pueden emplearse capa(s) preparada(s) a partir de combinaciones de acetato de celulosa y acetato-butirato de celulosa o combinaciones de capa(s) de acetato de celulosa y capa(s) de acetato-butirato de celulosa para formar el dominio 48 de interferencia.

En algunas realizaciones alternativas, pueden usarse polímeros adicionales, tales como Nafion®, en combinación con derivados celulósicos para proporcionar una función equivalente y/o potenciada del dominio 48 de interferencia. Como ejemplo, puede usarse una disolución o dispersión de colada de Nafion® al 5% en peso en combinación con una disolución o dispersión de colada de acetato de celulosa al 8% en peso, por ejemplo, mediante recubrimiento por inmersión de al menos una capa de acetato de celulosa y posteriormente recubrimiento por inmersión de al menos una capa Nafion® sobre un sensor de tipo aguja tal como se describe con referencia a las realizaciones preferidas. Cualquier número de recubrimientos o capas formados en cualquier orden puede ser adecuado para formar el dominio de interferencia de las realizaciones preferidas.

En algunas realizaciones alternativas, puede usarse más de un derivado celulósico para formar el dominio 48 de interferencia de las realizaciones preferidas. En general, la formación del dominio de interferencia sobre una superficie usa un disolvente o sistema de disolventes con el fin de solvatar el derivado celulósico (u otro polímero) antes de la formación de película sobre el mismo. En realizaciones preferidas, se usan acetona y etanol como disolventes para acetato de celulosa; sin embargo, un experto en la técnica aprecia los numerosos disolventes que son adecuados para su uso con derivados celulósicos (y otros polímeros). Adicionalmente, un experto en la técnica aprecia que las cantidades relativas preferidas de disolvente pueden depender del derivado celulósico (u otro polímero) usado, su peso molecular, su método de deposición, su grosor deseado y similares. Sin embargo, preferiblemente se usa un porcentaje de soluto de desde aproximadamente el 1% hasta aproximadamente el 25% para formar la disolución de dominio de interferencia para proporcionar un dominio de interferencia que tiene las propiedades deseadas. El derivado celulósico (u otro polímero) usado, su peso molecular, método de deposición y grosor deseado pueden ajustarse, dependiendo de uno o más de otros de los parámetros, y puede hacerse variar en consecuencia tal como aprecia un experto en la técnica.

En algunas realizaciones alternativas, otros tipos de polímero que pueden usarse como material de base para el dominio 48 de interferencia incluyen poliuretanos, polímeros que tienen grupos iónicos colgantes y polímeros que tienen un tamaño de poro controlado, por ejemplo. En una realización alternativa de este tipo, el dominio de interferencia incluye una membrana hidrófoba delgada que no es hinchable y restringe la difusión de especies de bajo peso molecular. El dominio 48 de interferencia es permeable con respecto a sustancias de peso molecular relativamente bajo, tales como peróxido de hidrógeno, pero restringe el paso de sustancias de peso molecular superior, incluyendo glucosa y ácido ascórbico. Otros sistemas y métodos para reducir o eliminar especies de interferencia que pueden aplicarse al sistema de membrana de las realizaciones preferidas se describen en la publicación estadounidense n.º US-2005-0115832-A1, la publicación estadounidense n.º US-2005-0176136-A1, la publicación estadounidense n.º US-2005-0161346-A1 y la publicación estadounidense n.º US-2005-0143635-A1. En algunas realizaciones alternativas, no se incluye un dominio de interferencia marcado.

En realizaciones preferidas, el dominio 48 de interferencia se deposita directamente sobre las superficies electroactivas del sensor para un grosor de dominio de desde aproximadamente 0,05 micrómetros o menos hasta

aproximadamente 20 micrómetros o más, más preferiblemente desde aproximadamente 0,05, 0,1, 0,15, 0,2, 0,25, 0,3, 0,35, 0,4, 0,45, 0,5, 1, 1,5, 2, 2,5, 3 ó 3,5 micrómetros hasta aproximadamente 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 ó 19,5 micrómetros, y todavía más preferiblemente desde aproximadamente 1, 1,5 ó 2 micrómetros hasta aproximadamente 2,5 ó 3 micrómetros. También pueden ser deseables membranas más gruesas en determinadas realizaciones, pero generalmente se prefieren membranas más delgadas porque tienen un impacto inferior sobre la tasa de difusión de peróxido de hidrógeno desde la membrana enzimática hasta los electrodos.

En general, los sistemas de membrana de las realizaciones preferidas pueden formarse y/o depositarse sobre las superficies electroactivas expuestas (por ejemplo, uno o más de los electrodos de trabajo y de referencia) usando técnicas de película delgada conocidas (por ejemplo, colada, recubrimiento por pulverización, estiramiento, electrodeposición, recubrimiento por inmersión y similares), sin embargo, también pueden usarse colada u otras técnicas de aplicación conocidas. Preferiblemente, el dominio de interferencia se deposita mediante deposición en fase de vapor, recubrimiento por pulverización o recubrimiento por inmersión. En una realización a modo de ejemplo de un sensor de tipo aguja (transcutáneo) tal como se describe en el presente documento, el dominio de interferencia se forma mediante recubrimiento por inmersión del sensor en una disolución de dominio de interferencia usando una velocidad de inserción de desde aproximadamente 20 pulgadas/min hasta aproximadamente 60 pulgadas/min, preferiblemente de 40 pulgadas/min, un tiempo de permanencia de desde aproximadamente 0 minutos hasta aproximadamente 5 segundos, preferiblemente de 0 segundos, y una velocidad de retirada de desde aproximadamente 20 pulgadas/minuto hasta aproximadamente 60 pulgadas/minuto, preferiblemente de aproximadamente 40 pulgadas/minuto, y curado (secado) del dominio durante desde aproximadamente 1 minuto hasta aproximadamente 30 minutos, preferiblemente desde aproximadamente 3 minutos hasta aproximadamente 15 minutos (y puede lograrse a temperatura ambiente o a vacío (por ejemplo, de 20 a 30 mmHg)). En una realización a modo de ejemplo que incluye un dominio de interferencia de acetato-butirato de celulosa, se prefiere un tiempo de curado (es decir, secado) de 3 minutos entre cada capa aplicada. En otra realización a modo de ejemplo que emplea un dominio de interferencia de acetato de celulosa, se prefiere un tiempo de curado (es decir, secado) de 15 minutos entre cada capa aplicada.

El procedimiento de inmersión puede repetirse al menos una vez y hasta 10 veces o más. El número preferido de procedimientos de inmersión repetidos depende del/de los derivado(s) celulósico(s) usado(s), su concentración, condiciones durante la deposición (por ejemplo, inmersión) y el grosor deseado (por ejemplo, grosor suficiente para proporcionar bloqueo funcional de (o resistencia frente a) determinados interferentes) y similares. En algunas realizaciones, pueden preferirse de 1 a 3 micrómetros para el grosor de dominio de interferencia; sin embargo, valores fuera de estos pueden ser aceptables o incluso deseables en determinadas realizaciones, por ejemplo, dependiendo de la viscosidad y tensión superficial, tal como aprecia un experto en la técnica. En una realización a modo de ejemplo, un dominio de interferencia se forma a partir de tres capas de acetato-butirato de celulosa. En otra realización a modo de ejemplo, un dominio de interferencia se forma a partir de 10 capas de acetato de celulosa. En realizaciones alternativas, el dominio de interferencia puede formarse usando cualquier método y combinación conocido de acetato de celulosa y acetato-butirato de celulosa, tal como apreciará un experto en la técnica.

En algunas realizaciones, la superficie electroactiva puede limpiarse antes de la aplicación del dominio de interferencia. En algunas realizaciones, el dominio de interferencia de las realizaciones preferidas puede ser útil como dominio bioprotector o biocompatible, concretamente, un dominio que actúa de superficie de contacto con tejido de huésped cuando se implanta en un animal (por ejemplo, un humano) debido a su estabilidad y biocompatibilidad.

Dominio enzimático

En realizaciones preferidas, el sistema de membrana incluye además un dominio enzimático dispuesto de manera más distal a partir de las superficies electroactivas que el dominio de interferencia; sin embargo, pueden ser deseables otras configuraciones. En las realizaciones preferidas, el dominio enzimático proporciona una enzima para catalizar la reacción del analito y su correactivo, tal como se describe con más detalle a continuación. En las realizaciones preferidas de un sensor de glucosa, el dominio enzimático incluye glucosa oxidasa; sin embargo, también pueden usarse otras oxidasas, por ejemplo, galactosa oxidasa o uricasa oxidasa.

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

En realizaciones preferidas, el dominio enzimático se deposita sobre el dominio de interferencia para un grosor de dominio de desde aproximadamente 0,05 micrómetros o menos hasta aproximadamente 20 micrómetros o más, más

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

Dominio de resistencia

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

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

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

En realizaciones alternativas, una razón inferior de oxígeno con respecto a glucosa puede ser suficiente para proporcionar un exceso de oxígeno usando un dominio de alta solubilidad de oxígeno (por ejemplo, un material o dominio basado en silicona o fluorocarbono) para potenciar el suministro/transporte de oxígeno al dominio enzimático. Si se suministra más oxígeno a la enzima, entonces también puede suministrarse más glucosa a la enzima sin crear un exceso de oxígeno limitante de la velocidad. En realizaciones alternativas, el dominio de resistencia está formado a partir de una composición de silicona, tal como se describe en la publicación estadounidense n.º US-2005-0090607-A1.

En una realización preferida, el dominio de resistencia incluye una membrana de poliuretano con regiones tanto hidrófilas como hidrófobas para controlar la difusión de glucosa y oxígeno a un sensor de analito, fabricándose la membrana fácilmente y de manera reproducible a partir de materiales comercialmente disponibles. Un componente de polímero hidrófobo adecuado es un poliuretano o poliéter-uretano-urea. El poliuretano es un polímero producido mediante reacción de condensación de un diisocianato y un material que contiene hidroxilo difuncional. Una poliuretano-urea es un polímero producido mediante reacción de condensación de un diisocianato y un material que contiene amina difuncional. Los diisocianatos preferidos incluyen diisocianatos alifáticos que contienen desde

aproximadamente 4 hasta aproximadamente 8 unidades de metileno. Los diisocianatos que contienen restos cicloalifáticos también pueden ser útiles en la preparación de los componentes de polímero y copolímero de las membranas de las realizaciones preferidas. El material que forma la base de la matriz hidrófoba del dominio de resistencia puede ser cualquiera de los conocidos en la técnica que resulte apropiado para su uso como membranas en dispositivos de sensor y que tenga una permeabilidad suficiente como para permitir que compuestos relevantes pasen a través del mismo, por ejemplo, para permitir que una molécula de oxígeno pase a través de la membrana a partir de la muestra que está examinándose con el fin de alcanzar la enzima activa o los electrodos electroquímicos. Los ejemplos de materiales que pueden usarse para producir membranas no de tipo poliuretano incluyen polímeros de vinilo, poliéteres, poliésteres, poliamidas, polímeros inorgánicos tales como polisiloxanos y policarbosiloxanos, polímeros naturales tales como materiales celulósicos y a base de proteína, y mezclas o combinaciones de los mismos.

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

En realizaciones preferidas, el dominio de resistencia se deposita sobre el dominio enzimático para producir un grosor de dominio de desde aproximadamente 0,05 micrómetros o menos hasta aproximadamente 20 micrómetros o más, más preferiblemente desde aproximadamente 0,05, 0,1, 0,15, 0,2, 0,25, 0,3, 0,35, 0,4, 0,45, 0,5, 1, 1,5, 2, 2,5, 3 ó 3,5 micrómetros hasta aproximadamente 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 ó 19,5 micrómetros, y todavía más preferiblemente desde aproximadamente 2, 2,5 ó 3 micrómetros hasta aproximadamente 3,5, 4, 4,5 ó 5 micrómetros. Preferiblemente, el dominio de resistencia se deposita sobre el dominio enzimático mediante deposición en fase de vapor, recubrimiento por pulverización o recubrimiento por inmersión. En una realización preferida, el recubrimiento por pulverización es la técnica de deposición preferida. El procedimiento de pulverización atomiza y nebuliza la disolución y, por tanto, la mayor parte o la totalidad del disolvente se evapora antes de sedimentar el material de recubrimiento sobre el dominio subyacente, minimizando de ese modo el contacto del disolvente con la enzima.

En otra realización preferida, se usa deposición física en fase de vapor (por ejemplo, deposición en fase de vapor por ultrasonidos) para recubrir uno o más de los dominios de membrana sobre los electrodos, en la que el aparato y procedimiento de deposición en fase de vapor incluyen una boquilla de ultrasonidos que produce una niebla de microgotitas en una cámara de vacío. En estas realizaciones, las microgotitas se mueven de manera turbulenta dentro de la cámara de vacío, impactando y adhiriéndose de manera isotrópica a la superficie del sustrato. Ventajosamente, la deposición en fase de vapor tal como se describió anteriormente puede implementarse para proporcionar un alto rendimiento de producción de procedimientos de deposición de membrana (por ejemplo, al menos de aproximadamente 20 a aproximadamente 200 o más electrodos por cámara), mayor sistematicidad de la membrana sobre cada sensor y uniformidad aumentada de rendimiento de sensor, por ejemplo, tal como se describe a continuación.

En algunas realizaciones, depositar el dominio de resistencia (por ejemplo, tal como se describió en las realizaciones preferidas anteriormente) incluye la formación de un sistema de membrana que bloquea o resiste sustancialmente a ascorbato (un interferente electroquímico conocido en sensores de glucosa de medición de peróxido de hidrógeno). Aunque sin desear limitarse a la teoría, se cree que durante el procedimiento de depositar el dominio de resistencia tal como se describe en las realizaciones preferidas, se forma una morfología estructural que se caracteriza porque el ascorbato no penetra sustancialmente a través de la misma.

En una realización preferida, el dominio de resistencia se deposita sobre el dominio enzimático mediante recubrimiento por pulverización de una disolución de desde aproximadamente el 1% en peso hasta aproximadamente el 5% en peso de polímero y desde aproximadamente el 95% en peso hasta aproximadamente el 99% en peso de disolvente. En la pulverización de una disolución de material de dominio de resistencia, que incluye un disolvente, sobre el dominio enzimático, es deseable mitigar o reducir sustancialmente cualquier contacto con enzima de cualquier disolvente en la disolución de pulverización que pueda desactivar la enzima subyacente del dominio enzimático. El tetrahidrofurano (THF) es un disolvente que afecta de manera mínima o despreciable a la enzima del dominio enzimático tras la pulverización. Otros disolventes también pueden ser adecuados para su uso, tal como aprecia un experto en la técnica.

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

En realizaciones preferidas, el dominio de resistencia se recubre por pulverización y posteriormente se cura durante un tiempo de desde aproximadamente 15 minutos hasta aproximadamente 90 minutos a una temperatura de desde aproximadamente 40°C hasta aproximadamente 60°C (y puede lograrse a vacío (por ejemplo, desde 20 hasta

30 mmHg)). Un tiempo de curado de hasta aproximadamente 90 minutos o más puede resultar ventajoso para garantizar un secado completo del dominio de resistencia.

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

En determinadas realizaciones, puede usarse un horno de microondas de frecuencia variable para curar los dominios/capas de membrana. En general, los hornos de microondas directamente excitan el modo rotacional de disolventes. Por consiguiente, los hornos de microondas curan recubrimientos desde el interior hacia el exterior en vez de desde el exterior como con hornos de convección convencionales. Esta excitación de modo rotacional directa es responsable del curado "rápido" normalmente observado dentro de un horno de microondas. En contraposición con hornos de microondas convencionales, que se basan en una frecuencia fija de emisión que puede provocar la formación de arco de sustratos dieléctricos (metálicos) si se colocan dentro de un horno de microondas convencional, los hornos de microondas de frecuencia variable (VFM) emiten miles de frecuencias dentro de 100 milisegundos, lo que elimina sustancialmente la formación de arco de sustratos dieléctricos. Por consiguiente, los dominios/capas de membrana pueden curarse incluso después de la deposición sobre electrodos metálicos tal como se describe en el presente documento. Aunque sin desear limitarse a la teoría, se cree que el curado en VFM puede aumentar la tasa y completitud de evaporación del disolvente a partir de una disolución de membrana líquida aplicada a un sensor, en comparación con la tasa y completitud de evaporación del disolvente observada para el curado en hornos de convección convencionales.

En determinadas realizaciones, puede usarse VFM junto con curado en horno de convección para acelerar adicionalmente el tiempo de curado. En algunas aplicaciones de sensor en las que la membrana se cura antes de la aplicación sobre el electrodo (véase, por ejemplo, la publicación estadounidense n.º US-2005-0245799-A1), pueden usarse hornos de microondas convencionales (por ejemplo, hornos de microondas de frecuencia fija) para curar la capa de membrana.

Tratamiento de dominio de interferencia/sistema de membrana

Aunque los métodos anteriormente descritos incluyen generalmente una etapa de curado en la formación del sistema de membrana, que incluye el dominio de interferencia, las realizaciones preferidas incluyen además una etapa de tratamiento adicional, que puede realizarse directamente después de la formación del dominio de interferencia y/o algún tiempo después de la formación de todo el sistema de membrana (o en cualquier momento entre medias). En algunas realizaciones, la etapa de tratamiento adicional se realiza durante (o en combinación con) la esterilización del sensor.

En algunas realizaciones, el sistema de membrana (o dominio de interferencia) se trata mediante exposición a radiación ionizante, por ejemplo, radiación con haz de electrones, radiación UV, radiación por rayos X, radiación gamma y similares. Alternativamente, la membrana puede exponerse a luz visible cuando se incorporan fotoiniciadores adecuados en el dominio de interferencia. Aunque sin desear limitarse a la teoría, se cree que exponer el dominio de interferencia a radiación ionizante reticula sustancialmente el dominio de interferencia y de ese modo crea una red más estrecha y menos permeable que un dominio de interferencia que no se ha expuesto a radiación ionizante.

En algunas realizaciones, el sistema de membrana (o dominio de interferencia) se reticula formando radicales libres, lo cual puede incluir el uso de radiación ionizante, iniciadores térmicos, iniciadores químicos, fotoiniciadores (por ejemplo, luz UV y visible) y similares. Puede emplearse cualquier iniciador adecuado o cualquier sistema de iniciadores adecuado, por ejemplo, a-hidroxicetona, a-aminocetona, persulfato de amonio (APS), sistemas redox tales como APS/bisulfito, o permanganato de potasio. Los iniciadores térmicos adecuados incluyen, pero no se limitan a, persulfato de potasio, persulfato de amonio, persulfato de sodio y mezclas de los mismos.

En realizaciones en las que se usa radiación con haz de electrones para tratar el sistema de membrana (o dominio de interferencia), un tiempo de exposición preferido es de desde aproximadamente 6 ó 12 kGy hasta aproximadamente 25 ó 50 kGy, más preferiblemente de aproximadamente 25 kGy. Sin embargo, un experto en la técnica aprecia que la elección de peso molecular, composición de derivado celulósico (u otro polímero) y/o el grosor de la capa pueden afectar al tiempo de exposición preferido de la membrana a la radiación. Preferiblemente, la exposición es suficiente para reticular sustancialmente el dominio de interferencia para formar radicales libres, pero no destruye o descompone significativamente la membrana o no daña significativamente las superficies electroactivas subyacentes.

En realizaciones en las que se emplea radiación UV para tratar la membrana, se prefieren rayos UV de desde aproximadamente 200 nm hasta aproximadamente 400 nm; sin embargo, en determinadas realizaciones, pueden emplearse valores fuera de este intervalo, dependiendo del derivado celulósico y/u otro polímero usado.

En algunas realizaciones, por ejemplo, en las que se emplean fotoiniciadores para reticular el dominio de interferencia, pueden proporcionarse uno o más dominios adicionales adyacentes al dominio de interferencia para prevenir la deslaminación que puede provocarse por el tratamiento de reticulación. Estos dominios adicionales pueden ser “capas de unión” (es decir, capas de película que potencian la adhesión del dominio de interferencia a otros dominios del sistema de membrana). En una realización a modo de ejemplo, se forma un sistema de membrana que incluye los siguientes dominios: dominio de resistencia, dominio enzimático, dominio de electrodo y dominio de interferencia de base celulósica, en el que el dominio de electrodo está configurado para garantizar la adhesión entre el dominio enzimático y el dominio de interferencia. En realizaciones en las que se emplean fotoiniciadores para reticular el dominio de interferencia, se prefiere una radiación UV de más de aproximadamente 290 nm. Adicionalmente, se prefiere desde aproximadamente el 0,01 hasta aproximadamente el 1% en peso de fotoiniciador en peso con respecto a peso con un polímero celulósico previamente seleccionado (por ejemplo, acetato de celulosa); sin embargo, pueden ser deseables valores fuera de este intervalo dependiendo del polímero celulósico seleccionado.

En general, la esterilización del sensor transcutáneo puede completarse tras el ensamblaje final, usando métodos tales como radiación con haz de electrones, radiación gamma, tratamiento con glutaraldehído o similares. El sensor puede esterilizarse antes o después del envasado. En una realización alternativa, pueden esterilizarse uno o más sensores usando cámara(s) de microondas de frecuencia variable, lo cual puede aumentar la velocidad y reducir el coste del procedimiento de esterilización. En otra realización alternativa, pueden esterilizarse uno o más sensores usando esterilización con gas de óxido de etileno (EtO), por ejemplo, mediante tratamiento con óxido de etileno al 100%, lo cual puede usarse cuando la electrónica de sensor no está conectada de manera desprendible al sensor y/o cuando la electrónica de sensor debe someterse a un procedimiento de esterilización. En una realización, se esterilizan simultáneamente uno o más conjuntos envasados de sensores transcutáneos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 ó 5 sensores o más).

Respuesta de señal

Ventajosamente, sensores con el sistema de membrana de las realizaciones preferidas, que incluyen un dominio de electrodo y/o dominio de interferencia, un dominio enzimático y un dominio de resistencia, proporcionan una respuesta de señal estable frente a niveles de glucosa crecientes de desde aproximadamente 40 hasta aproximadamente 400 mg/dl y una función sostenida (resistencia de señal de al menos el 90%) incluso a bajos niveles de oxígeno (por ejemplo, a aproximadamente 0,6 mg/l de O₂). Aunque sin desear limitarse a la teoría, se cree que el dominio de resistencia proporciona resistividad suficiente, o el dominio enzimático proporciona enzima suficiente, de tal manera que se observan limitaciones de oxígeno a una concentración de oxígeno mucho menor en comparación con sensores de la técnica anterior.

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

Por consiguiente, en realizaciones preferidas, el sistema de membrana está diseñado con una sensibilidad de desde aproximadamente 1 pA/mg/dl hasta aproximadamente 100 pA/mg/dl, preferiblemente desde aproximadamente 5 pA/mg/dl hasta 25 pA/mg/dl y más preferiblemente desde aproximadamente 3,5 hasta aproximadamente 7,5 pA/mg/dl. Aunque sin desear limitarse a ninguna teoría particular, se cree que sistemas de membrana diseñados con una sensibilidad en los intervalos preferidos permiten la medición de la señal de analito en situaciones de bajo contenido en analito y/o bajo contenido en oxígeno. Concretamente, sensores de analito convencionales han mostrado una precisión de medición reducida en intervalos de analito bajos debido a una disponibilidad inferior del analito para el sensor y/o han mostrado un ruido de señal aumentado en intervalos de analito altos debido a oxígeno insuficiente necesario para reaccionar con la cantidad de analito que está midiéndose. Aunque sin desear limitarse a la teoría, se cree que los sistemas de membrana de las realizaciones preferidas, en combinación con el diseño de conjunto de circuitos electrónico y el diseño de área de superficie reactiva electroquímica expuesta, soportan la medición del analito en el intervalo de picoamperios, lo cual permite un nivel de resolución y una precisión mejorados en intervalos de analito tanto bajos como altos no observados en la técnica anterior.

Enzima mutarrotasa

En algunas realizaciones, se incorpora mutarrotasa, una enzima que convierte α -D-glucosa en β -D-glucosa, en el sistema de membrana. La mutarrotasa puede incorporarse en el dominio enzimático y/o puede incorporarse en otro dominio del sistema de membrana. En general, la glucosa existe en dos isómeros diferenciados, α y β , que están en equilibrio entre sí en disolución y en la sangre o el líquido intersticial. En el equilibrio, α está presente a una concentración relativa de aproximadamente el 35,5% y β está presente a la concentración relativa de

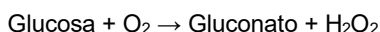
aproximadamente el 64,5% (véase Okuda *et al.*, Anal Biochem., septiembre de 1971; 43(1):312-5). La glucosa oxidasa, que es una enzima convencional usada para reaccionar con glucosa en sensores de glucosa, reacciona con β -D-glucosa y no con α -D-glucosa. Dado que sólo el isómero β -D-glucosa reacciona con la glucosa oxidasa, pueden producirse lecturas errantes en un sensor de glucosa en respuesta a un desplazamiento del equilibrio entre α -D-glucosa y β -D-glucosa. Muchos compuestos, tales como el calcio, pueden afectar a desplazamientos de equilibrio de α -D-glucosa y β -D-glucosa. Por ejemplo, tal como se divulga en la patente estadounidense n.º 3.964.974 a nombre de Banaugh *et al.*, los compuestos que ejercen un efecto de aceleración de la mutarrotación sobre α -D-glucosa incluyen histidina, ácido aspártico, imidazol, ácido glutámico, α -hidroxipiridina y fosfato.

Por consiguiente, un desplazamiento en el equilibrio de α -D-glucosa y β -D-glucosa puede provocar que un sensor de glucosa basado en glucosa oxidasa presente errores a la alta o a la baja. Para superar los riesgos asociados con lecturas de sensor errantes a la alta o a la baja debidas a desplazamientos de equilibrio, el sensor de las realizaciones preferidas puede estar configurado para medir la glucosa total en el huésped, incluyendo α -D-glucosa y β -D-glucosa, mediante la incorporación de la enzima mutarrotasa, que convierte α -D-glucosa en β -D-glucosa.

Aunque los sensores de algunas realizaciones descritas en el presente documento incluyen un dominio de interferencia con el fin de bloquear o reducir uno o más interferentes, se ha mostrado que sensores con los sistemas de membrana de las realizaciones preferidas, que incluyen un dominio 47 de electrodo, un dominio 48 enzimático y un dominio 49 de resistencia, inhiben el ascorbato sin un dominio de interferencia adicional. Concretamente, se ha mostrado que el sistema de membrana de las realizaciones preferidas, que incluye un dominio 47 de electrodo, un dominio 48 enzimático y un dominio 49 de resistencia, es sustancialmente no sensible a ascorbato en intervalos fisiológicamente aceptables. Aunque sin desear limitarse a la teoría, se cree que el procedimiento de procesamiento de pulverizar la deposición del dominio de resistencia mediante recubrimiento por pulverización, tal como se describe en el presente documento, forma como resultado una morfología estructural que es sustancialmente resistente frente a ascorbato.

Conducto de oxígeno

Tal como se describió anteriormente, determinados sensores dependen de una enzima dentro del sistema de membrana a través del cual pasa el líquido corporal del huésped y en el que el analito (por ejemplo, glucosa) dentro del líquido corporal reacciona en presencia de un correactivo (por ejemplo, oxígeno) para generar un producto. Después se mide el producto usando métodos electroquímicos y, por tanto, la salida de un sistema de electrodos funciona como medición del analito. Por ejemplo, cuando el sensor es un sensor de glucosa basado en glucosa oxidasa, la especie medida en el electrodo de trabajo es H_2O_2 . Una enzima, glucosa oxidasa, cataliza la conversión de oxígeno y glucosa en peróxido de hidrógeno y gluconato según la siguiente reacción:



Dado que por cada molécula de glucosa reaccionada hay un cambio proporcional en el producto, H_2O_2 , puede monitorizarse el cambio en H_2O_2 para determinar la concentración de glucosa. La oxidación de H_2O_2 por el electrodo de trabajo se equilibra mediante la reducción de oxígeno ambiental, el H_2O_2 generado por la enzima y otras especies reducibles en un contraelectrodo, por ejemplo. Véase Fraser, D.M., "An Introduction to *In Vivo* Biosensing: Progress and Problems". En "Biosensors and the Body", D.M. Fraser, ed., 1997, págs. 1-56 John Wiley and Sons, Nueva York.

In vivo, generalmente la concentración de glucosa es de aproximadamente cien veces o más la concentración de oxígeno. Por consiguiente, el oxígeno es un reactivo limitante en la reacción electroquímica y, cuando se proporciona oxígeno insuficiente al sensor, el sensor no puede medir con precisión la concentración de glucosa. Por tanto, se cree que una imprecisión o función de sensor reducida es un resultado de problemas en la disponibilidad de oxígeno para la enzima y/o superficie(s) electroactiva(s).

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

Materiales de superficie de contacto biológica porosos

En realizaciones alternativas, la porción 42 distal incluye un material poroso dispuesto sobre alguna porción de la misma, que modifica la respuesta por parte del tejido del huésped al sensor. En algunas realizaciones, el material poroso que rodea el sensor potencia y prolonga ventajosamente el rendimiento y la vida útil del sensor a corto plazo ralentizando o reduciendo la migración celular al sensor y la degradación asociada que de lo contrario estaría provocada por la invasión celular si el sensor se expusiera directamente al entorno *in vivo*. Alternativamente, el material poroso puede proporcionar estabilización del sensor mediante crecimiento penetrante de tejido en el material poroso a largo plazo. Los materiales porosos adecuados incluyen silicona, politetrafluoroetileno, politetrafluoroetileno

expandido, polietileno-co-tetrafluoroetileno, poliolefina, poliéster, policarbonato, politetrafluoroetileno bioestable, homopolímeros, copolímeros, terpolímeros de poliuretanos, polipropileno (PP), poli(cloruro de vinilo) (PVC), poli(fluoruro de vinilideno) (PVDF), poli(alcohol vinílico) (PVA), poli(tereftalato de butileno) (PBT), poli(metacrilato de metilo) (PMMA), poliéter éter cetona (PEEK), poliamidas, poliuretanos, polímeros celulósicos, polisulfonas y copolímeros de bloque de los mismos incluyendo, por ejemplo, copolímeros de dibloque, de tribloque, alternantes, al azar y de injerto, así como metales, materiales cerámicos, celulosa, polímeros de hidrogel, poli(metacrilato de 2-hidroxietilo) (pHEMA), metacrilato de hidroxietilo, (HEMA), poli(acrilonitrilo-poli(cloruro de vinilo) (PAN-PVC), polietileno de alta densidad, copolímeros acrílicos, nailon, poli(difluoruro de vinilo), polianhídridos, poli(L-lisina), poli(ácido L-láctico), metacrilato de hidroxietilo, hidroxiapatita, alúmina, zircona, fibra de carbono, aluminio, fosfato de calcio, titanio, aleación de titanio, nitinol, acero inoxidable y aleación de CoCr o similares, tal como se describen en la publicación estadounidense n.º US-2005-0031689-A1 y la publicación estadounidense n.º US-2005-0112169-A1.

En algunas realizaciones, el material poroso que rodea el sensor proporciona ventajas únicas a corto plazo (por ejemplo, de uno a 30 días) que pueden usarse para potenciar y prolongar el rendimiento y la vida útil del sensor. Sin embargo, tales materiales también pueden proporcionar ventajas a largo plazo (por ejemplo, más de 30 días). Particularmente, la porción *in vivo* del sensor (la porción del sensor que se implanta en el tejido del huésped) está encerrada (parcial o totalmente) en un material poroso. El material poroso puede envolverse alrededor del sensor (por ejemplo, envolviendo el material poroso alrededor del sensor o insertando el sensor en una sección de material poroso dimensionada para recibir el sensor). Alternativamente, el material poroso puede depositarse sobre el sensor (por ejemplo, mediante electrohilado de un polímero directamente sobre el mismo). En aún otras realizaciones alternativas, el sensor se inserta en una sección seleccionada de biomaterial poroso. También pueden usarse otros métodos para rodear la porción *in vivo* del sensor con un material poroso tal como aprecia un experto en la técnica.

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

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

Agentes bioactivos

En algunas realizaciones alternativas, se incorpora un agente bioactivo en el material poroso y/o sistema de membrana anteriormente descritos, que difunde hacia fuera al entorno adyacente a la región de detección, tal como se describe en la publicación estadounidense n.º US-2005-0031689-A1. Adicional o alternativamente, puede administrarse un agente bioactivo localmente en el sitio de salida o sitio de implantación. Los agentes bioactivos adecuados son aquellos que modifican la respuesta de tejido del huésped frente al sensor, por ejemplo, agentes antiinflamatorios, agentes antiinfecciosos, anestésicos, agentes inflamatorios, factores de crecimiento, agentes inmunosupresores, agentes antiplaquetarios, anticoagulantes, antiproliferantes, inhibidores de ACE, agentes citotóxicos, compuestos anti-células de barrera, compuestos inductores de vascularización, moléculas antisentido o mezclas de los mismos, tal como se describen con más detalle en la publicación de patente estadounidense en tramitación junto con la presente n.º US-2005-0031689-A1.

En realizaciones en las que el material poroso está diseñado para potenciar el rendimiento o la vida útil a corto plazo (por ejemplo, desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 30 días) del sensor, puede elegirse un agente bioactivo adecuado para garantizar que no se produce sustancialmente crecimiento penetrante de tejido dentro de los poros del material poroso. Concretamente, proporcionando un agente bioactivo modificador de tejido, tal como un agente antiinflamatorio (por ejemplo, dexametasona), puede inhibirse sustancialmente el crecimiento penetrante de tejido, al menos a corto plazo, con el fin de mantener un transporte de glucosa suficiente a través de los poros del material poroso para mantener una sensibilidad estable.

En realizaciones en las que el material poroso está diseñado para potenciar el rendimiento o la vida útil a largo plazo (por ejemplo, desde aproximadamente un día hasta aproximadamente un año o más) del sensor, puede elegirse un

agente bioactivo adecuado, tal como un compuesto inductor de vascularización o un compuesto anti-células de barrera, para motivar el crecimiento penetrante de tejido sin formación de células de barrera.

En algunas realizaciones alternativas, la porción *in vivo* del sensor está diseñada con porosidad a través de la misma, por ejemplo, un diseño en el que los alambres de sensor están configurados en una malla, configuración de hélice suelta (concretamente, con espacios entre los alambres) o con orificios microfabricados a través de la misma. La porosidad dentro del sensor modifica la respuesta de tejido del huésped frente al sensor, porque el crecimiento penetrante de tejido al interior y/o a través de la porción *in vivo* del sensor aumenta la estabilidad del sensor y/o mejora la aceptación por parte del huésped del sensor, prolongando de ese modo la vida útil del sensor *in vivo*.

Fabricación de sensor

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

En una realización, se forman de manera continua una pluralidad de pares trenzados para dar un rollo, en el que un electrodo de trabajo se recubre con un material de elemento aislante alrededor del cual se enrollan una pluralidad de electrodos de referencia. Preferiblemente, se indexan la pluralidad de pares trenzados y posteriormente se mueven desde una estación hasta la siguiente, mediante lo cual se deposita en serie el sistema de membrana según las realizaciones preferidas. Preferiblemente, el rollo es continuo y sigue siéndolo durante todo el procedimiento de fabricación del sensor, incluyendo los procedimientos de enrollado de los electrodos, aplicación de elemento aislante y recubrimiento de membrana. Después de secar el sistema de membrana, se corta cada sensor individual a partir del rollo continuo.

Un procedimiento de bobina a bobina continuo para fabricar el sensor elimina el posible daño al sensor debido a la manipulación eliminando etapas de manipulación y proporciona una fabricación más rápida debido a una resolución de problemas más rápida mediante aislamiento cuando se produce un fallo de un producto. Adicionalmente, puede facilitarse una ejecución de procedimiento debido a la eliminación de etapas que se requerirían de lo contrario (por ejemplo, etapas en un procedimiento de fabricación manual). Finalmente, puede lograrse una sistematicidad de producto aumentada o mejorada debido a procedimientos sistemáticos dentro de un entorno controlado en una operación accionada por máquina o robot.

En determinadas realizaciones, se usa deposición en fase de vapor (por ejemplo, deposición física en fase de vapor) para depositar uno o más de los dominios de membrana sobre el sensor. Puede usarse deposición en fase de vapor para recubrir una o más capas aislantes sobre los electrodos y uno o más de los dominios del sistema de membrana sobre las superficies electroquímicamente reactivas. El procedimiento de deposición en fase de vapor puede formar parte de un procedimiento de fabricación continuo, por ejemplo, un procedimiento de fabricación semiautomatizado o totalmente automatizado. Generalmente se prefieren los procedimientos de deposición física en fase de vapor. En tales procedimientos de deposición física en fase de vapor, en la fase de gas para formar una película delgada, se transfiere físicamente material de fuente en un vacío al sustrato sin que participe ninguna reacción química. Los procedimientos de deposición física en fase de vapor incluyen procedimientos de evaporación (por ejemplo, térmica o mediante haz de electrones) y bombardeo catódico. En realizaciones alternativas, puede usarse deposición química en fase de vapor. En procedimientos de deposición química en fase de vapor, para depositar una película delgada, se expone el sustrato a uno o más precursores volátiles, que reaccionan y/o se descomponen sobre la superficie de sustrato para producir la deposición deseada. Ventajosamente, pueden implementarse procedimientos de deposición en fase de vapor para proporcionar un alto rendimiento de producción de los procedimientos de deposición de membrana (por ejemplo, deposición sobre al menos de aproximadamente 20 a aproximadamente 200 o más electrodos por cámara), una mayor sistematicidad de la membrana sobre cada sensor y uniformidad aumentada del rendimiento de sensor, tal como se describe a continuación.

Aplicador

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

El subconjunto 20 de tubo de guía incluye un soporte 64 de tubo de guía y un tubo 66 de guía. En algunas realizaciones, el tubo de guía es una cánula. El soporte 64 de tubo de guía se desliza a lo largo del cuerpo 18 de aplicador y mantiene la posición relativa apropiada del tubo 66 de guía durante la inserción y posterior retracción. Por ejemplo, antes de y durante la inserción del sensor, el tubo 66 de guía se extiende a través del subconjunto 26 de contactos para mantener

una abertura que permite una fácil inserción de la aguja a través de la misma (véanse las figuras 7A a 7D). Durante la retracción del sensor, se tira del subconjunto 20 de tubo de guía hacia atrás, enganchándose con, y provocando que, la aguja y los componentes de movimiento asociados se retraigan de vuelta al interior del aplicador 12 (véanse las figuras 7C y 7D). En algunas realizaciones, se coloca un lubricante (por ejemplo, vaselina) dentro del elemento 36 de sellado del subconjunto de contactos de tal manera que rodea el tubo de guía (por ejemplo, cánula), permitiendo de ese modo que el tubo de guía se retraiga fácilmente de vuelta al interior del aplicador, por ejemplo, sin provocar compresión o deformación del elemento 36 de sellado.

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

Se proporciona un subconjunto 74 de vástago de empuje que incluye un soporte 76 de vástago de empuje y un vástago 78 de empuje. El soporte 76 de vástago de empuje actúa conjuntamente con otros componentes de aplicador para garantizar que el sensor se inserta de manera apropiada en la piel del huésped, concretamente el soporte 76 de vástago de empuje soporta el vástago 78 de empuje entre sus posiciones extendida y retraída. En esta realización, el vástago 78 de empuje está configurado para anidarse de manera deslizante dentro de la aguja 72, lo cual permite empujar (desprender) el sensor 32 a partir de la aguja 72 tras la retracción de la aguja, lo cual se describe con más detalle con referencia a las figuras 7A a 7D. En algunas realizaciones, una forma ligeramente curvada o en serpentín se diseña o se permite en el sensor con el fin de mantener el sensor dentro de la aguja mediante interferencia. Aunque sin desear limitarse a la teoría, se cree que un ligero ajuste por fricción del sensor dentro de la aguja minimiza el movimiento del sensor durante la retirada de la aguja y mantiene el sensor dentro de la aguja antes de la retirada de la aguja.

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

Inserción de sensor

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

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

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

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

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

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

Generalmente se prefiere que un contacto 28 esté formado a partir de un material con una dureza de durómetro de desde aproximadamente 5 hasta aproximadamente 80 Shore A, más preferiblemente desde aproximadamente 10 hasta aproximadamente 50 Shore A e incluso más preferiblemente desde aproximadamente 20 hasta aproximadamente 50 Shore A. En una implementación de un sensor de analito transcutáneo tal como se describe con referencia a las realizaciones preferidas, el contacto 28 está formado a partir de un material con una dureza de durómetro de aproximadamente 20 Shore A para maximizar la adaptación (por ejemplo, compresión) del contacto alrededor del sensor y/o dentro del elemento de sellado. En otra implementación de un sensor de analito transcutáneo tal como se describe con referencia a las realizaciones preferidas, el contacto 28 está formado a partir de un material con una dureza de durómetro de aproximadamente 50 Shore A para aumentar la resistencia del contacto 28 (por ejemplo, aumentar la resistencia a la compresión). Aunque anteriormente se han proporcionado unos pocos ejemplos, un experto en la técnica apreciará que también pueden emplearse ventajosamente materiales de sellado con dureza de durómetro superior o inferior.

En algunas realizaciones, la dureza de durómetro de los contactos 28 elastoméricos es superior a la dureza de durómetro del elemento 36 de sellado. En un ejemplo, la dureza de durómetro de los contactos es de aproximadamente 50 Shore A y la dureza de durómetro del elemento de sellado es de aproximadamente 20 Shore A; sin embargo, pueden elegirse una variedad de materiales con dureza de durómetro dentro del intervalo preferido (normalmente, desde aproximadamente 5 Shore A hasta aproximadamente 80 Shore A). En estas realizaciones, los contactos con dureza de durómetro superior generalmente proporcionan una mayor estabilidad mientras que el elemento de sellado con dureza de durómetro inferior generalmente proporciona una compresión y/o un sello superiores alrededor de los contactos.

En algunas realizaciones, la dureza de durómetro del elemento 36 de sellado es superior a la dureza de durómetro de los contactos 28 elastoméricos. En un ejemplo, la dureza de durómetro del elemento de sellado es de aproximadamente 50 Shore A y la dureza de durómetro de los contactos es de aproximadamente 20 Shore A, sin embargo, pueden elegirse una variedad de materiales con dureza de durómetro dentro del intervalo preferido (normalmente, desde aproximadamente 5 Shore A hasta aproximadamente 80 Shore A). En estas realizaciones, el elemento de sellado con dureza de durómetro superior proporciona una mayor estabilidad mientras que los contactos

con dureza de durómetro inferior proporcionan una compresión y/o un sello superiores.

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

La figura 8A es una vista en perspectiva de un aplicador y una unidad de montaje en una realización que incluye un mecanismo 84 de retención de seguridad. El mecanismo 84 de retención de seguridad está configurado para bloquear el subconjunto 22 de émbolo en una posición estacionaria de tal manera que no puede empujarse accidentalmente antes del desprendimiento del mecanismo de retención de seguridad. En esta realización, el sistema 10 de sensor se envasa preferiblemente (por ejemplo, se envía) en esta configuración bloqueada, en la que el mecanismo 84 de retención de seguridad sujeta el subconjunto 22 de émbolo en su posición extendida, de tal manera que el sensor 32 no puede insertarse de manera prematura (por ejemplo, desprenderse accidentalmente). El mecanismo 84 de retención de seguridad está configurado de tal manera que una fuerza de tracción mostrada en la dirección de la flecha (véase la figura 8A) desprende el bloqueo del mecanismo de retención de seguridad sobre el subconjunto de émbolo, permitiendo de ese modo la inserción de sensor. Aunque se ilustra y se describe un mecanismo de retención de seguridad que bloquea el subconjunto de émbolo en el presente documento, se contemplan una variedad de configuraciones de mecanismo de retención de seguridad que bloquean el sensor para impedir que se desprenda de manera prematura (es decir, que bloquean el sensor antes del desprendimiento del mecanismo de retención de seguridad), tal como puede apreciar un experto en la técnica, y se encuentran dentro del alcance de las realizaciones preferidas.

La figura 8A ilustra adicionalmente un mecanismo 86 de bloqueo de fuerza incluido en determinadas realizaciones alternativas del sistema de sensor, en el que el mecanismo 86 de bloqueo de fuerza está configurado para garantizar un acoplamiento apropiado entre la unidad 16 de electrónica y la unidad 14 de montaje (véase la figura 12A, por ejemplo). En realizaciones en las que se forma un sello entre la unidad de montaje y la unidad de electrónica, tal como se describe con más detalle en otra parte en el presente documento, puede requerirse una fuerza apropiada para garantizar que se ha formado suficientemente un sello entre las mismas; en algunas circunstancias, puede resultar ventajoso garantizar que la unidad de electrónica se ha acoplado de manera apropiada (por ejemplo, ajuste con apriete o acoplado de manera sellada) a la unidad de montaje. Por consiguiente, tras el desprendimiento del aplicador 12 a partir de la unidad 14 de montaje (después de la inserción de sensor) y después de la inserción de la unidad 16 de electrónica en la unidad 14 de montaje, el mecanismo 86 de bloqueo de fuerza permite que el usuario garantice un acoplamiento y/o sello apropiado entre las mismas. En la práctica, un usuario hace pivotar (por ejemplo, levanta o retuerce) el mecanismo de bloqueo de fuerza de tal manera que proporciona fuerza sobre la unidad 16 de electrónica tirando hacia arriba de la lengüeta circular ilustrada en la figura 8A; preferiblemente, el mecanismo de bloqueo de fuerza se desprende después de eso. Aunque se ilustran un sistema y un método para proporcionar un ajuste seguro y/o de sellado entre la unidad de electrónica y la unidad de montaje, pueden emplearse diversos otros mecanismos de bloqueo de fuerza que usan una variedad de sistemas y métodos para proporcionar un ajuste seguro y/o de sellado entre la unidad de electrónica y la unidad de montaje (alojamiento).

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

Las realizaciones preferidas proporcionan ventajosamente un sistema y un método para una fácil inserción del sensor y posterior retracción de la aguja en un único movimiento de empuje-tracción. Debido al sistema de retención mecánico del aplicador, el usuario proporciona una fuerza continua sobre la tapa 82 de émbolo y el soporte 64 de tubo de guía que inserta y retrae la aguja en un movimiento continuo. Cuando un usuario agarra el aplicador, sus dedos agarran el soporte 64 de tubo de guía mientras que su pulgar (u otro dedo) está posicionado sobre la tapa 82 de émbolo. El usuario aprieta sus dedos y pulgar juntos de manera continua, lo cual provoca que la aguja se inserte (a medida que el émbolo se desliza hacia delante) y posteriormente se retraiga (a medida que el soporte de tubo de guía se desliza hacia atrás) debido al sistema de elementos de retención ubicado dentro del aplicador (figuras 6 a 8) sin ningún cambio necesario de agarre o fuerza, dejando el sensor implantado en el huésped. En algunas realizaciones, un par de torsión continuo, cuando los componentes de aplicador están configurados para engancharse de manera rotatoria entre sí,

puede sustituir a la fuerza continua. Algunos sensores de la técnica anterior, en contraposición a los sensores de las realizaciones preferidas, presentan etapas de inserción y retracción complejas, de múltiples etapas o de múltiples componentes para insertar y retirar la aguja a partir del sistema de sensor.

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

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

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

La figura 8D muestra la unidad de montaje y el aplicador después de haberse retraído la aguja 72 al interior del aplicador 12, exponiendo el sensor 32 al tejido del huésped. Durante la retracción de aguja, el subconjunto de vástago de empuje mantiene el sensor en su posición extendida (concretamente, dentro del huésped). En realizaciones preferidas, la retracción de la aguja bloquea de manera irreversible la aguja dentro del aplicador de modo que no puede desprenderse, volver a insertarse o reutilizarse de manera accidental y/o intencionada. El aplicador está preferiblemente configurado como dispositivo desechable para reducir o eliminar una posibilidad de exposición de la aguja tras la inserción en el huésped. Sin embargo, también se contempla un aplicador reutilizable o recargable en algunas realizaciones alternativas. Tras la retracción de aguja, el aplicador 12 puede desprenderse a partir de la unidad de montaje, por ejemplo, presionando el/los elemento(s) 30 de retención de desprendimiento, y el aplicador se elimina de manera apropiada. En realizaciones alternativas, pueden implementarse otras configuraciones de acoplamiento y desprendimiento entre la unidad de montaje y el aplicador, o el aplicador puede desprenderse automáticamente a partir de la unidad de montaje después de la inserción de sensor y posterior retracción de aguja. En una realización alternativa, un elemento de sujeción de retención (por ejemplo, configuración de esfera y muesca) sujeta y desprende la unidad de electrónica (o el aplicador).

En una realización alternativa, la unidad de montaje está configurada para acoplarse de manera desprendible con el aplicador y la unidad de electrónica de tal manera que cuando el aplicador se acopla de manera desprendible a la unidad de montaje (por ejemplo, tras la inserción de sensor), la unidad de electrónica está configurada para deslizarse al interior de la unidad de montaje, activando de ese modo el desprendimiento del aplicador y el acoplamiento simultáneo de la unidad de electrónica a la unidad de montaje. Pueden usarse componentes mecánicos de actuación conjunta, por ejemplo, configuraciones de tipo esfera y muesca deslizantes, para lograr el acoplamiento simultáneo de la unidad de electrónica y el desprendimiento del aplicador.

Las figuras 8E a 8G son vistas en perspectiva de un sistema 310 de sensor de una realización alternativa, que incluye un aplicador 312, una unidad 316 de electrónica y una unidad 314 de montaje, que muestran diversas fases de desprendimiento de aplicador y/o acoplamiento de unidad de electrónica. La figura 8E es una vista en perspectiva del aplicador enganchado por acoplamiento a la unidad de montaje después de la inserción de sensor. La figura 8F es una vista en perspectiva de la unidad de montaje y el aplicador enganchados por acoplamiento mientras la unidad de electrónica se inserta de manera deslizante en la unidad de montaje. La figura 8G es una vista en perspectiva de la unidad de electrónica enganchada por acoplamiento con la unidad de montaje después de haberse desprendido el aplicador.

En general, el sistema 310 de sensor comprende un sensor adaptado para la inserción transcutánea en la piel de un huésped; un alojamiento 314 adaptado para su colocación adyacente a la piel del huésped; una unidad 316 de electrónica que puede unirse de manera desprendible al alojamiento; y un aplicador 312 configurado para insertar el sensor a través del alojamiento 314 y al interior de la piel del huésped, en el que el aplicador 312 está adaptado para

acoplarse de manera desprendible con el alojamiento 314, y en el que el sistema 310 está configurado para desprender el aplicador 312 a partir del alojamiento cuando la unidad 316 de electrónica está unida al alojamiento 314.

La figura 8E muestra el sistema 310 de sensor después de haberse insertado el sensor y antes del desprendimiento del aplicador 312. En esta realización, la unidad 316 de electrónica está diseñada para deslizarse al interior de la unidad 314 de montaje. Preferiblemente, la unidad 316 de electrónica está configurada y dispuesta para deslizarse al interior de la unidad 314 de montaje sólo en una orientación. En la realización ilustrada, el extremo de inserción presenta una sección ligeramente decreciente y cola de milano con el fin de guiar la inserción de la unidad 316 de electrónica en el alojamiento 314; sin embargo, son posibles otras configuraciones de autoalineación. De esta manera, la unidad 316 de electrónica se autoalinea y orienta la unidad 316 de electrónica en el alojamiento, garantizando un ajuste apropiado y una conexión electrónica segura con el sensor.

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

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

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

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

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

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

En algunas realizaciones, el conjunto de unidad 14 de montaje/unidad 16 de electrónica tiene las siguientes propiedades dimensionales: preferiblemente una longitud de aproximadamente 6 cm o menos, más preferiblemente de aproximadamente 5 cm o menos, todavía más preferiblemente de aproximadamente 4,6 cm o menos, incluso más preferiblemente de 4 cm o menos y lo más preferiblemente de aproximadamente 3 cm o menos; preferiblemente una

anchura de aproximadamente 5 cm o menos, más preferiblemente de aproximadamente 4 cm o menos, incluso más preferiblemente de 3 cm o menos, todavía incluso más preferiblemente de aproximadamente 2 cm o menos y lo más preferiblemente de aproximadamente 1,5 cm o menos; y/o preferiblemente un grosor de aproximadamente 2 cm o menos, más preferiblemente de aproximadamente 1,3 cm o menos, todavía más preferiblemente de aproximadamente 1 cm o menos, todavía incluso más preferiblemente de aproximadamente 0,7 cm o menos y lo más preferiblemente de aproximadamente 0,5 cm o menos. El conjunto de unidad 14 de montaje/unidad 16 de electrónica tiene preferiblemente un volumen de aproximadamente 20 cm³ o menos, más preferiblemente de aproximadamente 10 cm³ o menos, todavía más preferiblemente de aproximadamente 5 cm³ o menos y lo más preferiblemente de aproximadamente 3 cm³ o menos; y preferiblemente pesa 12 g o menos, de manera más preferible aproximadamente 9 g o menos y de la manera más preferible aproximadamente 6 g o menos, aunque en algunas realizaciones la unidad de electrónica puede pesar más de aproximadamente 12 g, por ejemplo, hasta aproximadamente 25 g, 45 g o 90 g.

En algunas realizaciones, el sensor 32 sale de la base de la unidad 14 de montaje en una ubicación distante de un borde de la base. En algunas realizaciones, el sensor 32 sale de la base de la unidad 14 de montaje en una ubicación sustancialmente más cerca del centro que de los bordes de la misma. Aunque sin desear limitarse a la teoría, se cree que proporcionando un orificio de salida para el sensor 32 ubicado lejos de los bordes, el sensor 32 puede estar protegido frente al movimiento entre el cuerpo y la unidad de montaje, enganche del sensor por una fuente externa y/o contaminantes ambientales (por ejemplo, microorganismos) que pueden migrar bajo los bordes de la unidad de montaje. En algunas realizaciones, el sensor sale de la unidad de montaje lejos de un borde exterior del dispositivo. La figura 23 muestra datos de sensor de glucosa transcutáneo y valores de glucemia correspondientes obtenidos a lo largo de aproximadamente siete días en un humano, en la que los datos de sensor de glucosa transcutáneo estaban configurados con un orificio de salida situado en una ubicación sustancialmente más cerca del centro que de los bordes de la base.

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

Almohadilla adhesiva extensible

En determinadas realizaciones, se usa una almohadilla adhesiva con el sistema de sensor. Una variedad de parámetros de diseño son deseables cuando se elige una almohadilla adhesiva para la unidad de montaje. Por ejemplo: 1) la almohadilla adhesiva puede ser lo suficientemente fuerte como para mantener un contacto completo en todo momento y durante todos los movimientos (los dispositivos que se desprenden aunque sea ligeramente de la piel tienen un mayor riesgo de contaminación e infección), 2) la almohadilla adhesiva puede ser a prueba de agua o permeable al agua de tal manera que el huésped puede llevar puesto el dispositivo incluso mientras sude mucho, se duche o incluso nade en algunos casos, 3) la almohadilla adhesiva puede ser lo suficientemente flexible como para resistir las fuerzas lineales y de rotación debido a movimientos del huésped, 4) la almohadilla adhesiva puede ser cómoda para el huésped, 5) la almohadilla adhesiva puede ser fácilmente desprendible para minimizar el dolor para el huésped y/o 6) la almohadilla adhesiva puede ser fácilmente desprendible para proteger el sensor durante el desprendimiento. Desafortunadamente, estos parámetros de diseño son difíciles de satisfacer simultáneamente usando almohadillas adhesivas conocidas, por ejemplo, hay almohadillas adhesivas médicas fuertes pero habitualmente no son precisas (por ejemplo, requieren una fuerza de "rasgado" significativa durante el desprendimiento) y pueden ser dolorosas durante el desprendimiento debido a la fuerza de su adhesión.

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

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

Las figuras 9B a 9C ilustran el desprendimiento inicial y continuado de la unidad de montaje a partir de la piel del huésped estirando la almohadilla adhesiva extensible en una realización. Para desprender el dispositivo, se tira de la

almohadilla adhesiva de soporte en una dirección sustancialmente paralela al (o hasta aproximadamente 35 grados con respecto al) plano del dispositivo. Simultáneamente, la almohadilla adhesiva extensible se estira y desprende de la piel de una manera relativamente fácil e indolora.

En una implementación, la unidad de montaje se une a la piel del huésped mediante una única capa de almohadilla 8' adhesiva extensible, que se ilustra en las figuras 9A a 9C. La almohadilla adhesiva extensible incluye una lengüeta 52 de tracción sustancialmente no extensible, que puede incluir una capa de almohadilla adhesiva ligera que permite sujetarse sobre la unidad 14 de montaje antes del desprendimiento. Adicionalmente, la almohadilla adhesiva puede incluir además una lengüeta 54 de sujeción sustancialmente no extensible, que permanece unida a la unidad de montaje durante el estiramiento por desprendimiento para disuadir un desprendimiento completo y/o no controlado de la unidad de montaje a partir de la piel.

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

En otra implementación alternativa, la almohadilla 8' adhesiva incluye una almohadilla adhesiva extensible de doble cara que rodea una capa central o capa de soporte (no mostrada). La capa de soporte puede comprender una película de soporte convencional o puede estar formada a partir de espuma para potenciar la comodidad, adaptabilidad y flexibilidad. Preferiblemente, cada lado de la almohadilla adhesiva de doble cara está diseñado respectivamente para una superficie de unión apropiada (concretamente, la unidad de montaje y la piel). Son posibles una variedad de configuraciones de desprendimiento por estiramiento alternativas. Puede facilitarse el desprendimiento controlado de uno o ambos lados de la almohadilla adhesiva mediante las longitudes relativas de cada lado de almohadilla adhesiva, mediante incorporación de una zona de almohadilla no adhesiva o similares.

Las figuras 10A y 10B son vistas en perspectiva y lateral en sección transversal, respectivamente, de la unidad de montaje inmediatamente después de la inserción de sensor y el desprendimiento del aplicador a partir de la unidad de montaje. En una realización, tal como se ilustra en las figuras 10A y 10B, el subconjunto 26 de contactos se sujeta en su posición de inserción, sustancialmente al ángulo de inserción α del sensor. Mantener el subconjunto 26 de contactos al ángulo de inserción α durante la inserción permite insertar fácilmente el sensor 32 de manera recta a través del subconjunto 26 de contactos. El subconjunto 26 de contactos incluye además una bisagra 38 que permite el movimiento del subconjunto 26 de contactos desde una posición inclinada hasta una plana. El término "bisagra", tal como se usa en el presente documento, es un término amplio y se usa en su sentido habitual, incluyendo, sin limitación, un mecanismo que permite la articulación de dos o más partes o porciones de un dispositivo. El término es lo suficientemente amplio como para incluir una bisagra deslizante, por ejemplo, un mecanismo de articulación de tipo esfera y muesca.

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

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

Las figuras 11A y 11B son vistas en perspectiva y lateral en sección transversal, respectivamente, de la unidad de montaje después de la articulación del subconjunto de contactos a su posición funcional (que también se denomina posición insertada, implantada o de detección). La bisagra 38 permite que el subconjunto 26 de contactos se incline desde su posición de inserción (figura 10) hasta su posición funcional (figura 11) presionando hacia abajo sobre el subconjunto de contactos, por ejemplo. Determinadas realizaciones proporcionan este movimiento pivotante mediante dos piezas independientes (el subconjunto 26 de contactos y la unidad 14 de montaje conectadas mediante una

bisagra, por ejemplo, una bisagra o junta de almohadilla adhesiva o mecánica). Pueden emplearse una variedad de mecanismos de pivotado, articulación y/o abisagrado con los sensores de las realizaciones preferidas. Por ejemplo, la bisagra puede estar formada como parte del subconjunto 26 de contactos. El subconjunto de contactos puede estar formado a partir de una pieza flexible de material (tal como silicona, caucho de uretano u otro material flexible o elastomérico), en el que el material es lo suficientemente flexible como para permitir el doblado o abisagrado del subconjunto de contactos desde un ángulo apropiado para la inserción (figuras 10A y 10B) hasta una configuración funcional inferior (figuras 11A y 11B).

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

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

En las realizaciones preferidas, el sensor 32 se curva desde una configuración sustancialmente recta hasta una sustancialmente curvada tras el pivotado del subconjunto de contactos desde la posición de inserción hasta la funcional. La configuración de sensor sustancialmente recta durante la inserción proporciona ventajosamente facilidad de inserción de sensor, mientras que la curva sustancial en el sensor en su posición funcional proporciona ventajosamente estabilidad en el extremo proximal del sensor con flexibilidad/movilidad en el extremo distal del sensor. Adicionalmente, el movimiento dentro de la unidad de montaje (por ejemplo, provocado por fuerzas externas a la unidad de montaje, movimiento de la piel y similares) no se traslada sustancialmente a la porción *in vivo* del sensor. Concretamente, la curva formada dentro del sensor 32 funciona para romper la resistencia de columna, provocando la flexión que absorbe movimientos en el sensor durante el uso. Adicionalmente, el sensor puede estar diseñado con una longitud de tal manera que, cuando se hace pivotar el subconjunto 26 de contactos a su posición funcional (figura 10B), el sensor empuja hacia delante y se flexiona, dejando que absorba el movimiento entre las porciones *in vivo* y *ex vivo* del sensor. Se cree que ambas ventajas anteriores minimizan el artefacto de movimiento en la señal de sensor y/o minimizan el daño al sensor provocado por el movimiento, ambos de los cuales (artefacto de movimiento y daño) se han observado en sensores transcutáneos convencionales.

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

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

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

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

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

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

Preferiblemente, el sellante comprende un material o compuesto impermeable al agua, por ejemplo, aceite, grasa o gel. En una realización a modo de ejemplo, el sellante, que también puede denominarse lubricante en determinadas realizaciones, comprende vaselina y se usa para proporcionar una barrera a la humedad que rodea el sensor 32. En un experimento, se licuó vaselina mediante calentamiento, tras lo cual se sumergió un sensor 32 en la vaselina licuada para recubrir las superficies exteriores del mismo. Después se ensambló el sensor en un alojamiento y se insertó en un huésped, durante el despliegue del cual se insertó el sensor a través de los contactos 28 eléctricos y la vaselina adaptada entre los mismos. Los sensores que incorporan vaselina, tal como se describió anteriormente, en comparación con sensores sin la barrera a la humedad de vaselina, mostraron menos o ninguna deriva de señal a lo largo del tiempo cuando se estudiaron en un entorno húmedo o sumergido. Aunque sin desear limitarse a la teoría, se cree que la incorporación de una barrera a la humedad que rodea el sensor, especialmente entre el sensor y sus contactos eléctricos asociados, reduce o elimina los efectos de la humedad ambiental sobre la señal de sensor. La viscosidad de barreras a la humedad basadas en grasa o aceite permite la penetración en y a través de fisuras o grietas incluso pequeñas dentro del sensor y la unidad de montaje, desplazando la humedad y aumentando de ese modo las propiedades de sellado de la misma. La patente estadounidense n.º 4.259.540 y la patente estadounidense n.º 5.285.513 divulgan materiales adecuados para su uso como material impermeable al agua (sellante).

Haciendo referencia al ajuste eléctrico entre el sensor 32 y la unidad 16 de electrónica, los contactos 28 (a través de los cuales se extiende el sensor) están configurados para conectarse eléctricamente con contactos de enganche mutuo en la unidad 16 de electrónica. Se contemplan una variedad de configuraciones; sin embargo, los contactos de enganche mutuo se conectan operativamente tras la conexión desprendible de la unidad 16 de electrónica con la unidad 14 de montaje, y se sellan sustancialmente frente a la humedad externa mediante el elemento 36 de sellado. Incluso con el elemento de sellado, pueden existir algunas circunstancias en las que puede penetrar humedad en la zona que rodea el sensor 32 y/o los contactos, por ejemplo, exposición a un entorno húmedo o mojado (por ejemplo, provocado por sudor, ducha u otras causas ambientales). Se ha observado que la exposición del sensor a la humedad puede ser una causa de deriva de señal de línea base del sensor a lo largo del tiempo. Por ejemplo, en un sensor de glucosa, la línea base es la componente de una señal de sensor de glucosa que no está relacionada con la glucosa (la cantidad de señal si no hay glucosa presente), que de manera ideal es constante a lo largo del tiempo. Sin embargo, pueden existir algunas circunstancias en las que la línea base puede fluctuar a lo largo del tiempo, también denominado deriva, lo que puede estar provocado, por ejemplo, por cambios en el metabolismo de un huésped, migración celular que rodea al sensor, especies interferentes, humedad ambiental en el entorno y similares.

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

En algunas realizaciones alternativas, se proporciona un material de sellado, que sella la aguja y/o el sensor frente a la contaminación del entorno externo durante y después de la inserción de sensor. Por ejemplo, un problema encontrado en dispositivos transcutáneos convencionales es la infección del sitio de salida de la herida. Por ejemplo, las bacterias o los contaminantes pueden migrar desde un lugar *ex vivo*, por ejemplo, cualquier porción *ex vivo* del dispositivo o el entorno *ex vivo*, a través del sitio de salida de la aguja/sensor, y al interior del tejido subcutáneo, provocando contaminación e infección. Las bacterias y/o los contaminantes pueden originarse a partir de la

manipulación del dispositivo, zonas de piel expuestas y/o fuga a partir de la unidad de montaje sobre (externa a) el huésped. En muchos dispositivos transcutáneos convencionales, existe algún trayecto de migración para bacterias y contaminantes al sitio de salida, que puede llegar a contaminarse durante la inserción de sensor o posterior manipulación o uso del dispositivo. Además, en algunas realizaciones de un sensor de analito transcutáneo, el dispositivo de ayuda a la inserción (por ejemplo, aguja) es una parte solidaria de la unidad de montaje; concretamente, el dispositivo almacena el dispositivo de inserción después de la inserción del sensor, que se aísla del sitio de salida (concretamente, punto de entrada del sensor) después de la inserción.

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

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

Durante el uso, un huésped o cuidador posiciona la unidad de montaje en la ubicación apropiada sobre o cerca de la piel del huésped y prepara para la inserción de sensor. Durante la inserción, la aguja ayuda en la inserción de sensor, después de lo cual se retrae la aguja al interior de la unidad de montaje dejando el sensor en el tejido subcutáneo. En esta realización, el orificio 126 de salida incluye una capa de material de sellado, tal como una membrana de silicona, que encierra el orificio de salida en una configuración que protege el sitio de salida frente a la contaminación que puede migrar desde la unidad de montaje o el espacio externo al sitio de salida. Por tanto, cuando el sensor 32 y/o la aguja 72 se extienden, por ejemplo, a través de una abertura o una punción en el material de sellado, para proporcionar comunicación entre la unidad de montaje y el espacio subcutáneo, se forma un sello entre los mismos. Los materiales de sellado elastoméricos pueden ser ventajosos en algunas realizaciones porque la elasticidad proporciona un sello adaptable entre la aguja/sensor y la unidad de montaje y/o porque la elasticidad proporciona cualidades de absorción de impactos que permiten el movimiento relativo entre el dispositivo y las diversas capas del tejido del huésped, por ejemplo.

En algunas realizaciones alternativas, el material de sellado incluye un agente bioactivo incorporado en el mismo. Los agentes bioactivos adecuados incluyen los que se sabe que disuaden o previenen bacterias e infección, por ejemplo, agentes antiinflamatorios, antimicrobianos, antibióticos o similares. Se cree que la difusión o presencia de un agente bioactivo puede ayudar en la prevención o eliminación de bacterias adyacentes al sitio de salida.

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

La figura 13 es una vista en perspectiva en despiece ordenado de una realización a modo de ejemplo de un sensor 1310A de glucosa continuo. En esta realización, preferiblemente el sensor se implanta totalmente en el tejido subcutáneo de un huésped, tal como se describe en la solicitud de patente en tramitación junto con la presente n.º 10/885.476 presentada el 6 de julio de 2004 y titulada "SYSTEMS AND METHODS FOR MANUFACTURE OF AN ANALYTE-MEASURING DEVICE INCLUDING A MEMBRANE SYSTEM"; la publicación estadounidense n.º US-2005-0245799-A1; la publicación estadounidense n.º US-2005-0192557-A1; la publicación estadounidense n.º US-2004-0199059-A1; la publicación estadounidense n.º US-2005-0027463-A1; y la patente estadounidense número 6.001.067. En esta realización a modo de ejemplo, un cuerpo 1320 y una región 1321 de detección alojan los electrodos 1322 y la electrónica de sensor (véase la figura 14). Los tres electrodos 1322 están operativamente conectados a la electrónica de sensor (véase la figura 14) y están cubiertos por una membrana 1323 de detección y una membrana 1324 de superficie de contacto biológica, que están unidas mediante una abrazadera 1325.

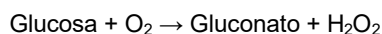
En una realización, los tres electrodos 1322 incluyen un electrodo de trabajo de platino, un contraelectrodo de platino y un electrodo de referencia de plata/cloruro de plata. Los extremos superiores de los electrodos están en contacto con una fase de electrolito (no mostrada), que es una fase fluida de flujo libre dispuesta entre la membrana 1323 de detección y los electrodos 1322. La membrana 1323 de detección incluye una enzima, por ejemplo, glucosa oxidasa, y recubre la fase de electrolito. La membrana 1324 de superficie de contacto biológica recubre la membrana 1323 de detección y sirve, al menos en parte, para proteger el sensor 1310A frente a fuerzas externas que pueden dar como resultado agrietamiento por tensión ambiental de la membrana 1323 de detección. La publicación estadounidense n.º US-2005-0112169-A1 describe una membrana de superficie de contacto biológica que puede usarse junto con las realizaciones preferidas.

En una realización, la membrana 1324 de superficie de contacto biológica incluye generalmente un dominio de alteración celular lo más distal de las superficies electroquímicamente reactivas y un dominio impermeable a células menos distal de las superficies electroquímicamente reactivas que el dominio de alteración celular. El dominio de alteración celular está diseñado preferiblemente para soportar el crecimiento penetrante de tejido, alterar fuerzas de contracción normalmente encontradas en una respuesta a cuerpos extraños, motivar la vascularidad dentro de la membrana y alterar la formación de una capa de células de barrera. El dominio impermeable a células es preferiblemente resistente a la unión celular, impermeable a las células y está compuesto por un material bioestable.

En una realización, la membrana 1323 de detección proporciona generalmente una o más de las siguientes funciones: 1) protección de la superficie de electrodo expuesta frente al entorno biológico, 2) resistencia (limitación) a la difusión del analito, 3) un catalizador para permitir una reacción enzimática, 4) limitación o bloqueo de especies interferentes y 5) hidrofilia en las superficies electroquímicamente reactivas de la superficie de contacto de sensor, tal como se describe en la publicación estadounidense n.º US-2005-0245799-A1. Por consiguiente, la membrana 1323 de detección incluye preferiblemente una pluralidad de dominios o capas, por ejemplo, un dominio de electrolito, un dominio de interferencia, un dominio enzimático (por ejemplo, glucosa oxidasa), un dominio de resistencia y puede incluir adicionalmente un dominio de oxígeno (no mostrado) y/o un dominio bioprotector (no mostrado), tal como se describe con más detalle en el presente documento y en la publicación estadounidense n.º US-2005-0245799-A1. Sin embargo, se entiende que una membrana de detección modificada para otros dispositivos, por ejemplo, incluyendo menos dominios o dominios adicionales, está dentro del alcance de las realizaciones preferidas.

En algunas realizaciones, los dominios de las membranas de superficie de contacto biológica y de detección están formados a partir de materiales tales como silicona, politetrafluoroetileno, polietileno-co-tetrafluoroetileno, poliolefina, poliéster, policarbonato, politetrafluoroetileno bioestable, homopolímeros, copolímeros, terpolímeros de poliuretanos, polipropileno (PP), poli(cloruro de vinilo) (PVC), poli(fluoruro de vinilideno) (PVDF), poli(tereftalato de butileno) (PBT), poli(metacrilato de metilo) (PMMA), poliéter éter cetona (PEEK), poliuretanos, polímeros celulósicos, polisulfonas y copolímeros de bloque de los mismos incluyendo, por ejemplo, copolímeros de dibloque, de tribloque, alternantes, al azar y de injerto. La publicación estadounidense n.º US-2005-0245799-A1 describe configuraciones de membrana de superficie de contacto biológica y de detección y materiales que pueden aplicarse a las realizaciones preferidas.

En la realización ilustrada, el contraelectrodo se proporciona para equilibrar la corriente generada por la especie que está midiéndose en el electrodo de trabajo. En el caso de un sensor de glucosa basado en glucosa oxidasa, la especie que está midiéndose en el electrodo de trabajo es H_2O_2 . La glucosa oxidasa cataliza la conversión de oxígeno y glucosa en peróxido de hidrógeno y gluconato según la siguiente reacción:



El cambio en H_2O_2 puede monitorizarse para determinar la concentración de glucosa porque, por cada molécula de glucosa metabolizada, hay un cambio proporcional en el producto H_2O_2 . La oxidación de H_2O_2 por el electrodo de trabajo se equilibra mediante una reducción de oxígeno ambiental, el H_2O_2 generado por la enzima u otra especie reducible en el contraelectrodo. El H_2O_2 producido a partir de la reacción de glucosa oxidasa reacciona adicionalmente en la superficie de electrodo de trabajo y produce dos protones (2H^+), dos electrones (2e^-) y una molécula de oxígeno (O_2).

En una realización, se emplea un potencióstato para monitorizar la reacción electroquímica en la celda electroquímica. El potencióstato aplica un potencial constante a los electrodos de trabajo y de referencia para determinar un valor de corriente. La corriente que se produce en el electrodo de trabajo (y fluye a través del conjunto de circuitos hasta el contraelectrodo) es sustancialmente proporcional a la cantidad de H_2O_2 que difunde hasta el electrodo de trabajo. Por consiguiente, puede producirse una señal sin procesar que es representativa de la concentración de glucosa en el cuerpo del usuario y, por tanto, puede usarse para estimar un valor de glucosa significativo, tal como se describe en el presente documento.

Electrónica de sensor

La siguiente descripción de electrónica de sensor asociada con la unidad de electrónica es aplicable a una variedad de sensores de analito continuos, tales como sensores no invasivos, mínimamente invasivos y/o invasivos (por

ejemplo, transcutáneos y totalmente implantables). Por ejemplo, la electrónica y el procesamiento de datos de sensor así como la electrónica y el procesamiento de datos de receptor descritos a continuación pueden incorporarse en el sensor de glucosa totalmente implantable divulgado en la publicación estadounidense n.º US-2005-0245799-A1 y la solicitud de patente estadounidense n.º 10/885.476 presentada el 6 de julio de 2004 y titulada "SYSTEMS AND METHODS FOR MANUFACTURE OF AN ANALYTE-MEASURING DEVICE INCLUDING A MEMBRANE SYSTEM".

La figura 14 es un diagrama de bloques que ilustra la electrónica 132 asociada con el sistema 10 de sensor en una realización. En esta realización, se muestra un potencióstato 134, que está operativamente conectado a un sistema de electrodos (tal como se describió anteriormente) y proporciona una tensión a los electrodos, lo cual impulsa al sensor a permitir la medición de una señal de corriente indicativa de la concentración de analito en el huésped (también denominado porción analógica). En algunas realizaciones, el potencióstato incluye un resistor (no mostrado) que traduce la corriente en tensión. En algunas realizaciones alternativas, se proporciona un convertidor de corriente a frecuencia que está configurado para integrar de manera continua la corriente medida, por ejemplo, usando un dispositivo de recuento de carga.

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

Un módulo 138 de procesador incluye la unidad de control central que controla el procesamiento de la electrónica 132 de sensor. En algunas realizaciones, el módulo de procesador incluye un microprocesador, sin embargo, puede usarse un sistema informático distinto de un microprocesador para procesar datos tal como se describe en el presente documento, por ejemplo puede usarse un ASIC para parte o la totalidad del procesamiento central del sensor. El procesador proporciona normalmente almacenamiento semipermanente de datos, por ejemplo, almacenamiento de datos tales como identificador (ID) de sensor y programación para procesar flujos de datos (por ejemplo, programación para suavizado de datos y/o sustitución de artefactos de señal tal como se describe en la publicación estadounidense n.º US-2005-0043598-A1). El procesador puede usarse adicionalmente para la memoria caché del sistema, por ejemplo para almacenar temporalmente datos de sensor recientes. En algunas realizaciones, el módulo de procesador comprende componentes de almacenamiento de memoria tales como ROM, RAM, RAM dinámica, RAM estática, RAM no estática, EEPROM, ROM regrabables, memoria flash o similares.

En algunas realizaciones, el módulo de procesador comprende un filtro digital, por ejemplo, un filtro de respuesta a impulso infinita (IIR) o respuesta a impulso finita (FIR), configurado para suavizar el flujo de datos sin procesar a partir del convertidor A/D. Generalmente, los filtros digitales están programados para filtrar datos muestreados a un intervalo de tiempo predeterminado (también denominado tasa de muestras). En algunas realizaciones, en las que el potencióstato está configurado para medir el analito a intervalos de tiempo diferenciados, estos intervalos de tiempo determinan la tasa de muestras del filtro digital. En algunas realizaciones alternativas, en las que el potencióstato está configurado para medir de manera continua el analito, por ejemplo, usando un convertidor de corriente a frecuencia tal como se describió anteriormente, el módulo de procesador puede estar programado para pedir un valor digital a partir del convertidor A/D a un intervalo de tiempo predeterminado, también denominado tiempo de adquisición. En estas realizaciones alternativas, se calcula ventajosamente el promedio de los valores obtenidos por el procesador a lo largo del tiempo de adquisición debido a la continuidad de la medición de corriente. Por consiguiente, el tiempo de adquisición determina la tasa de muestras del filtro digital. En realizaciones preferidas, el módulo de procesador está configurado con un tiempo de adquisición programable, concretamente, el intervalo de tiempo predeterminado para pedir el valor digital a partir del convertidor A/D puede programarse por un usuario dentro del conjunto de circuitos digital del módulo de procesador. Se prefiere un tiempo de adquisición de desde aproximadamente 2 segundos hasta aproximadamente 512 segundos; sin embargo, puede programarse cualquier tiempo de adquisición en el módulo de procesador. Un tiempo de adquisición programable resulta ventajoso en la optimización de la filtración de ruido, retardo de tiempo y potencia de procesamiento/batería.

Preferiblemente, el módulo de procesador está configurado para construir el paquete de datos para su transmisión a una fuente exterior, por ejemplo, una transmisión por RF a un receptor tal como se describe con más detalle a continuación. Generalmente, el paquete de datos comprende una pluralidad de bits que pueden incluir un preámbulo, un identificador único que identifica la unidad de electrónica, el receptor o ambos (por ejemplo, código de ID de sensor), datos (por ejemplo, datos sin procesar, datos filtrados y/o un valor integrado) y/o detección o corrección de errores. Preferiblemente, el paquete de datos (transmisión) tiene una longitud de desde aproximadamente 8 bits hasta aproximadamente 128 bits, preferiblemente de aproximadamente 48 bits; sin embargo, en determinadas realizaciones, pueden ser deseables paquetes más grandes o más pequeños. El módulo de procesador puede estar configurado para transmitir cualquier combinación de datos sin procesar y/o filtrados. En una realización a modo de ejemplo, el paquete de transmisión contiene un preámbulo fijo, un ID único de la unidad de electrónica, un único valor de datos de sensor promedio de cinco minutos (por ejemplo, integrado) y un código de redundancia cíclica (CRC).

En algunas realizaciones, el módulo de procesador comprende además una porción de transmisor que determina el intervalo de transmisión de los datos de sensor a un receptor o similares. En algunas realizaciones, la porción de transmisor, que determina el intervalo de transmisión, está configurada para ser programable. En una realización de este tipo, puede elegirse un coeficiente (por ejemplo, un número de desde aproximadamente 1 hasta

aproximadamente 100 o más), en el que el coeficiente se multiplica por el tiempo de adquisición (o tasa de muestreo), tal como se describió anteriormente, para definir el intervalo de transmisión del paquete de datos. Por tanto, en algunas realizaciones, el intervalo de transmisión puede programarse desde aproximadamente 2 segundos hasta aproximadamente 850 minutos, más preferiblemente desde aproximadamente 30 segundos hasta aproximadamente 5 minutos; sin embargo, cualquier intervalo de transmisión puede ser programable o programarse en el módulo de procesador. Sin embargo, también pueden emplearse una variedad de sistemas y métodos alternativos para proporcionar un intervalo de transmisión programable. Proporcionando un intervalo de transmisión programable, puede personalizarse la transmisión de datos para cumplir una variedad de criterios de diseño (por ejemplo, consumo de batería reducido, puntualidad de notificación de valores de sensor, etc.).

Los sensores de glucosa convencionales miden la corriente en el intervalo de nanoamperios. En contraposición a los sensores de glucosa convencionales, las realizaciones preferidas están configuradas para medir el flujo de corriente en el intervalo de picoamperios y, en algunas realizaciones, femtoamperios. Concretamente, para cada unidad (mg/dl) de glucosa medida, se mide al menos un picoamperio de corriente. Preferiblemente, la porción analógica del convertidor 136 A/D está configurada para medir de manera continua la corriente que fluye en el electrodo de trabajo y para convertir la medición de corriente en valores digitales representativos de la corriente. En una realización, el flujo de corriente se mide mediante un dispositivo de recuento de carga (por ejemplo, un condensador). Preferiblemente, un dispositivo de recuento de carga proporciona un valor (por ejemplo, valor digital) representativo del flujo de corriente integrado a lo largo del tiempo (por ejemplo, valor integrado). En algunas realizaciones, el valor se integra a lo largo de unos pocos segundos, unos pocos minutos o más tiempo. En una realización a modo de ejemplo, el valor se integra a lo largo de 5 minutos; sin embargo, pueden elegirse otros periodos de integración. Por tanto, se proporciona una señal, mediante la cual una alta sensibilidad maximiza la señal recibida por una cantidad mínima de peróxido de hidrógeno medido (por ejemplo, requisitos de glucosa mínimos sin sacrificar precisión incluso en intervalos de baja cantidad de glucosa), reduciendo la sensibilidad frente a limitaciones de oxígeno *in vivo* (por ejemplo, en sensores de glucosa dependientes de oxígeno).

En algunas realizaciones, la unidad de electrónica está programada con un ID específico, que está programado (automáticamente o por el usuario) en un receptor para establecer un enlace de comunicación inalámbrico seguro entre la unidad de electrónica y el receptor. Preferiblemente, el paquete de transmisión se somete a codificación de Manchester; sin embargo, también pueden emplearse una variedad de técnicas de codificación conocidas.

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

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

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

En el módulo de telemetría de RF de las realizaciones preferidas, el hardware y el software están diseñados para bajos requisitos de potencia para aumentar la longevidad del dispositivo (por ejemplo, para permitir una vida útil de desde aproximadamente 3 hasta aproximadamente 24 meses o más) con una transmitancia de RF máxima desde el entorno *in vivo* hasta el entorno *ex vivo* para sensores totalmente implantables (por ejemplo, una distancia de desde aproximadamente uno hasta diez metros o más). Preferiblemente, se emplea una señal portadora de alta frecuencia de desde aproximadamente 402 MHz hasta aproximadamente 433 MHz con el fin de mantener requisitos de potencia inferiores. En algunas realizaciones, el módulo de RF emplea un enlace de comunicación por RF unidireccional para proporcionar un esquema de transmisión y recepción de datos de ultrabaja potencia simplificado. La transmisión por RF puede someterse a modulación por OOK o FSK, preferiblemente con una potencia de transmisión radiada (EIRP) fijada a un único nivel de potencia de normalmente menos de aproximadamente 100 microvatios, preferiblemente menos de aproximadamente 75 microvatios, más preferiblemente menos de aproximadamente 50 microvatios y lo más preferiblemente menos de aproximadamente 25 microvatios.

Adicionalmente, en dispositivos totalmente implantables, la frecuencia portadora está adaptada para niveles de atenuación fisiológicos, lo cual se logra ajustando el módulo de RF en un entorno *in vivo* simulado para garantizar la funcionalidad por RF después de la implantación; por consiguiente, el sensor de glucosa preferido puede mantener la función de sensor durante 3 meses, 6 meses, 12 meses o 24 meses o más.

Cuando se implanta por primera vez un sensor en el tejido de un huésped, se inicializan el sensor y el receptor. Esto se denomina módulo de arranque e implica opcionalmente restablecer los datos de sensor y calibrar el sensor 32. En realizaciones seleccionadas, acoplar la unidad 16 de electrónica a la unidad de montaje activa un modo de arranque. En otras realizaciones, el modo de arranque se activa por el receptor, lo cual se describe con más detalle con referencia a la figura 21 a continuación.

Preferiblemente, la unidad 16 de electrónica indica al receptor (figuras 15 y 17) que tiene que inicializarse (o reinicializarse) la calibración. La unidad 16 de electrónica transmite una serie de bits dentro de un paquete de datos transmitido en el que puede incluirse un código de sensor en la transmisión periódica del dispositivo. El código de estado se usa para comunicar el estado de sensor al dispositivo de recepción. El código de estado puede insertarse en cualquier ubicación en el paquete de datos transmitido, con o sin otra información de sensor. En una realización, el código de estado está diseñado para ser único o casi único para un sensor individual, lo cual puede lograrse usando un valor que aumenta, disminuye o cambia de alguna manera después de que el transmisor detecte que se ha retirado y/o unido un sensor al transmisor. En una realización alternativa, el código de estado puede estar configurado para seguir una progresión específica, tal como una interpretación BCD de un código de Gray.

En algunas realizaciones, la electrónica 132 de sensor está configurada para detectar una disminución de corriente hasta cero en el electrodo 44 de trabajo asociada con la retirada de un sensor 32 a partir del huésped (o la unidad 16 de electrónica a partir de la unidad 14 de montaje), lo cual puede estar configurado para activar un aumento del código de estado. Si el valor aumentado alcanza un máximo, puede estar diseñado para pasar de 0. En algunas realizaciones, la electrónica de sensor está configurada para detectar un ciclo de cambio de tensión asociado con la retirada y/o inserción del sensor, lo cual puede detectarse en el contraelectrodo (por ejemplo, de un sensor de tres electrodos), que puede estar configurado para activar un aumento del código de estado.

En algunas realizaciones, la electrónica 132 de sensor puede estar configurada para enviar un valor especial (por ejemplo, 0) que indica que la unidad de electrónica no está unida cuando se detecta la retirada del sensor (o unidad de electrónica). Este valor especial puede usarse para activar una variedad de ventos, por ejemplo, para detener la visualización de valores de analito. Pueden usarse rutinas de aumento o disminución para omitir este valor especial.

Etiqueta de información

En determinadas realizaciones, puede resultar útil proporcionar información legible en o sobre el sistema de sensor (por ejemplo, la unidad de montaje y/o el envase de sensor) para identificar características sobre el sensor. Aunque la siguiente descripción se refiere principalmente a proporcionar información de sensor sobre la unidad de montaje o el envase, otras partes del sistema de sensor pueden alojar la etiqueta de información, por ejemplo, la etiqueta puede incorporarse dentro de la unidad de electrónica. Adicionalmente, cuando se implementa en un sensor totalmente implantable (véase, por ejemplo, la publicación estadounidense n.º US-2005-0245799-A1), la etiqueta de información puede incorporarse en cualquier porción del dispositivo implantable (por ejemplo, la electrónica o sobre un chip dentro del cuerpo del dispositivo implantable).

En general, la etiqueta de información incluye información sobre la fabricación de sensor, calibración, identificación, caducidad, duración de sensor prevista (por ejemplo, periodo de tiempo de inserción), datos archivados (por ejemplo, 1 hora más reciente de datos de analito), información de clave/código de licencia y similares. En una realización, la etiqueta de información se proporciona sobre una porción de un solo uso del dispositivo (por ejemplo, la unidad de montaje) y la información de sensor se refiere al dispositivo de un solo uso, por ejemplo, información tal como código de licencia, duración de sensor e información de caducidad, que puede ser útil para un dispositivo reutilizable asociado (por ejemplo, receptor). Preferiblemente, la etiqueta de información puede leerse mediante un dispositivo o por una persona de una manera que permite una fácil transferencia de datos (por ejemplo, del código de licencia o la duración de sensor prevista) con interacción mínima del usuario. Preferiblemente, la etiqueta de información tiene un componente electrónico que incluye una memoria para almacenar la información de sensor; sin embargo, también pueden emplearse etiquetas de información visuales (por ejemplo, códigos de barras). En algunas realizaciones, la etiqueta de información comprende un chip legible, en la que el chip transmite información usando una o más de las siguientes tecnologías: radiofrecuencia, infrarrojos, óptica, acústica, inducción magnética y similares.

En una realización, la etiqueta de información incluye un chip de identificación de serie (por ejemplo, un producto de memoria de serie tal como fabricado por Maxim Integrated Products, Inc. de Sunnyvale, CA), también denominado interfaz de un alambre. En esta realización, se proporciona un puerto en el sistema de sensor (por ejemplo, el receptor) que recibe el chip de identificación de serie y lee la información en el mismo. En la práctica, un usuario inserta el chip de identificación de serie en el sistema de sensor (por ejemplo, un puerto en el receptor), lo cual permite la transmisión de la información de sensor en el mismo. En algunas realizaciones, la etiqueta de información se proporciona en o sobre el envase de sistema de sensor.

En una realización alternativa, la etiqueta de información incluye un chip de identificación por radiofrecuencia (RFID). RFID es una tecnología de recopilación de datos inalámbrica que usa etiquetas electrónicas para almacenar datos. Las etiquetas (o chips) de RFID se leen cuando están dentro de la proximidad de una señal de radio transmitida. Dado que las etiquetas de RFID pueden contener cantidades sustanciales de datos, la etiqueta de RFID puede usarse para rastrear elementos individuales. Hay dos tipos de etiquetas de RFID: pasivas y activas. Las etiquetas “pasivas” no tienen ninguna fuente de potencia, sino que usan las ondas electromagnéticas a partir de un lector (por ejemplo, el receptor) alejado hasta aproximadamente 15 pies para transmitir de vuelta su contenido. Las etiquetas “activas” usan una batería para transmitir hasta aproximadamente 1.500 pies.

En algunas realizaciones, una etiqueta de información está incorporada en o sobre el alojamiento sobre la piel (por ejemplo, unidad de montaje y/o transmisor). Preferiblemente, el receptor está configurado para interrogar a la etiqueta de información para obtener información particular; sin embargo, también puede usarse una etiqueta de información con comunicación bidireccional. En una realización, la etiqueta de información incluye un número de serie u otra información de identificación para el sensor. En otra realización, la etiqueta de información está configurada para inicializar el sensor/receptor. En otra realización, la etiqueta de información incluye un código de calibración que se usa por el receptor durante la calibración del sensor. En otra realización, la etiqueta de información incluye información de caducidad. En aún otra realización, la etiqueta de información incluye una clave o un código de licencia. En realizaciones alternativas, la etiqueta de información identifica de manera única el sensor 32 y permite que el transmisor ajuste el código de ID de sensor en consecuencia y/o transmita el identificador único al receptor 158. La etiqueta de información puede estar configurada para incluir diversas combinaciones de la información anteriormente mencionada o información adicional útil para el funcionamiento del sensor.

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

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

En algunas situaciones, puede ser deseable esperar una cantidad de tiempo después de la inserción del sensor para permitir que el sensor se equilibre *in vivo*, también denominado “adaptación”. Por consiguiente, la electrónica de sensor puede estar configurada para ayudar a reducir el tiempo de adaptación del sensor aplicando diferentes ajustes de tensión (por ejemplo, empezando con un ajuste de tensión superior y después reduciendo el ajuste de tensión) para acelerar el procedimiento de equilibrado.

En algunas situaciones, el sensor puede no desplegarse, conectarse o funcionar de otro modo apropiadamente tal como se pretende. Por consiguiente, la electrónica de sensor puede estar configurada de tal manera que, si la corriente obtenida a partir del electrodo de trabajo o la posterior conversión de la corriente en cuentas digitales, por ejemplo, está fuera de un umbral aceptable, entonces se marca el sensor con un indicador de error o similar. El indicador de error puede transmitirse al receptor para indicar al usuario que vuelva a insertar un nuevo sensor o que implemente alguna otra corrección de errores.

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

Dispositivo sobre la piel

La figura 14B es una vista en perspectiva de una realización alternativa, en la que la unidad de electrónica y la unidad de montaje, denominadas a continuación en el presente documento “dispositivo sobre la piel”, están configuradas para comunicar información de sensor directamente al usuario (huésped). La unidad de electrónica puede ser desprendible a partir de la unidad de montaje en determinadas realizaciones. En otras realizaciones, la unidad de electrónica no es desprendible a partir de la unidad de montaje. La figura 14B muestra una realización en la que la unidad 16 de

electrónica y la unidad 14 de montaje forman de manera colectiva el dispositivo sobre la piel. El dispositivo sobre la piel incluye además una interfaz 156 de usuario que, en la realización ilustrada, incluye una pantalla legible que visualiza información de sensor; sin embargo, también pueden emplearse otras configuraciones de interfaz de usuario.

En algunas realizaciones, la interfaz 156 de usuario del dispositivo sobre la piel está configurada para vibrar o emitir un sonido audible con el fin de llamar la atención del huésped, por ejemplo, cuando un nivel de glucosa ha aumentado más allá de un umbral establecido. Aunque en la realización ilustrada la interfaz de usuario del dispositivo sobre la piel está configurada con una pantalla LCD, son posibles otros métodos de comunicación de datos, por ejemplo, información audible generada por ordenador, señales táctiles u otros tipos de interfaz de usuario. El término "interfaz de usuario" tal como se usa en el presente documento es un término amplio y se le debe asignar su significado común y habitual para un experto habitual en la técnica (y no debe limitarse a un significado especial o personalizado) y se refiere, sin limitación, a cualquier método de comunicación al usuario. En realizaciones en las que la interfaz de usuario es una visualización visible, la visualización puede incluir uno o más de: un número que representa el valor de analito, información de tendencia (por ejemplo, fechas que representan una velocidad y/o un sentido del aumento o la disminución de los niveles de analito), una lectura colorimétrica (por ejemplo, verde, rojo o uno o más de otros colores), un gráfico que representa información de analito histórica y/o actual y similares. En algunas realizaciones, el usuario puede seleccionar una variedad de visualizaciones y/o tipos de interfaz.

En una realización alternativa, el dispositivo sobre la piel está configurado para proporcionar una señal, por ejemplo, uno, dos o tres pitidos, pitidos largos o cortos o vibraciones representativas de un determinado estado, por ejemplo, un pitido para indicar un nivel de glucosa dentro del intervalo objetivo, dos pitidos para indicar un nivel de glucosa en el intervalo objetivo que está aumentando o disminuyendo rápidamente y tres pitidos para indicar un nivel de glucosa que está fuera del intervalo objetivo. En algunas realizaciones, la señal es en respuesta a una petición de información por parte del usuario, por ejemplo, pulsando un botón. En una realización de este tipo, se proporciona un botón de "información" (no mostrado), que está configurado para proporcionar estas señales (u otra comunicación) en respuesta a que un usuario active (pulse) el botón.

En estas realizaciones, el dispositivo sobre la piel aloja preferiblemente la electrónica de sensor, que proporciona sistemas y métodos para medir, procesar y visualizar los datos de sensor. La electrónica de sensor incluye generalmente hardware, firmware y/o software que permiten la medición de niveles del analito mediante el sensor y que permiten la comunicación o visualización audible, táctil o visible de los datos de sensor. Por consiguiente, la electrónica de sensor permite preferiblemente el procesamiento y la visualización de datos de sensor, por ejemplo, la electrónica de sensor incluye programación para iniciar de manera retrospectiva y/o prospectiva una calibración, convertir datos de sensor, actualizar la calibración y/o evaluar la calibración para el sensor de analito, por ejemplo, tal como se describe con más detalle en el presente documento con referencia a la electrónica de sensor y/o electrónica de receptor.

La electrónica puede estar fijada a una placa de circuito impreso (PCB) o similar y puede adoptar una variedad de formas. Por ejemplo, la electrónica puede adoptar la forma de un circuito integrado (IC), tal como un circuito integrado específico de aplicación (ASIC), un microcontrolador o un procesador, tal como se describe con más detalle en el presente documento con referencia a la electrónica de sensor y/o electrónica de receptor. En algunas realizaciones, la electrónica de sensor comprende un filtro digital, por ejemplo, un filtro de IIR o FIR, configurado para suavizar el flujo de datos sin procesar a partir del convertidor A/D.

En una realización en la que la electrónica de sensor está unida de manera al menos parcialmente retirable al dispositivo sobre la piel, puede proporcionarse un sistema para permitir la conexión de la electrónica y de ese modo descargar y visualizar los datos de sensor en un dispositivo remoto, por ejemplo, un receptor de sensor, PDA, sistema informático, estación de conexión, bomba de insulina o similares. En una realización de este tipo, el dispositivo sobre la piel proporciona información de sensor numérica; sin embargo, un usuario puede conectar la electrónica de sensor retirable del dispositivo sobre la piel en el dispositivo remoto para ver información adicional (por ejemplo, información de sensor gráfica). Alternativamente, puede usarse el dispositivo sobre la piel en vez del receptor para almacenar y procesar todos los datos necesarios hasta que está disponible un receptor para la transferencia de datos (o habilitando un sistema que no requiere un receptor independiente). El dispositivo sobre la piel se comunica con el receptor mediante acoplamiento inductivo. El dispositivo sobre la piel está configurado para comunicarse con el receptor cuando lo "pide" el receptor. Cuando se sujeta el receptor en estrecha proximidad (por ejemplo, dentro de 3 metros) del dispositivo, puede pedirse la transmisión de datos de sensor (por ejemplo, usando métodos de transmisión de datos tales como por acoplamiento inductivo, ópticos, por infrarrojos o similares).

En algunas realizaciones alternativas, se proporciona una interfaz de usuario con el dispositivo sobre la piel; sin embargo, una interfaz de usuario de este tipo está ubicada en un sitio remoto con respecto al dispositivo sobre la piel (por ejemplo, mediante cableado). En una realización de este tipo, el dispositivo sobre la piel está configurado para llevarse puesto (por ejemplo, adherido) sobre la piel (por ejemplo, bajo la ropa) del huésped y la interfaz de usuario está configurada para ser visible para el usuario (por ejemplo, llevada puesta en la ropa o una trabilla, o sujeta con pinzas a la ropa del huésped). En algunas realizaciones, la interfaz de usuario es un dispositivo de LCD en miniatura y/o está configurada para proporcionar valores numéricos o audibles.

Un dispositivo sobre la piel con comunicación de datos directamente a partir del mismo puede proporcionar una conveniencia mejorada para el paciente (por ejemplo, no hay necesidad de que el paciente lleve un control del receptor y lo mantenga dentro de un alcance predeterminado del sensor en todo momento) y facilidad de uso aumentada (por ejemplo, menos partes que el paciente tiene que entender, programar y/o portar). Adicionalmente, existen circunstancias (por ejemplo, en aeronaves, al nadar, etc.) en las que puede que un paciente no pueda portar un receptor o un tiempo durante el cual puedan no estar permitidas las transmisiones inalámbricas; sin embargo, con un dispositivo de comunicación de usuario sobre la piel, el paciente no carecerá de datos de sensor críticos.

Adicionalmente, el dispositivo sobre la piel tal como se describe en las realizaciones preferidas está lo suficientemente miniaturizado como para permitir la adhesión del dispositivo a una ubicación de inserción discreta (por ejemplo, bajo la ropa del usuario en determinadas realizaciones). Preferiblemente, el dispositivo sobre la piel tiene una longitud de menos de aproximadamente 40 mm y una anchura de menos de aproximadamente 20 mm y un grosor de menos de aproximadamente 10 mm, y más preferiblemente una longitud menor de o igual a aproximadamente 35 mm y una anchura menor de o igual a aproximadamente 18 mm y un grosor de menor de o igual a aproximadamente 9 mm. Las dimensiones asociadas con el subconjunto de unidad de electrónica/unidad de montaje se describen con mayor detalle en otra parte en el presente documento.

Receptor

La figura 15 es una vista en perspectiva de un sistema de sensor, que incluye comunicación inalámbrica entre un sensor y un receptor. Preferiblemente, la unidad 16 de electrónica está conectada de manera inalámbrica a un receptor 158 mediante transmisiones de RF unidireccionales o bidireccionales o similares. Sin embargo, también se contempla una conexión cableada. El receptor 158 proporciona gran parte del procesamiento y la visualización de los datos de sensor y puede llevarse puesto y/o retirarse de manera selectiva a conveniencia del huésped. Por tanto, el sistema 10 de sensor puede llevarse puesto de manera discreta, y el receptor 158, que proporciona gran parte del procesamiento y la visualización de los datos de sensor, puede llevarse puesto y/o retirarse de manera selectiva a conveniencia del huésped. Particularmente, el receptor 158 incluye programación para iniciar de manera retrospectiva y/o prospectiva una calibración, convertir datos de sensor, actualizar la calibración, evaluar datos de referencia y de sensor recibidos y evaluar la calibración para el sensor de analito, tal como se describe con más detalle con referencia a la publicación estadounidense n.º US-2005-0027463-A1.

Las figuras 16A a 16D son vistas esquemáticas de un receptor en la primera, segunda, tercera y cuarta realizaciones, respectivamente. Un receptor 1640 comprende sistemas necesarios para recibir, procesar y visualizar datos de sensor a partir de un sensor de analito, tal como se describe en otra parte en el presente documento. Particularmente, el receptor 1640 puede ser un dispositivo de tamaño de buscapersonas, por ejemplo, y comprender una interfaz de usuario que tiene una pluralidad de botones 1642 y una pantalla 1644 de pantalla de cristal líquido (LCD), y que puede incluir una retroiluminación. En algunas realizaciones, la interfaz de usuario también puede incluir un teclado, un altavoz y un vibrador tal como se describe con referencia a la figura 17A.

En algunas realizaciones, un usuario puede conmutar a través de algunas o la totalidad de las pantallas mostradas en las figuras 16A a 16D usando un botón conmutador en el receptor. En algunas realizaciones, el usuario puede seleccionar de manera interactiva el tipo de salida visualizada en su interfaz de usuario. En algunas realizaciones, la salida de sensor puede tener configuraciones alternativas.

Electrónica de receptor

La figura 17A es un diagrama de bloques que ilustra la configuración del dispositivo médico en una realización, que incluye un sensor de analito continuo, un receptor y un dispositivo externo. En general, el sistema de sensor de analito es cualquier configuración de sensor que proporciona una señal de salida indicativa de una concentración de un analito (por ejemplo, sensores invasivos, mínimamente invasivos y/o no invasivos tal como se describió anteriormente). La señal de salida se envía a un receptor 158 y se recibe por un módulo 174 de entrada, lo cual se describe con más detalle a continuación. La señal de salida es normalmente un flujo de datos sin procesar que se usa para proporcionar un valor útil de la concentración de analito medida a un paciente o un médico, por ejemplo. En algunas realizaciones, el flujo de datos sin procesar puede suavizarse o modificarse de otro modo mediante algoritmo de manera continua o periódica para disminuir los puntos aberrantes que no representan con precisión la concentración de analito, por ejemplo debido a ruido de señal u otros artefactos de señal, tal como se describe en la patente estadounidense n.º 6.931.327.

Haciendo de nuevo referencia a la figura 17A, el receptor 158, que está operativamente unido al sistema 10 de sensor, recibe un flujo de datos a partir del sistema 10 de sensor a través del módulo 174 de entrada. En una realización, el módulo de entrada incluye un cristal de cuarzo operativamente conectado a un transceptor de RF (no mostrado) que funcionan juntos para recibir y sincronizar flujos de datos a partir del sistema 10 de sensor. Sin embargo, el módulo 174 de entrada puede estar configurado de cualquier manera que sea capaz de recibir datos a partir del sensor. Una vez recibido, el módulo 174 de entrada envía el flujo de datos a un procesador 176 que procesa el flujo de datos, tal como se describe con más detalle a continuación.

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

Preferiblemente, el módulo 174 de entrada o el módulo 176 de procesador realiza una comprobación de redundancia cíclica (CRC) para verificar la integridad de datos, con o sin un método de recuperación de los datos si hay un error. En algunas realizaciones, se emplean técnicas de corrección de errores tales como las que usan códigos de Hamming o métodos de codificación/decodificación de Reed-Solomon para corregir errores en el flujo de datos. En una realización alternativa, se emplea una técnica de decodificación iterativa, en la que la decodificación se procesa de manera iterativa (por ejemplo, en un bucle cerrado) para determinar la señal decodificada de la manera más probable. Este tipo de decodificación puede permitir la recuperación de una señal que está tan sólo 0,5 dB por encima del suelo de ruido, lo cual contrasta con técnicas de decodificación no iterativa convencionales (tales como de Reed-Solomon), que requieren aproximadamente 3 dB o aproximadamente el doble de la potencia de señal para recuperar la misma señal (por ejemplo, un turbo-código).

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

La interfaz 160 de usuario comprende un teclado 162, un altavoz 164, un vibrador 166, una retroiluminación 168, una pantalla 170 de pantalla de cristal líquido (LCD) y uno o más botones 172. Los componentes que comprenden la interfaz 160 de usuario incluyen controles para permitir la interacción del usuario con el receptor. El teclado 162 puede permitir, por ejemplo, la entrada de información de usuario sobre sí mismo, tal como hora de la comida, ejercicio, administración de insulina, recomendaciones de terapia personalizadas y valores de analito de referencia. El altavoz 164 puede producir, por ejemplo, señales o alertas audibles para estados tales como estados hiperglucémicos o hipoglucémicos presentes y/o estimados en una persona con diabetes. El vibrador 166 puede proporcionar, por ejemplo, señales o alertas táctiles por motivos tales como se describen anteriormente con referencia al altavoz. La retroiluminación 168 puede proporcionarse, por ejemplo, para ayudar al usuario a leer la pantalla 170 de LCD en condiciones de baja iluminación. La pantalla 170 de LCD puede proporcionarse, por ejemplo, para proporcionar al usuario una salida de datos visual, tal como se describe en la publicación estadounidense n.º US-2005-0203360-A1. Las figuras 17B a 17D ilustran algunas visualizaciones visuales adicionales que pueden proporcionarse en la pantalla 170. En algunas realizaciones, la pantalla de LCD es una pantalla activada de manera táctil, que permite cada selección por parte de un usuario, por ejemplo, a partir de un menú en la pantalla. Los botones 172 pueden proporcionar conmutación, selección de menú, selección de opción, selección de modo y reinicio, por ejemplo. En algunas realizaciones alternativas, puede proporcionarse un micrófono para permitir el control activado por voz.

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

En algunas realizaciones, el receptor y/o un dispositivo conectado al receptor está configurado para emitir de manera audible el/los valor(es) de analito, información de tendencia (valores de analito crecientes o decrecientes) y similares del usuario, denominado a continuación en el presente documento módulo de salida audible. En algunas realizaciones, el módulo de salida audible incluye adicionalmente: límites de glucemia alto y bajo a los que el módulo emitirá de manera audible el valor de analito y/o la información de tendencia del usuario; versiones en inglés y en un idioma distinto de inglés; y elección de voz masculina o femenina. En algunas realizaciones, la salida audible se transmite a un auricular que lleva puesto el paciente para su uso cuando se requiere privacidad o un paciente que tiene cierta deficiencia auditiva. El módulo de salida audible puede resultar particularmente ventajoso en aplicaciones en las que el usuario tiene deficiencia visual y/o auditiva o no puede comprobar visualmente su receptor debido a otras circunstancias (por ejemplo, conducción de un vehículo a motor o uso de maquinaria, participar en una reunión de negocios o eventos sociales, o similares).

Adicionalmente, la salida de datos a partir del módulo 178 de salida puede proporcionar comunicación cableada o inalámbrica, unidireccional o bidireccional, entre el receptor 158 y un dispositivo 180 externo. El dispositivo 180 externo puede ser cualquier dispositivo que se interconecta o comunica con el receptor 158. En algunas realizaciones, el dispositivo 180 externo es un ordenador y el receptor 158 puede descargar datos históricos para el análisis retrospectivo por el paciente o médico, por ejemplo. En algunas realizaciones, el dispositivo 180 externo es un módem

u otra estación de telecomunicaciones y el receptor 158 puede enviar alertas, advertencias, mensajes de emergencia o similares a través de líneas de telecomunicación a otra parte, tal como un médico o familiar. En algunas realizaciones, el dispositivo 180 externo es una pluma de insulina y el receptor 158 puede comunicar recomendaciones de terapia, tales como cantidad y hora de insulina a la pluma de insulina. En algunas realizaciones, el dispositivo 180 externo es una bomba de insulina y el receptor 158 puede comunicar recomendaciones de terapia, tales como cantidad y hora de insulina a la bomba de insulina. El dispositivo 180 externo puede incluir otra tecnología o dispositivos médicos, por ejemplo marcapasos, parches de sensor de analito implantados, otros dispositivos de infusión, dispositivos de telemetría o similares.

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

La figura 17B es una ilustración de una pantalla 170 de LCD que muestra información de glucosa continua y de un único punto en forma de un gráfico 184 de tendencia y un único valor 186 numérico. El gráfico de tendencia muestra límites 182 superior e inferior que representan un intervalo objetivo entre el cual el huésped debe mantener sus valores de glucosa. Preferiblemente, el receptor está configurado de tal manera que estos límites 182 pueden configurarse o personalizarse por un usuario, tal como el huésped o un profesional sanitario. Proporcionando límites 182 visuales, en combinación con valores de analito continuos a lo largo del tiempo (por ejemplo, un gráfico 184 de tendencia), un usuario puede aprender mejor cómo controlar su concentración de analito (por ejemplo, una persona con diabetes puede aprender mejor cómo controlar su concentración de glucosa) en comparación con un único punto solo (único valor 186 numérico). Aunque la figura 17B ilustra un gráfico de tendencia de 1 hora (por ejemplo, representado con un intervalo 188 de tiempo de 1 hora), pueden representarse una variedad de intervalos de tiempo en la pantalla 170, por ejemplo, 3 horas, 9 horas, 1 día y similares.

La figura 17C es una ilustración de una pantalla 170 de LCD que muestra una pantalla de alerta baja que puede visualizarse en respuesta a que la concentración de analito de un huésped disminuye por debajo de un límite inferior (véanse los límites 182). En esta pantalla a modo de ejemplo, la concentración de glucosa de un huésped ha disminuido hasta 55 mg/dl, lo cual está por debajo del límite inferior establecido en la figura 17B, por ejemplo. La flecha 190 representa el sentido de la tendencia de analito, por ejemplo, indicando que la concentración de glucosa sigue bajando. La anotación 192 ("BAJA") es útil para alertar de manera inmediata y clara al huésped de que su concentración de glucosa ha disminuido por debajo de un límite previamente establecido y lo que puede considerarse que es un valor clínicamente seguro, por ejemplo. La figura 17D es una ilustración de una pantalla 170 de LCD que muestra una pantalla de alerta alta que puede visualizarse en respuesta a que la concentración de analito de un huésped aumenta por encima de un límite superior (véanse los límites 182). En esta pantalla a modo de ejemplo, la concentración de glucosa de un huésped ha aumentado hasta 200 mg/dl, lo cual está por encima de un límite establecido por el huésped, activando de ese modo la pantalla de alerta alta. La flecha 190 representa el sentido de la tendencia de analito, por ejemplo, indicando que la concentración de glucosa sigue aumentando. La anotación 192 ("ALTA") es útil para alertar de manera inmediata y clara al huésped de que su concentración de glucosa está por encima de un límite previamente establecido y lo que puede considerarse que es un valor clínicamente seguro, por ejemplo.

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

En algunas realizaciones el receptor 158 puede tener una longitud de desde aproximadamente 8 cm hasta aproximadamente 15 cm, una anchura de desde aproximadamente 3,5 cm hasta aproximadamente 10 cm y/o un grosor de desde aproximadamente 1 cm hasta aproximadamente 3,5 cm. En algunas realizaciones, el receptor 158 puede tener un volumen de desde aproximadamente 120 cm³ hasta aproximadamente 180 cm³ y puede tener un peso

de desde aproximadamente 70 g hasta 130 g. Las dimensiones y el volumen pueden ser superiores o inferiores, dependiendo, por ejemplo, del tipo de dispositivos integrados (por ejemplo, dispositivos de punción en el dedo, bombas, PDA y similares), del tipo de interfaz de usuario empleada y similares.

En algunas realizaciones, el receptor 158 es un dispositivo específico de aplicación. En algunas realizaciones, el receptor 158 puede ser un dispositivo usado para otras funciones, tal como se describen en la patente estadounidense 6.558.320. Por ejemplo, el receptor 158 puede estar integrado en un ordenador personal (PC), un asistente digital personal (PDA), un teléfono celular u otro dispositivo informático fijo o portátil. La integración de la función del receptor 158 en un dispositivo de uso más general puede comprender la adición de software y/o hardware al dispositivo. La comunicación entre la electrónica 16 de sensor y la función del receptor 158 del dispositivo de uso más general puede implementarse con tecnologías cableadas o inalámbricas. Por ejemplo, una PDA puede estar configurada con un puerto de comunicaciones de datos y/o un receptor inalámbrico. Después de que el usuario establezca un enlace de comunicación entre la unidad 16 de electrónica y la PDA, la unidad 16 de electrónica transmite datos a la PDA que después procesa los datos según el software que se ha cargado en la misma para su visualización.

Algoritmos

La figura 18A proporciona un diagrama 200 de flujo que ilustra la calibración inicial y la salida de datos de los datos de sensor en una realización, en el que la calibración es en respuesta a datos de analito de referencia. La calibración inicial, también denominada modo de arranque, se produce en la inicialización de un sensor, por ejemplo, la primera vez que se usa una unidad de electrónica con un sensor particular. En determinadas realizaciones, la calibración de arranque se activa cuando el sistema determina que ya no puede permanecer en modo normal o en suspensión, lo cual se describe con más detalle con referencia a la figura 21.

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

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

En el bloque 204, un módulo de recepción de datos de referencia, también denominado módulo de entrada de referencia, recibe datos de referencia a partir de un monitor de analito de referencia, incluyendo uno o más puntos de datos de referencia. En una realización, los puntos de analito de referencia pueden comprender resultados a partir de una prueba de autocontrol de analito en sangre (por ejemplo, prueba de punción en el dedo). Por ejemplo, el usuario puede administrar una prueba de autocontrol de analito en sangre para obtener un valor (por ejemplo, punto) de analito usando cualquier sensor de analito conocido y después introducir el valor de analito numérico en el sistema informático. Alternativamente, se transfiere una prueba de autocontrol de analito en sangre al sistema informático a través de una conexión cableada o inalámbrica al receptor (por ejemplo, sistema informático) de modo que el usuario simplemente inicia una conexión entre los dos dispositivos, y se pasan o se descargan los datos de analito de referencia entre la prueba de autocontrol de analito en sangre y el receptor.

En aún otra realización, el monitor de autocontrol de analito (por ejemplo, SMBG) es solidario con el receptor de modo que el usuario simplemente proporciona una muestra de sangre al receptor y el receptor ejecuta la prueba de analito para determinar un valor de analito de referencia, tal como se describe con más detalle en el presente documento y con referencia a la publicación estadounidense n.º US-2005-0154271-A1 que describe algunos sistemas y métodos para integrar un monitor de analito de referencia en un receptor para un sensor de analito continuo.

En algunas realizaciones, el receptor integrado comprende un microprocesador que puede estar programado para procesar datos de sensor para realizar la calibración. Tal programación, que se almacena en una memoria legible por ordenador, también puede comprender pruebas de aceptabilidad de datos usando criterios tales como los comentados anteriormente con referencia a la figura 18A. Por ejemplo, el microprocesador puede estar programado para determinar la tasa de cambio de concentración de glucosa basándose en los datos de sensor continuos y realizar la calibración únicamente si la tasa de cambio está por debajo de un umbral predeterminado, tal como 2 mg/dl/min. En algunas realizaciones, el receptor también puede comprender módulos para realizar un procedimiento de calibración tal como se describe en el presente documento. Tales módulos incluyen, pero no se limitan a, un módulo de entrada, un módulo de emparejamiento de datos, un módulo de calibración, un módulo de función de conversión, un módulo de transformación de datos de sensor, un módulo de evaluación de calibración, un módulo clínico, un módulo de estabilidad y una interfaz de usuario, cada uno de los cuales se ha descrito en el presente documento.

El monitor puede ser de cualquier configuración adecuada. Por ejemplo, en una realización, los puntos de analito de referencia pueden comprender resultados a partir de una prueba de autocontrol de analito en sangre (por ejemplo, a partir de una prueba de punción en el dedo), tal como las descritas en las patentes estadounidenses n.ºs 6.045.567; 6.156.051; 6.197.040; 6.284.125; 6.413.410; y 6.733.655. En una realización de este tipo, el usuario puede administrar una prueba de autocontrol de analito en sangre para obtener un valor (por ejemplo, punto) de analito usando cualquier sensor de analito adecuado y después introducir el valor de analito numérico en el sistema informático (por ejemplo, el receptor). En otra realización de este tipo, una prueba de autocontrol de analito en sangre comprende una conexión cableada o inalámbrica al receptor (por ejemplo, sistema informático) de modo que el usuario simplemente inicia una conexión entre los dos dispositivos y los datos de analito de referencia se pasan o se descargan entre la prueba de autocontrol de analito en sangre y el receptor. En aún otra realización de este tipo, la prueba de autocontrol de analito es solidaria con el receptor de modo que el usuario simplemente proporciona una muestra de sangre al receptor y el receptor ejecuta la prueba de analito para determinar un valor de analito de referencia.

El monitor puede ser de otra configuración, por ejemplo, tal como se describe en la patente estadounidense n.º 4.994.167, la patente estadounidense n.º 4.757.022, la patente estadounidense n.º 6.551.494. En realizaciones alternativas, el monitor de glucosa de un único punto de esta realización modular puede estar configurado tal como se describe con referencia a la publicación estadounidense n.º US-2005-0154271-A1. En realizaciones aún alternativas, el monitor (por ejemplo, receptor integrado) puede configurarse usando otras configuraciones de medidor de glucosa, por ejemplo, tal como se describe en la patente estadounidense n.º 6.641.533 a nombre de Causey III, *et al.* Numerosas ventajas asociadas con el receptor integrado, tales como garantizar un sello de tiempo preciso de la prueba de glucosa de un único punto en el receptor y otras ventajas descritas en el presente documento, pueden proporcionarse mediante un receptor de glucosa continuo integrado y monitor de glucosa de un único punto, tal como se describe en el presente documento.

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

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

Pueden establecerse determinados parámetros de aceptabilidad para valores de referencia recibidos a partir del usuario. En algunas realizaciones, el procedimiento de calibración monitoriza el flujo de datos de sensor de analito continuo para determinar un momento preferido para capturar valores de concentración de analito de referencia para la calibración del flujo de datos de sensor continuo. En un ejemplo en el que el sensor de analito es un sensor de glucosa continuo, cuando los datos (por ejemplo, observados a partir del flujo de datos) cambian demasiado rápidamente, el valor de glucosa de referencia puede no ser suficientemente fiable para la calibración debido a cambios de glucosa inestables en el huésped. En cambio, cuando los datos de glucosa de sensor son relativamente estables (por ejemplo, tasa de cambio relativamente baja), puede tomarse un valor de glucosa de referencia para una calibración fiable. Por ejemplo, en una realización, el receptor puede estar configurado para aceptar únicamente valores de analito de referencia de desde aproximadamente 40 mg/dl hasta aproximadamente 400 mg/dl. Como otro ejemplo, el receptor puede estar configurado para aceptar únicamente valores de analito de referencia cuando la tasa de cambio es menor de un máximo predeterminado, tal como 1, 1,5, 2, 2,5, 3 ó 3,5 mg/dl/min. Como aún otro ejemplo, el receptor puede estar configurado para aceptar únicamente valores de analito de referencia cuando la tasa de aceleración (o desaceleración) es menor de un máximo predeterminado, tal como 0,01 mg/dl/min², 0,02 mg/dl/min², 0,03 mg/dl/min², 0,04 mg/dl/min² ó 0,05 mg/dl/min² o más.

En algunas realizaciones, los datos de referencia se examinan previamente según cuestiones ambientales y/o

fisiológicas, tales como hora del día, concentración de oxígeno, efectos posturales y datos ambientales introducidos por el paciente. En un ejemplo de realización, en el que el sensor comprende un sensor de glucosa implantable, se usa un sensor de oxígeno dentro del sensor de glucosa para determinar si está proporcionándose suficiente oxígeno para completar satisfactoriamente las reacciones enzimáticas y electroquímicas necesarias para la detección de glucosa. En otro ejemplo en el que el sensor comprende un sensor de glucosa implantable, puede monitorizarse el contraelectrodo para detectar un “efecto de carril”, es decir, cuando se proporciona oxígeno insuficiente en el contraelectrodo provocando que el contraelectrodo alcance límites de funcionamiento (por ejemplo, de conjunto de circuitos). En algunas realizaciones, el receptor está configurado de tal manera que cuando no se cumplen las condiciones para aceptar valores de analito de referencia, se notifica al usuario. Tal notificación puede incluir una indicación sobre la causa de la inaceptabilidad, tal como baja cantidad de oxígeno o alta tasa de cambio de valor de analito. En algunas realizaciones, la indicación también puede incluir una indicación de acción correctora sugerida, tal como aumentar de manera moderada la actividad muscular para aumentar los niveles de oxígeno o esperar hasta que la tasa de cambio de valor de analito se reduzca hasta un valor aceptable.

En una realización, el procedimiento de calibración puede avisar al usuario a través de la interfaz de usuario que “calibre ahora” cuando se considera que los valores de analito de referencia son aceptables. En algunas realizaciones, el procedimiento de calibración puede avisar al usuario a través de la interfaz de usuario que obtenga un valor de analito de referencia para la calibración a intervalos, por ejemplo cuando las concentraciones de analito se encuentran en valores altos y/o bajos. En algunas realizaciones adicionales, la interfaz de usuario puede avisar al usuario que obtenga un valor de analito de referencia para la calibración basándose al menos en parte en determinados eventos, tales como comidas, ejercicio, fluctuaciones grandes de niveles de analito, lecturas de datos defectuosas o interrumpidas o similares. En algunas realizaciones, los algoritmos pueden proporcionar información útil para determinar cuándo pedir un valor de analito de referencia. Por ejemplo, cuando los valores de analito indican que se aproximan a un riesgo clínico, la interfaz de usuario puede avisar al usuario que obtenga un valor de analito de referencia.

En aún otro ejemplo de realización, se avisa al paciente que introduzca datos en la interfaz de usuario, tales como horas de las comidas y/o cantidad de ejercicio, lo cual puede usarse para determinar la probabilidad de datos de referencia aceptables. Pueden usarse datos de evaluación, tal como se describió en los párrafos anteriores, para evaluar un momento óptimo para la medición de analito de referencia. De manera correspondiente, la interfaz de usuario puede avisar entonces al usuario que proporcione un punto de datos de referencia para la calibración dentro de un periodo de tiempo dado. Por consiguiente, dado que el receptor avisa de manera proactiva al usuario durante los momentos de calibración óptimos, puede reducirse la probabilidad de error debido a limitaciones ambientales y fisiológicas y pueden aumentar la sistematicidad y aceptabilidad de la calibración.

En el bloque 206, un módulo de emparejamiento de datos, también denominado módulo de procesador, empareja datos de referencia (por ejemplo, uno o más puntos de datos de analito de referencia) con datos de sensor sustancialmente correspondientes en el tiempo (por ejemplo, uno o más puntos de datos de sensor) para proporcionar uno o más pares de datos emparejados. Un punto de datos de referencia puede emparejarse con un punto de datos de sensor correspondiente en el tiempo para formar un par de datos emparejados. Alternativamente, puede calcularse el promedio de una pluralidad de puntos de datos de referencia (por ejemplo, promedio ponderado por igual o no por igual, valor medio, mediana o similares) y emparejarse con un punto de datos de sensor correspondiente en el tiempo para formar un par de datos emparejados, un punto de datos de referencia puede emparejarse con una pluralidad de puntos de datos de sensor correspondientes en el tiempo promediados para formar un par de datos emparejados, o una pluralidad de puntos de datos de referencia pueden promediarse y emparejarse con una pluralidad de puntos de datos de sensor correspondientes en el tiempo promediados para formar un par de datos emparejados.

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

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

En determinadas realizaciones, se usan pruebas para evaluar el par de mejor emparejamiento usando un punto de datos de referencia frente a valores de sensor individuales a lo largo de un periodo de tiempo predeterminado (por ejemplo, aproximadamente 30 minutos). En una realización de este tipo, el punto de datos de referencia se empareja con puntos de datos de sensor a intervalos de 5 minutos y se evalúa cada par emparejado. El par emparejado con la mejor correlación puede seleccionarse como par emparejado para el procesamiento de datos. En algunas realizaciones alternativas, el emparejamiento de un punto de datos de referencia con un promedio de una pluralidad de puntos de datos de sensor a lo largo de un periodo de tiempo predeterminado puede usarse para formar un par emparejado.

En determinadas realizaciones, el módulo de emparejamiento de datos sólo forma pares emparejados cuando se satisface una determinada condición de valor de analito. Una condición de este tipo puede incluir cualquiera de las condiciones comentadas anteriormente con referencia a realizaciones que seleccionan previamente o aceptan de manera condicional datos de valor de analito de referencia en el bloque 204.

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

En determinadas realizaciones, los pares de datos sólo se seleccionan cuando se satisface una determinada condición de valor de analito. Una condición de este tipo puede incluir cualquiera de las condiciones anteriormente comentadas con referencia a realizaciones que seleccionan previamente o aceptan de manera condicional datos de valor de analito de referencia en el bloque 204. En determinadas realizaciones, los pares de datos que forman el conjunto de calibración inicial se seleccionan según su sello de tiempo, por ejemplo, esperando un periodo de tiempo de "adaptación" predeterminado después de la implantación, puede aumentarse la estabilidad de los datos de sensor. En determinadas realizaciones, los pares de datos que forman el conjunto de calibración inicial se dispersan a lo largo de un periodo de tiempo predeterminado, por ejemplo, un periodo de dos horas o más. En determinadas realizaciones, los pares de datos que forman el conjunto de calibración inicial se dispersan a lo largo de un intervalo de glucosa predeterminado, por ejemplo, se dispersan a lo largo de un intervalo de al menos 90 mg/dl o más.

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

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

En determinadas realizaciones, el módulo de función de conversión sólo crea una función de conversión cuando se satisface una determinada condición de valor de analito. Una condición de este tipo puede incluir cualquiera de las condiciones comentadas anteriormente con referencia a realizaciones que seleccionan previamente o aceptan de manera condicional datos de valor de analito de referencia en el bloque 204 o con referencia a la selección de pares de datos en el bloque 208.

En algunas realizaciones alternativas, el sensor se calibra con un único punto mediante el uso de un sistema de electrodo doble para simplificar la calibración de sensor. En un sistema de electrodo doble de este tipo, un primer electrodo funciona como sensor de peróxido de hidrógeno que incluye un sistema de membrana que contiene glucosa oxidasa dispuesta sobre el mismo, que funciona tal como se describe en el presente documento. Un segundo electrodo es un sensor de peróxido de hidrógeno que está configurado de manera similar al primer electrodo, pero con un sistema de membrana modificado (con el dominio enzimático retirado, por ejemplo). Este segundo electrodo

proporciona una señal compuesta principalmente por la señal de línea base, b .

En algunos sistemas de electrodo doble, la señal de línea base se resta (de manera electrónica o digital) a partir de la señal de glucosa para obtener una señal de glucosa sustancialmente sin línea base. Por consiguiente, la calibración de la señal de diferencia resultante puede realizarse resolviendo la ecuación $y = mx$ con una única medición emparejada. Puede hacerse que la calibración del sensor implantado en esta realización alternativa sea menos dependiente de los valores/intervalo de las mediciones emparejadas, menos sensible a error en mediciones de glucemia manuales y puede facilitar el uso del sensor como fuente principal de información de glucosa para el usuario. La publicación estadounidense n.º US-2005-0143635-A1 describe sistemas y métodos para restar la línea base a partir de una señal de sensor.

En algunas realizaciones de sistema de electrodo doble alternativas, el sensor de analito está configurado para transmitir señales obtenidas a partir de cada electrodo por separado (por ejemplo, sin resta de la señal de línea base). De esta manera, el receptor puede procesar estas señales para determinar información adicional sobre el sensor y/o la concentración de analito. Por ejemplo, comparando las señales a partir del primer y el segundo electrodos, pueden detectarse y/o medirse cambios en la línea base y/o la sensibilidad y usarse para actualizar la calibración (por ejemplo, sin el uso de un valor de analito de referencia). En un ejemplo de este tipo, monitorizando la primera y la segunda señales correspondientes a lo largo del tiempo, puede medirse una cantidad de señal aportada por la línea base. En otro ejemplo de este tipo, comparando fluctuaciones en las señales de correlación a lo largo del tiempo, pueden detectarse y/o medirse cambios en la sensibilidad.

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

En otra realización alternativa, puede proporcionarse información previa para guiar o validar la línea base (b) y/o la sensibilidad (m) determinadas a partir del análisis de regresión. En esta realización, pueden establecerse límites para la línea de regresión que define la función de conversión de tal manera que los sensores que funcionan se calibran de manera precisa y fácil (con dos puntos) y se evita que se calibren los sensores que no funcionan. Si los límites se trazan de manera demasiado apretada, un sensor que funciona puede no pasar a la calibración. Asimismo, si los límites se trazan de manera demasiado holgada, el esquema puede dar como resultado una calibración imprecisa o puede permitir que sensores que no funcionan pasen a la calibración. Por ejemplo, tras realizar la regresión, se someten a prueba la pendiente y/o línea base resultantes para determinar si se encuentran dentro de un umbral aceptable predeterminado (límites). Estos límites aceptables predeterminados pueden obtenerse a partir de pruebas *in vivo* o *in vitro* (por ejemplo, mediante un análisis retrospectivo de sensibilidades y/o líneas base de sensor recopiladas a partir de un conjunto de sensores/pacientes, suponiendo que el conjunto es representativo de datos futuros).

Si la pendiente y/o línea base se encuentran dentro de los límites aceptables predeterminados, entonces se considera que la regresión es aceptable y el procesamiento continúa a la siguiente etapa (por ejemplo, el bloque 212). Alternativamente, si la pendiente y/o línea base se encuentran fuera de los límites aceptables predeterminados, pueden realizarse etapas o bien para corregir la regresión o bien para la prevención contra fallos de tal manera que un sistema no procesará o visualizará datos errantes. Esto puede ser útil en situaciones en las que la regresión da como resultado valores de pendiente o línea base errantes. Por ejemplo, cuando puntos (pares emparejados) usados para regresión presentan un valor demasiado próximo, la regresión resultante es estadísticamente menos precisa que cuando los valores están más dispersados. Como otro ejemplo, un sensor que no se despliega de manera apropiada o se daña durante el despliegue puede producir una señal de línea base sesgada o errante.

En algunas realizaciones alternativas, el sistema de sensor no requiere una calibración inicial y/o de actualización por parte del huésped; en estas realizaciones alternativas, también denominadas realizaciones de "calibración de punto cero", se permite el uso del sistema de sensor sin requerir una medición de analito de referencia para calibración inicial y/o de actualización. En general, los sistemas y métodos de las realizaciones preferidas proporcionan una fabricación de sensor estable y reproducible, particularmente cuando se usan procedimientos de fabricación estrechamente controlados. Concretamente, puede diseñarse un lote de sensores de las realizaciones preferidas sustancialmente con la misma línea base (b) y/o sensibilidad (m) (+/-10%) cuando se someten a prueba *in vitro*. Adicionalmente, el sensor de las realizaciones preferidas puede estar diseñado para m y b reproducibles *in vivo*. Por tanto, puede

programarse un factor de calibración inicial (función de conversión) en el sensor (electrónica de sensor y/o electrónica de receptor) que permite la conversión de datos de sensor sin procesar en datos de sensor calibrados únicamente usando información obtenida antes de la implantación (concretamente, la calibración inicial no requiere ningún valor de analito de referencia). Adicionalmente, para evitar la necesidad de recalibración (calibración de actualización) durante la vida útil del sensor, el sensor está diseñado para minimizar la deriva de la sensibilidad y/o línea base a lo largo del tiempo *in vivo*. Por consiguiente, las realizaciones preferidas pueden fabricarse para calibración de punto cero.

La figura 18B es un gráfico que ilustra un ejemplo de uso de información previa para pendiente y línea base. El eje de las x representa datos de glucosa de referencia (glucemia) a partir de una fuente de glucosa de referencia en mg/dl; el eje de las y representa datos de sensor a partir de un sensor de glucosa transcutáneo de las realizaciones preferidas en cuentas. Una línea 215 de límite superior es una línea de regresión que representa un límite superior de "aceptabilidad" en este ejemplo; la línea 216 de límite inferior es una línea de regresión que representa un límite inferior de "aceptabilidad" en este ejemplo. Las líneas 215, 216 de límite se obtuvieron a partir de análisis retrospectivo de sensibilidades y líneas base *in vivo* de sensores de glucosa tal como se describe en las realizaciones preferidas.

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

Sin embargo, si la pendiente y/o línea base se hubieran encontrado fuera de los límites aceptables predeterminados, lo cual se habría ilustrado en este gráfico mediante una línea que cruza los límites 215, 216 superior y/o inferior, entonces el sistema está configurado para suponer un valor de línea base y volver a realizar la regresión (o una versión modificada de la regresión) con la línea base supuesta, en el que el valor de línea base supuesto se deriva de pruebas *in vivo* o *in vitro*. Posteriormente, la pendiente y línea base recién derivadas se someten de nuevo a prueba para determinar si se encuentran dentro de los límites aceptables predeterminados. De manera similar, el procesamiento continúa en respuesta a los resultados de la prueba de límites. En general, para un conjunto de pares emparejados (por ejemplo, conjunto de calibración), las líneas de regresión con pendiente (sensibilidad) superior tienen una línea base inferior y las líneas de regresión con pendiente (sensibilidad) inferior tienen una línea base superior. Por consiguiente, la etapa de suponer una línea base y someter a prueba con respecto a límites puede repetirse usando una variedad de líneas base supuestas diferentes basándose en la línea base, la sensibilidad, pruebas *in vitro* y/o pruebas *in vivo*. Por ejemplo, si una prueba de límites no se supera debido a una alta sensibilidad, entonces se supone una línea base superior y vuelve a realizarse la regresión y la prueba de límites. Se prefiere que después de aproximadamente dos iteraciones de suponer una línea base y/o sensibilidad y realizar una regresión modificada, el sistema suponga que se ha producido un error (si las líneas de regresión resultantes se encuentran fuera de los límites) y realice prevención contra fallos. El término "prevención contra fallos" incluye modificar el procesamiento de sistema y/o la visualización de datos en respuesta a un error detectado que evita la notificación de valores de analito imprecisos o clínicamente irrelevantes.

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

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

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

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

En determinadas realizaciones, el módulo de transformación de datos de sensor sólo convierte puntos de datos de sensor en puntos de datos calibrados cuando se satisface una determinada condición de valor de analito. Una condición de este tipo puede incluir cualquiera de las condiciones comentadas anteriormente con referencia a realizaciones que seleccionan previamente o aceptan de manera condicional datos de valor de analito de referencia

en el bloque 204, con referencia a seleccionar pares de datos en el bloque 208 o con referencia a crear una función de conversión en el bloque 210.

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

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

En aún otra realización alternativa, el sensor usa uno o más electrodos adicionales para medir un analito adicional. Tales mediciones pueden proporcionar una medición de línea base o sensibilidad para su uso en la calibración del sensor. Además, pueden usarse mediciones de línea base y/o sensibilidad para activar eventos tales como el filtrado digital de datos o la suspensión de la visualización de datos, todos los cuales se describen con más detalle en la publicación estadounidense n.º US-2005-0143635-A1.

La figura 19A proporciona un diagrama 220 de flujo que ilustra un procedimiento que, por ejemplo, puede usar un módulo de estabilidad en la evaluación de datos de referencia y/o de sensor para determinar la estabilidad y/o para determinar la aceptabilidad estadística, clínica y/o fisiológica. Aunque en el presente documento se divulgan algunas pruebas de aceptabilidad, puede aplicarse cualquier metodología y norma estadística, clínica y fisiológica conocida para evaluar la aceptabilidad de datos de analito de referencia y de sensor.

En algunas realizaciones, se proporciona un módulo de determinación de estabilidad, también denominado módulo de arranque o módulo de procesador, que determina la estabilidad del sensor de analito a lo largo de un periodo de tiempo. Algunos sensores de analito pueden tener un periodo de tiempo de inestabilidad inicial durante el cual el sensor de analito es inestable por motivos ambientales, fisiológicos u otros. Puede producirse inestabilidad de sensor inicial, por ejemplo, cuando se implanta el sensor de analito por vía subcutánea; la estabilización del sensor de analito puede depender de la madurez del crecimiento penetrante de tejido alrededor y dentro del sensor. También puede producirse inestabilidad de sensor inicial cuando el sensor de analito se implementa por vía transdérmica; la estabilización del sensor de analito puede depender de la estabilización de electrodo y/o la presencia de sudor, por ejemplo.

Por consiguiente, en algunas realizaciones, lograr estabilidad de sensor puede incluir esperar un periodo de tiempo predeterminado (por ejemplo, un sensor subcutáneo implantable puede requerir un periodo de tiempo para el crecimiento de tejido y un sensor transcutáneo puede requerir tiempo para equilibrar el sensor con la piel del usuario). En algunas realizaciones, este periodo de espera predeterminado es de desde aproximadamente un minuto hasta aproximadamente seis días, desde aproximadamente 1 día hasta aproximadamente cinco días o desde aproximadamente dos días hasta aproximadamente cuatro días para un sensor transcutáneo, y desde aproximadamente 1 día hasta aproximadamente seis semanas, desde aproximadamente 1 semana hasta aproximadamente cinco semanas o desde aproximadamente dos semanas hasta aproximadamente cuatro semanas para un sensor subcutáneo. En otras realizaciones, para un sensor transcutáneo, el periodo de espera es preferiblemente de desde aproximadamente 30 minutos hasta aproximadamente 24 horas o más preferiblemente desde aproximadamente una hora hasta aproximadamente 12 horas o desde aproximadamente 2 horas hasta aproximadamente 10 horas. En algunas realizaciones, puede usarse la sensibilidad (por ejemplo, intensidad de señal de sensor con respecto a la concentración de analito) para determinar la estabilidad del sensor; por ejemplo, puede evaluarse la amplitud y/o variabilidad de la sensibilidad de sensor para determinar la estabilidad del sensor. En realizaciones alternativas, puede usarse la detección de niveles de pH, oxígeno, hipoclorito, especies interferentes (por ejemplo, ascorbato, urea y/o acetaminofén), correlación entre valores de sensor y de referencia (por ejemplo, valor de R), deriva de línea base y/o desviación y similares para determinar la estabilidad del sensor. En una realización a modo de ejemplo, en la que el sensor es un sensor de glucosa, puede proporcionarse una señal que está asociada con especies interferentes (por ejemplo, ascorbato, urea, acetaminofén y/o similares), que puede usarse para evaluar la estabilidad de sensor. En otra realización a modo de ejemplo, en la que el sensor es un sensor de glucosa, puede monitorizarse el contraelectrodo para detectar la privación de oxígeno, lo cual puede usarse para evaluar la estabilidad o funcionalidad de sensor.

En algunas realizaciones, el sistema (por ejemplo, microprocesador) determina si el sensor de analito es lo suficientemente estable según determinados criterios, tal como se describió anteriormente con referencia a la figura 18A. En una realización en la que el sensor es un sensor de glucosa implantable, el sistema espera un periodo de

tiempo predeterminado para un crecimiento penetrante de tejido suficiente y evalúa la sensibilidad de sensor (por ejemplo, desde aproximadamente un minuto hasta seis semanas). En otra realización, el receptor determina una estabilidad suficiente basándose en la concentración de oxígeno cerca de la cabeza de sensor. En aún otra realización, el sensor determina una estabilidad suficiente basándose en una nueva evaluación de deriva de línea base y/o desviación. En aún otra realización alternativa, el sistema evalúa la estabilidad monitorizando el contenido de frecuencia del flujo de datos de sensor a lo largo de una cantidad de tiempo predeterminada (por ejemplo, 24 horas); en esta realización alternativa, se proporciona una plantilla (o plantillas) que refleja niveles aceptables de fisiología de glucosa y se compara con los datos de sensor reales, en la que un grado predeterminado de acuerdo entre la plantilla y los datos de sensor reales es indicativo de estabilidad de sensor. En el presente documento se describen unos pocos ejemplos de determinaciones de estabilidad suficiente; sin embargo, pueden usarse una variedad de pruebas y parámetros conocidos para determinar la estabilidad de sensor sin alejarse del alcance de las realizaciones preferidas. Si se determina que la estabilidad es insuficiente, pueden tomarse de manera repetida datos de sensor adicionales a intervalos predeterminados hasta que se alcanza un grado de estabilidad suficiente.

En algunas realizaciones, un módulo de evaluación de aceptabilidad clínica, también denominado módulo clínico, evalúa la aceptabilidad clínica de datos de referencia recién recibidos y/o datos de sensor correspondientes en el tiempo. En algunas realizaciones, los criterios de aceptabilidad clínica pueden incluir cualquiera de las condiciones comentadas anteriormente con referencia a la figura 18A en cuanto a selección previa o aceptación condicional de datos de valor de analito de referencia. En algunas realizaciones de evaluación de la aceptabilidad clínica, se evalúa la tasa de cambio de los datos de referencia en comparación con datos anteriormente obtenidos para determinar la aceptabilidad clínica. Es decir, la tasa de cambio y aceleración (o desaceleración) de la concentración de muchos analitos *in vivo* tienen determinados límites fisiológicos dentro del cuerpo. Por consiguiente, puede establecerse un límite para determinar si el nuevo par emparejado está dentro de un intervalo fisiológicamente viable, indicado por una tasa de cambio con respecto a los datos anteriores que están dentro de límites fisiológicos y/o estadísticos conocidos. De manera similar, en algunas realizaciones, puede usarse un algoritmo que predice un valor futuro de un analito para predecir y después comparar un valor real con un valor predicho correspondiente en el tiempo para determinar si el valor real se encuentra dentro de un intervalo clínicamente aceptable basándose en el algoritmo predictivo, por ejemplo.

En una realización a modo de ejemplo, el módulo de evaluación de aceptabilidad clínica empareja los datos de referencia con un valor de sensor convertido sustancialmente correspondiente en el tiempo y representa gráficamente los datos emparejados en una rejilla de errores de Clarke. Una rejilla de errores de Clarke de este tipo se describe con más detalle con referencia a la figura 19B, que es un gráfico de dos pares de datos en una rejilla de errores de Clarke que ilustra la evaluación de la aceptabilidad clínica en una realización a modo de ejemplo. La rejilla de errores de Clarke puede usarse por el módulo de evaluación de aceptabilidad clínica para evaluar la aceptabilidad clínica de la disparidad entre un valor de glucosa de referencia y un valor de glucosa de sensor (por ejemplo, glucosa estimada), si lo hay, en una realización en la que el sensor es un sensor de glucosa. El eje de las x representa datos de glucosa de referencia de glucosa y el eje de las y representa datos de sensor de glucosa estimados. Se representan gráficamente pares de datos emparejados de acuerdo con sus valores de referencia y de sensor, respectivamente. En esta realización, se considera que los pares emparejados que se encuentran dentro de las regiones A y B de la rejilla de errores de Clarke son clínicamente aceptables, mientras que no se considera que los pares emparejados que se encuentran dentro de las regiones C, D y E de la rejilla de errores de Clarke sean clínicamente aceptable. Particularmente, la figura 19B muestra un primer par 1992 emparejado que se encuentra dentro de la región A de la rejilla de errores de Clarke y, por tanto, se considera que es clínicamente aceptable. Se muestra un segundo par 1994 emparejado que se encuentra dentro de la región C de la rejilla de errores de Clarke y, por tanto, no se considera clínicamente aceptable.

Pueden usarse una variedad de otros métodos conocidos de evaluación de la aceptabilidad clínica. En una realización alternativa, se usa la rejilla de consenso para evaluar la aceptabilidad clínica de datos de referencia y de sensor. En otra realización alternativa, puede usarse un cálculo de diferencia absoluta media para evaluar la aceptabilidad clínica de los datos de referencia. En otra realización alternativa, la aceptabilidad clínica puede evaluarse usando cualquier prueba de aceptabilidad clínica relevante, tal como una rejilla conocida (por ejemplo, de errores de Clarke o de consenso), y puede incluir parámetros adicionales tales como hora del día y/o una tendencia creciente o decreciente de la concentración de analito. En otra realización alternativa, puede usarse un cálculo de la tasa de cambio para evaluar la aceptabilidad clínica. En aún otra realización alternativa, en la que los datos de referencia se reciben sustancialmente en tiempo real, puede usarse la función de conversión para predecir un valor de glucosa estimado en un momento correspondiente al sello de tiempo del valor de analito de referencia (por ejemplo, cuando hay un retardo de tiempo de los datos de sensor tal como se describe en otra parte en el presente documento). Por consiguiente, puede establecerse un umbral para la disparidad del valor de glucosa estimado predicho y el valor de analito de referencia, si la hay.

Se sabe que los medidores de analito convencionales (por ejemplo, pruebas de autocontrol de analito en sangre) tienen un error de $\pm 20\%$ en los valores de analito. Se sabe que se producen errores de bulto en lecturas de analito debido a un error por parte del paciente en la autorrealización de la prueba de analito en sangre. Por ejemplo, si el usuario tiene trazas de azúcar en su dedo mientras obtiene una muestra de sangre para una prueba de concentración de glucosa, entonces es probable que el valor de glucosa medido sea mucho mayor que el valor de glucosa real en la

sangre. Adicionalmente, se sabe que las pruebas de autocontrol de analito (por ejemplo, tiras reactivas) están sujetas en ocasiones a defectos de fabricación.

Otra causa de error incluye infrecuencia y retardo de tiempo que pueden producirse si un usuario no realiza el autocontrol de manera regular o si un usuario realiza un autocontrol regular pero no introduce el valor de referencia en el momento apropiado o con el sello de tiempo apropiado. Por tanto, puede resultar ventajoso validar la aceptabilidad de valores de analito de referencia antes de aceptarlos como entradas válidas. Por consiguiente, el receptor evalúa la aceptabilidad clínica de datos de analito de referencia recibidos antes de su aceptación como valor de referencia válido.

En una realización, los datos de analito de referencia (y/o datos de analito de sensor) se evalúan con respecto a datos de sensor sustancialmente correspondientes en el tiempo (y/o datos de analito de referencia sustancialmente correspondientes en el tiempo) para determinar la aceptabilidad clínica de los datos de analito de referencia y/o de analito de sensor. Una determinación de la aceptabilidad clínica considera una desviación entre mediciones de glucosa correspondientes en el tiempo (por ejemplo, datos a partir de un sensor de glucosa y datos a partir de un monitor de glucosa de referencia) y el riesgo (por ejemplo, con respecto a la toma de decisiones de un paciente diabético) asociado con esa desviación basándose en el valor de glucosa indicado por los datos de sensor y/o de referencia. Evaluar la aceptabilidad clínica de datos de analito de referencia y de sensor, y controlar la interfaz de usuario dependiente de los mismos, puede minimizar el riesgo clínico.

En una realización, el receptor evalúa la aceptabilidad clínica cada vez que se obtienen datos de referencia. En otra realización, el receptor evalúa la aceptabilidad clínica después de la calibración inicial y la estabilización del sensor. En algunas realizaciones, el receptor evalúa la aceptabilidad clínica como selección previa inicial de datos de analito de referencia, por ejemplo después de determinar si la medición de glucosa de referencia es de desde aproximadamente 40 hasta aproximadamente 400 mg/dl. En otras realizaciones, pueden usarse otros métodos de selección previa de datos, por ejemplo determinando si un valor de datos de analito de referencia es fisiológicamente viable basándose en valores de datos de analito de referencia anteriores (por ejemplo, por debajo de una tasa de cambio máxima).

En algunas realizaciones, un módulo de evaluación de calibración evalúa el/los nuevo(s) par(es) emparejado(s) para su inclusión selectiva en el conjunto de calibración. En algunas realizaciones, el receptor simplemente añade el par de datos emparejados actualizado en el conjunto de calibración, desplaza el par emparejado más antiguo y/o menos concordante a partir del conjunto de calibración y procede a volver a calcular la función de conversión en consecuencia.

En algunas realizaciones, la evaluación de calibración incluye evaluar únicamente el nuevo par de datos emparejados. En algunas realizaciones, la evaluación de calibración incluye evaluar todos los pares de datos emparejados en el conjunto de calibración existente e incluir el nuevo par de datos emparejados; en tales realizaciones, no sólo se evalúa el nuevo par de datos emparejados para su inclusión (o exclusión), sino que adicionalmente se evalúan individualmente cada uno de los pares de datos en el conjunto de calibración para su inclusión (o exclusión). En algunas realizaciones alternativas, la evaluación de calibración incluye evaluar todas las posibles combinaciones de pares de datos emparejados a partir del conjunto de calibración existente e incluir el nuevo par de datos emparejados para determinar qué combinación cumple mejor los criterios de inclusión. En algunas realizaciones alternativas adicionales, la evaluación de calibración incluye una combinación de al menos dos de los métodos de evaluación anteriormente descritos.

Los criterios de inclusión incluyen al menos un criterio que define un conjunto de pares de datos emparejados que forman un conjunto de calibración sustancialmente óptimo. Tales criterios pueden incluir cualquiera de las condiciones comentadas anteriormente con referencia a la figura 18A referente a métodos de selección previa o aceptación condicional de datos de valor de analito de referencia. Un criterio de inclusión implica el sello de tiempo de los pares de datos emparejados (que constituyen el conjunto de calibración) que abarcan al menos un periodo de tiempo predeterminado (por ejemplo, tres horas). Otro criterio de inclusión implica los sellos de tiempo de los pares de datos emparejados que no tienen más que una antigüedad predeterminada (por ejemplo, una semana de antigüedad). Otro criterio de inclusión implica los pares emparejados del conjunto de calibración que tienen una cantidad distribuida de manera sustancialmente uniforme de datos de sensor sin procesar altos y bajos, valores de analito de sensor estimados y/o valores de analito de referencia. Otro criterio implica todos los datos de sensor sin procesar, valores de analito de sensor estimados y/o valores de analito de referencia que están dentro de un intervalo predeterminado (por ejemplo, de 40 a 400 mg/dl para valores de glucosa). Otro criterio implica una tasa de cambio de la concentración de analito (por ejemplo, a partir de datos de sensor) durante el sello de tiempo del/de los par(es) emparejado(s). Por ejemplo, los datos de sensor y de referencia obtenidos durante el tiempo en el que se somete la concentración de analito a una tasa de cambio lenta son normalmente menos sensibles a imprecisiones provocadas por retardo de tiempo y otros efectos fisiológicos y no fisiológicos. Otro criterio implica la congruencia de datos de sensor y de referencia respectivos en cada par de datos emparejados; se eligen los pares emparejados con la mayor congruencia. Otro criterio implica cambios fisiológicos (por ejemplo, baja cantidad de oxígeno debido a la postura de un usuario que puede afectar a la función de un sensor de analito implantable por vía subcutánea) para determinar una probabilidad de error en el valor de sensor. La evaluación de criterios de conjunto de calibración puede implicar evaluar uno, algunos o la totalidad de los criterios de inclusión anteriormente descritos. Se contempla que realizaciones adicionales pueden

comprender criterios de inclusión adicionales no explícitamente descritos en el presente documento.

En algunas realizaciones, un módulo de evaluación de calidad evalúa la calidad de la calibración. En una realización, la calidad de la calibración se basa en la asociación de los datos de conjunto de calibración usando análisis estadístico. El análisis estadístico puede incluir cualquier función de coste conocida, tal como regresión lineal, mapeo/regresión no lineal, correlación de rangos (por ejemplo, no paramétrica), ajuste de mínimos cuadrados, desviación absoluta media (MAD), diferencia relativa absoluta media y similares. El resultado del análisis estadístico proporciona una medida de la asociación de datos usados en la calibración del sistema. Puede establecerse un umbral de asociación de datos para determinar si se muestra una calidad suficiente en un conjunto de calibración.

En otra realización, la calidad de la calibración se determina evaluando el conjunto de calibración para determinar la aceptabilidad clínica, tal como, por ejemplo, usando una rejilla de errores de Clarke, rejilla de consenso o prueba de aceptabilidad clínica. Como ejemplo, los pares de datos emparejados que forman el conjunto de calibración pueden representarse gráficamente en una rejilla de errores de Clarke, de tal manera que, cuando todos los pares de datos emparejados se encuentran dentro de las regiones A y B de la rejilla de errores de Clarke, entonces se determina que la calibración es clínicamente aceptable.

En aún otra realización alternativa, la calidad de la calibración se determina basándose inicialmente en la asociación de los datos de conjunto de calibración usando análisis estadístico y después evaluando el conjunto de calibración para determinar la aceptabilidad clínica. Si el conjunto de calibración no supera la prueba estadística y/o clínica, el procesamiento de calibración vuelve a calcular la función de conversión con un nuevo conjunto (por ejemplo, optimizado) de pares de datos emparejados. En esta realización, el bucle de procesamiento se repite hasta que el módulo de evaluación de calidad: 1) determina aceptabilidad clínica; 2) determina asociación de datos estadística suficiente; 3) determina tanto aceptabilidad clínica como asociación de datos estadística suficiente; o 4) supera un umbral de iteraciones.

La calibración de sensores de analito puede ser variable a lo largo del tiempo; es decir, la función de conversión adecuada para un punto en el tiempo puede no ser adecuada para otro punto en el tiempo (por ejemplo, horas, días, semanas o meses después). Por ejemplo, en una realización en la que el sensor de analito es implantable por vía subcutánea, la maduración de crecimiento penetrante de tejido a lo largo del tiempo puede provocar variabilidad en la calibración del sensor de analito. Como otro ejemplo, cambios fisiológicos en el usuario (por ejemplo, metabolismo, constituyentes de la sangre interferentes y cambios en el estilo de vida) pueden provocar variabilidad en la calibración del sensor. Por consiguiente, resulta ventajoso un algoritmo de calibración que se actualiza continuamente que incluye volver a formar el conjunto de calibración y, por tanto, volver a calcular la función de conversión, a lo largo del tiempo según un conjunto de criterios de inclusión.

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

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

Tras la calibración inicial, tal como se describe con más detalle con referencia a la figura 18, el módulo 222 de recepción de datos de sensor recibe datos de sensor sustancialmente continuos (por ejemplo, un flujo de datos) a través de un receptor y convierte esos datos en valores de analito estimados. Tal como se usa en el presente documento, el término "sustancialmente continuo" es un término amplio y se usa en su sentido habitual, sin limitación, para hacer referencia a un flujo de datos de mediciones individuales tomadas a intervalos de tiempo (por ejemplo, separadas en el tiempo) que oscilan desde fracciones de un segundo hasta, por ejemplo, 1, 2 ó 5 minutos o más. Dado que los datos de sensor se convierten de manera continua, ocasionalmente pueden recalibrarse en respuesta a cambios en la sensibilidad de sensor (deriva), por ejemplo. La calibración inicial y la recalibración del sensor requieren un valor de analito de referencia. Por consiguiente, el receptor puede recibir datos de analito de referencia en cualquier momento para su procesamiento apropiado.

En el bloque 222, el módulo de recepción de datos de referencia, también denominado módulo de entrada de referencia, recibe datos de analito de referencia a partir de un monitor de analito de referencia. En una realización, los datos de referencia comprenden un valor de analito obtenido a partir de un monitor de referencia. Sin embargo, en algunas realizaciones alternativas, los datos de referencia incluyen un conjunto de valores de analito introducidos por

un usuario en la interfaz y promediados mediante métodos conocidos, tal como se describe en otra parte en el presente documento. En algunas realizaciones alternativas, los datos de referencia comprenden una pluralidad de valores de analito obtenidos a partir de otro sensor de analito continuo.

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

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

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

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

En el bloque 226 de decisión, se evalúan los resultados de la evaluación. Si se determina la aceptabilidad, entonces el procesamiento continúa al bloque 228 para volver a calcular la función de conversión usando el nuevo par de datos emparejados en el conjunto de calibración.

En el bloque 228, el módulo de función de conversión vuelve a crear la función de conversión usando el nuevo par de datos emparejados asociado con los datos de referencia recién recibidos. En una realización, el módulo de función de conversión añade los datos de referencia recién recibidos (por ejemplo, incluyendo los datos de sensor emparejados) al conjunto de calibración y vuelve a calcular la función de conversión en consecuencia. En realizaciones alternativas, el módulo de función de conversión desplaza el par de datos emparejados más antiguo y/o menos concordante a partir del conjunto de calibración y vuelve a calcular la función de conversión en consecuencia.

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

En el bloque 232, un módulo de salida proporciona una salida al usuario a través de la interfaz de usuario. La salida es representativa del valor de analito estimado, que se determina convirtiendo los datos de sensor en un valor de

analito significativo. La salida de usuario puede ser en forma de un valor de analito estimado numérico, una indicación de tendencia direccional de la concentración de analito y/o una representación gráfica de los datos de analito estimados a lo largo de un periodo de tiempo, por ejemplo. También son posibles otras representaciones de los valores de analito estimados, por ejemplo por audio y táctil.

Sin embargo, si en el bloque 226 de decisión se determina que la aceptabilidad es negativa (inaceptable), entonces el procesamiento avanza al bloque 234 para ajustar el conjunto de calibración. En una realización de un ajuste de conjunto de calibración, el módulo de función de conversión retira uno o más pares de datos emparejados más antiguos y vuelve a calcular la función de conversión en consecuencia. En una realización alternativa, el módulo de función de conversión retira el par de datos emparejados menos concordante a partir de conjunto de calibración y vuelve a calcular la función de conversión en consecuencia.

En el bloque 236, el módulo de función de conversión vuelve a crear la función de conversión usando el conjunto de calibración ajustado. Aunque sin desear limitarse a la teoría, se cree que retirar el/los par(es) de datos emparejados menos concordante(s) y/o más antiguo(s) a partir del conjunto de calibración puede reducir o eliminar los efectos de deriva de sensibilidad de sensor a lo largo del tiempo, ajustando la función de conversión para representar mejor la sensibilidad actual del sensor.

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

Sin embargo, si en el bloque 226 de decisión se determina que la aceptabilidad es negativa, entonces el procesamiento vuelve mediante bucle al bloque 234 para ajustar una vez más el conjunto de calibración. Este procedimiento puede continuar hasta que el conjunto de calibración ya no es suficiente para la calibración, por ejemplo, cuando el conjunto de calibración sólo incluye uno o ningún par de datos emparejados con el que crear una función de conversión. En esta situación, el sistema puede volver al modo de calibración inicial o de arranque, lo cual se describe con más detalle con referencia a las figuras 18 y 21, por ejemplo. Alternativamente, el procedimiento puede continuar hasta que se han purgado suficientemente pares de datos emparejados inapropiados y se determina de manera positiva la aceptabilidad.

En realizaciones alternativas, la aceptabilidad se determina mediante una evaluación de calidad, por ejemplo, la calidad calibración puede evaluarse determinando la asociación estadística de datos que forman el conjunto de calibración, lo cual determina la confianza asociada con la función de conversión usada en la calibración y conversión de datos de sensor sin procesar en valores de analito estimados. Véase, por ejemplo, la publicación estadounidense n.º US-2005-0027463-A1.

Alternativamente, cada par de datos emparejados puede evaluarse basándose en aceptabilidad clínica o estadística tal como se describió anteriormente; sin embargo, cuando un par de datos emparejados no pasa los criterios de evaluación, el sistema puede estar configurado para pedir otro par de datos emparejados al usuario. De esta manera, puede usarse una comprobación secundaria para determinar si el error se debe más probablemente al valor de glucosa de referencia o al valor de sensor. Si el segundo valor de glucosa de referencia se correlaciona sustancialmente con el primer valor de glucosa de referencia, puede suponerse que el valor de glucosa de referencia es más preciso y los valores de sensor son errantes. Algunos motivos para la cualidad de errantes de los valores de sensor incluyen un desplazamiento en la línea base de la señal o ruido en la señal debido a baja cantidad de oxígeno, por ejemplo. En tales casos, el sistema puede estar configurado para reiniciar la calibración usando el valor de glucosa de referencia secundario. Sin embargo, si los valores de glucosa de referencia no se correlacionan sustancialmente, puede suponerse que los valores de glucosa de sensor son más precisos y eliminarse los valores de glucosa de referencia a partir del algoritmo.

La figura 20 proporciona un diagrama 250 de flujo que ilustra la evaluación de datos de sensor calibrados para detectar valores aberrantes en una realización. Aunque los datos de sensor son normalmente precisos y fiables, puede resultar ventajoso realizar una comprobación de autodiagnóstico de los datos de sensor calibrados antes de visualizar los datos de analito en la interfaz de usuario.

Un motivo para anomalías en datos de sensor calibrados incluye eventos transitorios, tales como isquemia local en el sitio del implante, lo cual puede provocar temporalmente lecturas erróneas provocadas por oxígeno insuficiente para reaccionar con el analito. Por consiguiente, el diagrama 190 de flujo ilustra una comprobación de autodiagnóstico que puede usarse para captar datos erróneos antes de la visualización para el usuario.

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

En el bloque 254, el módulo de transformación de datos de sensor convierte de manera continua (o intermitente) nuevos datos de sensor en valores de analito estimados, también denominados datos calibrados.

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

Aunque los autodiagnósticos anteriormente descritos se emplean generalmente con datos de sensor calibrados, se contemplan algunas realizaciones alternativas que comprueban la aberrancia de valores de sensor consecutivos antes de la calibración de sensor, por ejemplo, en el flujo de datos sin procesar y/o después de filtrar el flujo de datos sin procesar. En determinadas realizaciones, puede evaluarse una medición de señal-ruido intermitente o continua para determinar la aberrancia de datos de sensor en respuesta a una relación señal-ruido por encima de un umbral establecido. En determinadas realizaciones, pueden analizarse errores residuales de señal (por ejemplo, comparando datos sin procesar y filtrados) de manera intermitente o continua para detectar ruido por encima de un umbral establecido. En determinadas realizaciones, puede usarse reconocimiento de patrones para identificar ruido asociado con condiciones fisiológicas, tales como baja cantidad de oxígeno (véase, por ejemplo, la publicación estadounidense n.º US-2005-0043598-A1) u otras aberrancias de señal conocidas. Por consiguiente, en estas realizaciones, el sistema puede estar configurado, en respuesta a aberrancias en el flujo de datos, para activar la estimación de señal, filtrar de manera adaptiva el flujo de datos según la aberrancia o similares, tal como se describe con más detalle en la publicación estadounidense n.º US-2005-0043598-A1 anteriormente citada.

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

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

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

En el bloque 260, si no se encuentra que los valores sean aberrantes, el módulo de transformación de datos de sensor convierte de manera continua (o intermitente) nuevos datos de sensor recibidos en valores de analito estimados, también denominados datos calibrados.

En el bloque 262, si se encuentra que los valores son aberrantes, el sistema pasa a un modo suspendido, también denominado modo de prevención contra fallos en algunas realizaciones, lo cual se describe con más detalle a continuación con referencia a la figura 21. En general, el modo suspendido suspende la visualización de datos de sensor calibrados y/o la inserción de pares de datos emparejados en el conjunto de calibración. Preferiblemente, el sistema permanece en modo suspendido hasta que no se encuentra que los datos de sensor recibidos sean aberrantes. En determinadas realizaciones, se establece un límite de tiempo o umbral para la suspensión, después del cual puede requerirse interacción de sistema y/o usuario, por ejemplo, pidiendo datos de analito de referencia adicionales, sustitución de la unidad de electrónica y/o reinicio.

En algunas realizaciones alternativas, en respuesta a una determinación positiva de valor(es) aberrante(s), el sistema

puede estar configurado para estimar uno o más valores de glucosa para el periodo de tiempo durante el cual existen valores aberrantes. La estimación de señal se refiere generalmente a filtrado, suavizado de datos, aumento, proyección y/u otros métodos para estimar valores de glucosa basándose en datos históricos, por ejemplo. En una implementación de estimación de señal, se calculan valores fisiológicamente viables basándose en los datos de glucosa más recientes y se sustituyen los valores aberrantes por los valores de glucosa fisiológicamente viables más próximos. Véanse también la publicación estadounidense n.º US-2005-0027463-A1, la publicación estadounidense n.º US-2005-0043598-A1 y la publicación estadounidense n.º US-2005-0203360-A1.

La figura 21 proporciona un diagrama 280 de flujo que ilustra un autodiagnóstico de datos de sensor en una realización. Aunque valores de analito de referencia pueden ser útiles para comprobar y calibrar datos de sensor, las capacidades de autodiagnóstico del sensor proporcionan una prevención contra fallos para visualizar datos de sensor con confianza y permitir una interacción mínima del usuario (por ejemplo, requiriendo valores de analito de referencia únicamente cuando se necesiten).

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

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

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

En determinadas realizaciones, el módulo de autodiagnóstico evalúa una cantidad de tiempo desde la inserción de sensor en el huésped, en el que se establece un umbral para la vida útil del sensor, periodo de tiempo tras el cual se considera que el sensor no es fiable. En determinadas realizaciones, el módulo de autodiagnóstico cuenta el número de veces que se requiere un fallo o reinicio (por ejemplo, cuántas veces se fuerza el sistema al modo suspendido o de arranque), en el que se establece un umbral de recuento para un periodo de tiempo predeterminado, por encima del cual se considera que el sistema no es fiable. En determinadas realizaciones, el módulo de autodiagnóstico compara datos de sensor calibrados recién recibidos con datos de sensor anteriormente calibrados para detectar valores aberrantes, tal como se describe con más detalle con referencia a la figura 5, anteriormente. En determinadas realizaciones, el módulo de autodiagnóstico evalúa la aceptabilidad clínica, tal como se describe con más detalle con referencia a la figura 20, anteriormente. En determinadas realizaciones, puede incorporarse diagnóstico, tal como se describe en la publicación estadounidense n.º US-2005-0161346-A1 y la publicación estadounidense n.º US-2005-0143635-A1, en los sistemas de las realizaciones preferidas para diagnóstico de sistema, por ejemplo, para identificar especies interferentes en la señal de sensor y para identificar derivas en la línea base y sensibilidad de la señal de sensor.

En algunas realizaciones, un módulo de control de interfaz, también denominado módulo de prevención contra fallos, controla la interfaz de usuario basándose en la aceptabilidad clínica de los datos de referencia recibidos. Si no se considera que los datos de referencia sean clínicamente aceptables, entonces un módulo de prevención contra fallos comienza las fases iniciales del modo de prevención contra fallos. En algunas realizaciones, las fases iniciales del modo de prevención contra fallos incluyen alterar la interfaz de usuario de modo que los datos de sensor estimados no se visualizan para el usuario. En algunas realizaciones, las fases iniciales del modo de prevención contra fallos incluyen avisar al usuario que repita la prueba de analito de referencia y proporcione otro valor de analito de referencia. Después se evalúa el valor de analito repetido para determinar la aceptabilidad clínica.

Si se determina que los resultados de la prueba de analito repetido son clínicamente inaceptables, entonces el módulo de prevención contra fallos puede alterar la interfaz de usuario para reflejar el modo de prevención contra fallos completo. En una realización, el modo de prevención contra fallos completo incluye interrumpir la salida de visualización de analito de sensor en la interfaz de usuario. En otras realizaciones, puede visualizarse información codificada por color, información de tendencia, información direccional (por ejemplo, flechas o líneas inclinadas), indicadores y/u otra información de prevención contra fallos, por ejemplo.

Las fases iniciales del modo de prevención contra fallos y el modo de prevención contra fallos completo pueden incluir control de interfaz de usuario, por ejemplo. Adicionalmente, en el presente documento se contempla que pueden proporcionarse una variedad de modos diferentes entre el modo de prevención contra fallos inicial y completo, dependiendo de la calidad relativa de la calibración. Dicho de otro modo, el nivel de confianza de la calidad de calibración puede controlar una pluralidad de pantallas de interfaz de usuario diferentes que proporcionan barras de error, valores con $\pm$ y similares. Pueden implementarse pantallas similares en diversas realizaciones de aceptabilidad clínica.

En el bloque 288 de la figura 21, un módulo de determinación de modo, que puede formar parte del módulo 224 de evaluación de sensor, determina en qué modo está establecido (o permanece) el sensor. En algunas realizaciones, el sistema está programado con tres modos: 1) modo de arranque; 2) modo normal; y 3) modo suspendido. Aunque en el presente documento se describen tres modos, las realizaciones preferidas no se limitan al número o tipos de modos con los que puede programarse el sistema. En algunas realizaciones, el sistema se define como “en cal.” (en calibración) en el modo normal; de lo contrario, el sistema se define como “fuera de cal.” (fuera de calibración) en el modo de arranque y suspendido. Se pretende que los términos tal como se usan en el presente documento describan la funcionalidad y sus definiciones no son limitativas.

Preferiblemente, se proporciona un modo de arranque en el que el modo de arranque se establece cuando el sistema determina que ya no puede permanecer en modo suspendido o normal (por ejemplo, debido a problemas detectados por el módulo de autodiagnóstico, tal como se describió con más detalle anteriormente) y/o cuando se notifica al sistema de que se ha insertado un nuevo sensor. Tras la inicialización del modo de arranque, el sistema garantiza que se purga cualquier par de datos emparejados y/o información de calibración antiguo. En el modo de arranque, el sistema inicializa el conjunto de calibración, tal como se describe con más detalle con referencia a la figura 14, anteriormente. Una vez que se ha inicializado el conjunto de calibración, los datos de sensor están listos para su conversión y el sistema se establece al modo normal.

Preferiblemente, se proporciona un modo normal en el que el modo normal se establece cuando el sistema está convirtiendo de manera precisa y fiable datos de sensor, por ejemplo, en el que se determina de manera positiva la aceptabilidad clínica, se determinan de manera negativa valores aberrantes y/o el módulo de autodiagnóstico confirma la fiabilidad de datos. En el modo normal, el sistema convierte (o calibra) de manera continua (o intermitente) datos de sensor. Adicionalmente, se emparejan valores de analito de referencia recibidos por el sistema con puntos de datos de sensor y se añaden al conjunto de calibración.

En determinadas realizaciones, el conjunto de calibración está limitado a un número predeterminado de pares de datos emparejados, tras lo cual el sistema purga pares de datos emparejados antiguos o menos deseables cuando se añade un nuevo par de datos emparejados al conjunto de calibración. Pueden determinarse pares de datos emparejados menos deseables mediante criterios de inclusión, que incluyen uno o más criterios que definen un conjunto de pares de datos emparejados que forman un conjunto de calibración sustancialmente óptimo.

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

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

Los sistemas de las realizaciones preferidas, que incluyen un sensor de analito transcutáneo, una unidad de montaje, una unidad de electrónica, un aplicador y un receptor para insertar el sensor, y medir, procesar y visualizar datos de sensor, proporcionan conveniencia y precisión mejoradas debido a su estabilidad diseñada dentro del tejido del huésped con traumatismo invasivo mínimo, al tiempo que proporcionan un procesamiento y una visualización de datos discretos y fiables, aumentando de ese modo la comodidad, confianza, seguridad y conveniencia globales del huésped. Concretamente, la configuración geométrica, el dimensionamiento y el material del sensor de las realizaciones preferidas permiten la fabricación y el uso de un dispositivo atraumático para la medición continua de analitos, en contraposición a sensores de glucosa continuos convencionales disponibles para personas con diabetes, por ejemplo. Adicionalmente, los sistemas de sensor de las realizaciones preferidas proporcionan un sistema cómodo y fiable para insertar un sensor y medir un nivel de analito durante hasta 30 días o más sin cirugía. Los sistemas de sensor de las realizaciones preferidas están diseñados para la comodidad del huésped, con estabilidad química y mecánica que proporciona precisión de medición. Además, la unidad de montaje está diseñada con una unidad de electrónica miniaturizada y reutilizable que mantiene un perfil bajo durante el uso. La vida útil del sensor puede prolongarse mediante la incorporación de un agente bioactivo en el sensor que proporciona liberación local de un agente antiinflamatorio, por ejemplo, con el fin de ralentizar la respuesta a cuerpos extraños subcutáneos frente al

sensor.

Tras la vida útil del sensor (por ejemplo, debido a una caducidad predeterminada, posible infección o nivel de inflamación), el huésped puede retirar el sensor transcutáneo y montaje a partir de la piel, y eliminar el sensor y la unidad de montaje (guardando preferiblemente la unidad de electrónica para su reutilización). Puede insertarse otro sistema de sensor transcutáneo con la unidad de electrónica reutilizable y, por tanto, proporcionar salida de sensor continua durante periodos de tiempo prolongados.

Ejemplos

La figura 22A es una representación gráfica que muestra datos de sensor de glucosa transcutáneo y valores de glucemia correspondientes a lo largo del tiempo en un humano. El eje de las x representa el tiempo, el primer eje de las y representa la corriente en picoamperios y el segundo eje de las y representa la glucemia en mg/dl. Tal como se representa en la leyenda, los puntos con rombos pequeños representan la corriente medida a partir del electrodo de trabajo de un sensor de glucosa transcutáneo de una realización preferida; mientras que los puntos más grandes representan valores de glucemia de sangre extraída a partir de una punción en el dedo y analizada usando un medidor de autocontrol de la glucemia (SMBG) *in vitro*.

Se construyó un sensor de glucosa transcutáneo según las realizaciones preferidas y se implantó en un huésped humano en el que permaneció a lo largo de un periodo de tiempo. Concretamente, se construyó el sensor proporcionando un alambre de platino, sometiendo el platino a deposición en fase de vapor con parileno para formar un recubrimiento aislante, enrollando de manera helicoidal un alambre de plata alrededor del alambre de platino aislado (para formar un "par trenzado"), enmascarando secciones de la superficie electroactiva del alambre de plata, depositando en fase de vapor parileno sobre el par trenzado, clorando el electrodo de plata para formar un electrodo de referencia de cloruro de plata y retirando una ventana radial en el alambre de platino aislado para exponer un área de superficie de electrodo de trabajo electroactivo circunferencial en el mismo, este conjunto también se denomina "conjunto de par trenzado recubierto con parileno".

Se formó un dominio de interferencia en el conjunto de par trenzado recubierto con parileno mediante recubrimiento por inmersión en una disolución de dominio de interferencia (al 7 por ciento en peso de un acetato de celulosa con un peso molecular de 50.000 (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) en una disolución de disolventes de acetona/etanol 2:1), seguido por secado a temperatura ambiente durante 3 minutos. Se repitió esta etapa de recubrimiento por inmersión en disolución de dominio de interferencia dos veces más para formar un dominio de interferencia compuesto por 3 capas de acetato de celulosa sobre el conjunto. La longitud de inmersión (profundidad de inserción) se ajustó para garantizar que el acetato de celulosa cubría desde la punta del electrodo de trabajo, sobre la ventana de electrodo de trabajo electroactivo expuesto, para cubrir una porción distal del electrodo de referencia electroactivo expuesto.

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

El gráfico de la figura 22A ilustra aproximadamente 3 días de datos obtenidos por la unidad de electrónica operativamente conectada al sensor implantado en el huésped humano. Se extrajeron muestras de sangre mediante punción en el dedo de manera periódica y se midió la concentración de glucosa mediante un medidor de glucemia (SMBG). Los gráficos muestran los datos de sensor subcutáneo obtenidos mediante el sensor de glucosa transcutáneo siguiendo la concentración de glucosa a medida que aumentó y disminuyó a lo largo del tiempo. Los valores de glucemia correspondientes en el tiempo muestran la correlación de los datos de sensor con los datos de glucemia, indicando un seguimiento apropiado de la concentración de glucosa a lo largo del tiempo.

La señal de datos sin procesar obtenida a partir de la electrónica de sensor tiene una medición de corriente en el intervalo de picoamperios. Concretamente, por cada unidad (mg/dl) de glucosa, se miden aproximadamente de 3,5 pA o menos a 7,5 pA o más de corriente. Generalmente, la sensibilidad de aproximadamente 3,5 a 7,5 pA/mg/dl mostrada por el dispositivo puede atribuirse a una variedad de factores de diseño, incluyendo resistencia del sistema de membrana frente a la glucosa, cantidad de enzima en el sistema de membrana, área de superficie del electrodo de trabajo y diseño de conjunto de circuitos electrónico. Por consiguiente, una corriente en el intervalo de picoamperios permite el funcionamiento de un sensor de analito que: 1) requiere (o usa) menos enzima (por ejemplo, porque el sistema de membrana es altamente resistivo y permite que pase menos glucosa a través para la reacción en el dominio enzimático); 2) requiere menos oxígeno (por ejemplo, porque menos reacción de glucosa en el dominio enzimático requiere menos oxígeno como correactivo) y, por tanto, funciona mejor durante isquemia transitoria del tejido subcutáneo; y 3) mide glucosa con precisión incluso en intervalos hipoglucémicos (por ejemplo, porque el conjunto de circuitos electrónico puede medir cantidades muy pequeñas de glucosa (peróxido de hidrógeno en el electrodo de trabajo)). Ventajosamente, los sensores de analito de las realizaciones preferidas muestran un rendimiento mejorado

con respecto a sensores de analito convencionales al menos en parte porque una corriente en el intervalo de picoamperios permite el funcionamiento en condiciones de menos enzima y menos oxígeno, mejor resolución, uso de potencia inferior y, por tanto, mejor rendimiento en el intervalo hipoglucémico en el que valores de mg/dl inferiores han proporcionado convencionalmente una precisión inferior.

La figura 22B es una representación gráfica que muestra datos de sensor de glucosa transcutáneo y valores de glucemia correspondientes a lo largo del tiempo en un humano. El eje de las x representa el tiempo; el eje de las y representa la concentración de glucosa en mg/dl. Tal como se representa en la leyenda, los puntos con rombos pequeños representan los datos de glucosa calibrados medidos a partir de un sensor de glucosa transcutáneo de una realización preferida; mientras que los puntos más grandes representan valores de glucemia de sangre extraída a partir de una punción en el dedo y analizados usando un medidor de autocontrol de la glucemia (SMBG) *in vitro*. Los datos de glucosa calibrados corresponden a los datos de la figura 22A mostrados en corriente, excepto porque se han calibrado usando algoritmos de las realizaciones preferidas. Por consiguiente, se ha medido una medición subcutánea precisa de la concentración de glucosa y se ha procesado usando los sistemas y métodos de las realizaciones preferidas.

La figura 23A es una representación gráfica que muestra datos de sensor de glucosa transcutáneo y valores de glucemia correspondientes obtenidos a lo largo de aproximadamente siete días en un humano. El eje de las x representa el tiempo; el eje de las y representa la concentración de glucosa en mg/dl. Tal como se representa en la leyenda, los puntos con rombos pequeños representan los datos de glucosa calibrados medidos a partir de un sensor de glucosa transcutáneo de una realización preferida; mientras que los puntos más grandes representan valores de glucemia de sangre extraída a partir de una punción en el dedo y analizados usando un medidor de autocontrol de la glucemia (SMBG) *in vitro*. Los datos de glucosa calibrados corresponden a un sensor que se implantó en un humano durante aproximadamente siete días, que muestra una vida funcional prolongada, en comparación con tres días, por ejemplo.

Diferenciación de sistemas de sensor

Algunas realizaciones proporcionan sistemas de sensor adecuados para su implantación durante 1, 3, 5, 7, 10, 15, 20, 25 ó 30 días o más. Alternativamente, sensores diseñados para duraciones más cortas o más prolongadas pueden tener una o más características de diseño específicas (por ejemplo, sistemas de membrana, agente(s) bioactivo(s), arquitectura, diseño de electrónica, fuente de potencia, software o similares) personalizadas para la vida de sensor prevista. De manera similar, algunas realizaciones proporcionan sistemas de sensor adecuados para una variedad de usos tales como pediátrico, en adultos, geriátrico, personas con diabetes tipo 1, personas con diabetes tipo 2, cuidados intensivos (UCI), uso en hospital, uso en el domicilio, uso duradero, uso diario, ejercicio y similares, en los que los sistemas de sensor incluyen características de diseño particulares (por ejemplo, sistemas de membrana, agente(s) bioactivo(s), arquitectura, diseño de electrónica, fuente de potencia, software o similares) personalizadas para un uso previsto. Por consiguiente, puede resultar ventajoso diferenciar sistemas de sensor que son sustancialmente similares, por ejemplo, sensores en los que la unidad de electrónica de un sistema de sensor puede acoplarse de manera desprendible con diferentes unidades de montaje, o sensores en los que diferentes unidades de electrónica diseñadas para una funcionalidad diferente pueden acoplarse con una unidad de montaje específica.

En algunas realizaciones, el diseño mecánico, eléctrico y/o de software permite la diferenciación (por ejemplo, no intercambiabilidad) de estos diferentes sistemas de sensor. Dicho de otro modo, los sistemas de sensor pueden presentar una "clave" para garantizar una correspondencia apropiada entre una unidad de electrónica y una unidad de montaje (sensor que incluye alojamiento) tal como se describe en el presente documento. Los términos "clave" y "con clave" tal como se usan en el presente documento son términos amplios y se usan en su sentido habitual, incluyendo, sin limitación, para hacer referencia a sistemas y métodos que controlan la conexión operativa o comunicación operativa entre el sensor, su electrónica asociada, el receptor y/o su electrónica asociada. Los términos son lo suficientemente amplios como para incluir "claves" mecánicas, eléctricas y de software. Por ejemplo, una clave diseñada de manera mecánica puede incluir un diseño mecánico que permite una conexión operativa entre dos partes, por ejemplo, un acoplamiento entre la unidad de electrónica y la unidad de montaje en el que los contactos presentan una clave para engancharse mutuamente con contactos de partes complementarias. Como otro ejemplo, puede incorporarse una clave diseñada de manera electrónica en un chip de identificación por radiofrecuencia (chip de RFBD) en la unidad de montaje, en la que la unidad de electrónica está programada para identificar un número de identificación predeterminado (por ejemplo, una clave) a partir del chip de RFID antes de la conexión o comunicación operativa entre el sensor y/o la electrónica de sensor. Alternativamente, el envase del sensor puede incluir un chip de RFID con la clave incorporada en el mismo y estar configurado para proporcionar información de clave a la unidad de electrónica y/o al receptor. Como aún otro ejemplo, una clave de software puede incluir un código o número de serie que identifica un sensor y/o una unidad de electrónica.

Por consiguiente, se proporcionan sistemas y métodos para medir un analito en un huésped, que incluyen: un sensor configurado para su inserción transcutánea en el tejido de un huésped; un alojamiento adaptado para su colocación externa al tejido del huésped y para soportar el sensor; y una unidad de electrónica que puede unirse de manera desprendible a dicho alojamiento, en los que al menos uno del alojamiento y la unidad de electrónica presentan una clave para proporcionar una correspondencia entre el sensor y la unidad de electrónica.

En algunas realizaciones, el alojamiento (incluyendo un sensor) y su(s) unidad(es) de electrónica correspondiente(s) presentan una clave mediante una configuración del uno o más contactos en los mismos. Las figuras 4A a 4C ilustran tres configuraciones de contactos únicas, en las que las configuraciones se diferencian por una distancia entre el primer y el segundo contactos ubicados dentro del alojamiento. En esta realización, una unidad de electrónica con clave apropiada está configurada con contactos que se acoplan con los contactos en un alojamiento de acoplamiento (figuras 4A a 4C), por ejemplo una configuración de contacto estrecha en un alojamiento se acopla únicamente con una configuración de contacto estrecha en una unidad de electrónica. Por consiguiente, en la práctica, sólo una unidad de electrónica que comprende una configuración de contacto que está diseñada para el enganche mutuo con un alojamiento con "clave" similar puede conectarse operativamente al mismo.

En algunas realizaciones, la unidad de electrónica está programada con un ID, denominado a continuación en el presente documento "ID de transmisor", que identifica de manera única un sistema de sensor. En una realización a modo de ejemplo, en la que un primer sistema de sensor está diseñado para un uso de 3 días y un segundo sistema de sensor está diseñado para un uso de 7 días, el ID de transmisor puede estar programado para comenzar con un "3" o un "7" con el fin de diferenciar los sistemas de sensor. En la práctica, un sistema de sensor de 3 días está programado para un uso de 3 días (véase la implementación de caducidad de sensor descrita con más detalle a continuación) y, por tanto, tras una conexión operativa de un sistema de sensor de 3 días, el receptor puede funcionar durante la duración apropiada según el ID de transmisor.

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

Adicional o alternativamente, la unidad de electrónica y/o unidad de montaje pueden estar etiquetadas o codificadas, por ejemplo, de manera alfanumérica, por imágenes o por colores, para diferenciar sistemas de sensor únicos. De esta manera, es menos probable que un usuario confunda diferentes sistemas de sensor.

Implementación de caducidad de sensor (duración de vida útil de sensor)

En algunas realizaciones, los sistemas de sensor se envasan como conjuntos de iniciación, que incluyen al menos un receptor reutilizable (duradero), al menos una unidad de electrónica reutilizable (duradera) y uno o más sensores de un solo uso, que incluyen, cada uno, un aplicador y una unidad de montaje con el sensor. En algunas realizaciones alternativas, la unidad de electrónica está diseñada para un solo uso y opcionalmente puede estar formada de manera solidaria con el sensor y/o la unidad de montaje. Preferiblemente, un único receptor, y en algunas realizaciones una única unidad de electrónica, está configurado para su uso (por ejemplo, reutilizable) con una pluralidad de sensores. Adicionalmente, sensores de un solo uso pueden envasarse de manera individual o como conjuntos (por ejemplo, 5, 10 ó 15 sistemas de sensor por envase (por ejemplo, envases de recambio de sensor)). Preferiblemente, cada sensor está configurado para una duración predeterminada (por ejemplo, 3, 5, 7, 10, 15, 20, 25 ó 30 días o más de funcionamiento). En realizaciones alternativas, la unidad de electrónica puede estar configurada para un solo uso; por ejemplo, la unidad de electrónica puede ser solidaria con el sensor (por ejemplo, unidad de montaje con sensor) descrito con esta realización. Adicionalmente, el aplicador puede acoplarse a la unidad de montaje antes de envasarse o configurarse para acoplarse por el usuario antes de la inserción.

Dado que, en algunas realizaciones, el receptor está destinado a reutilizarse con una pluralidad de sistemas de sensor, sistemas de sensor que están configurados para una duración predeterminada, los sistemas y métodos para implementar el uso recomendado de cada sistema de sensor pueden resultar ventajosos para garantizar que el usuario retira y vuelve a insertar los sistemas de sensor dentro de los periodos de tiempo recomendados. Por consiguiente, se proporcionan sistemas y métodos para limitar el uso de cada sistema de sensor a su duración predeterminada.

En general, los sistemas de sensor transcutáneos pueden estar diseñados para una cantidad de tiempo predeterminada (recomendada) (por ejemplo, de unas pocas horas a 30 días o más). Algunas realizaciones proporcionan sensores adecuados para 1, 3, 5, 7, 10, 15, 20, 25 ó 30 días o más de funcionamiento. Un posible problema que puede producirse en la práctica es el uso continuado del sensor más allá de su vida útil prevista; por ejemplo, un huésped puede no retirar el sensor después de su vida útil prevista y/o el huésped puede desprender y volver a unir la unidad de electrónica en la unidad de montaje (lo cual puede provocar una actualización del sistema de sensor y/o su uso más allá de su vida útil prevista en algunas circunstancias). Por consiguiente, se necesitan sistemas y métodos para garantizar que el sistema de sensor se usa durante su duración apropiada y que se eviten esfuerzos accidentales o intencionados de prolongar o reutilizar de manera inapropiada el sistema de sensor.

Las realizaciones preferidas proporcionan sistemas y métodos para medir un analito en un huésped, incluyendo el sistema: un sensor adaptado para su inserción transcutánea a través de la piel de un huésped; un alojamiento

adaptado para su colocación adyacente a la piel del huésped y para soportar el sensor tras la inserción a través de la piel; y una unidad de electrónica operativamente conectada al alojamiento, en los que el sistema de sensor está configurado para prevenir el uso del sensor (por ejemplo, para hacer que el sensor sea inoperativo o deshabilitar la visualización de datos de sensor) más allá de un periodo de tiempo predeterminado.

En algunas realizaciones, el sistema de sensor está configurado para destruir el sensor cuando se retira la unidad de electrónica y/o después de haber transcurrido un periodo de tiempo predeterminado. En una realización a modo de ejemplo, un bucle de material rodea una porción del sensor y está configurado para retraer el sensor (a partir del huésped) cuando se retira la unidad de electrónica a partir del alojamiento. En otra realización, el sistema de sensor está configurado para cortar, engarzar o destruir de otro modo el sensor cuando se retira la unidad de electrónica a partir del alojamiento.

En algunas realizaciones, el sistema de sensor está programado para determinar si permitir una inicialización de un nuevo sensor. Por ejemplo, el receptor puede estar programado para requerir desconectar el sensor antes del inicio del receptor para un sistema de sensor adicional. En una realización a modo de ejemplo de este tipo, el receptor puede estar programado para buscar un cero a partir de la unidad de electrónica, que indica que se ha desconectado el sensor, antes de permitir iniciar un nuevo sensor. Esto puede ayudar a garantizar que un usuario realmente retira la unidad de electrónica (y/o el sensor) antes de la inicialización de un nuevo sensor. En otra realización de este tipo, puede programarse información de inserción de sensor en la electrónica de sensor, de tal manera que la información de inserción de sensor se transmite al receptor para permitir la inicialización de un nuevo sensor.

En algunas realizaciones, el software de receptor recibe información a partir de la unidad de electrónica (por ejemplo, duración prevista, ID de transmisor, fecha de caducidad, código de serie, fecha de fabricación o similares) y está programado para apagarse automáticamente después de un periodo de tiempo predeterminado (duración prevista) o caducidad de sensor, por ejemplo.

En algunas realizaciones, el receptor está programado para identificar mediante algoritmo una inserción de nuevo sensor buscando un cambio en característica de señal (por ejemplo, un máximo que indica un periodo de adaptación, ausencia de cambio en valores de recuento de sensor durante la primera hora o similares). Si un usuario no ha insertado un nuevo sensor, entonces puede detectarse el uso continuado de un sensor caducado y puede usarse para activar un apagado del sensor y/o el receptor.

En algunas realizaciones, cada sistema de sensor está asociado con un número de serie único o casi único, que está asociado con uno o un conjunto de sistemas de sensor tal como se describió con más detalle anteriormente. En general, el número de serie puede incluir información tal como información de calibración, duración prevista, fecha de fabricación, fecha de caducidad y similares. Por ejemplo, el número de serie puede proporcionar información de vida útil de sensor (duración prevista), que puede usarse para apagar el sensor y/o el receptor (por ejemplo, visualización de datos de sensor y/o uso del sensor) después de la vida útil de sensor prevista.

En algunas realizaciones, uno o un conjunto de sensores se envasan de tal manera que se proporciona un número de serie, que está asociado con el sensor y/o el conjunto de sensores, también denominado clave o código de licencia, para permitir el uso del sistema de sensor. En realizaciones preferidas, el código de licencia incluye uno o más de los siguientes: un número único, un ID de receptor, una duración de sensor y un número de sensores para los que se habilita el código de licencia. El número único incluye preferiblemente un número generado automáticamente que se incrementa cada vez que se emite una licencia. Sin embargo, un experto en la técnica apreciará que pueden usarse una variedad de técnicas de asignación de números únicos; el número único está diseñado para reducir o eliminar el fraude, tal como la reutilización de un código de licencia. El ID de receptor (identificación de receptor) incluye preferiblemente un número único asociado con un receptor individual, lo cual garantiza que el código de licencia se usa con un receptor particular. La duración de sensor incluye preferiblemente un periodo de tiempo predeterminado para el que se recomienda el uso de sensor (por ejemplo, vida útil de sensor tal como 1, 3, 5, 7, 10, 15, 20, 25 ó 30 días o más) después de lo cual se deshabilita el sensor. El número de sistemas de sensor para los que se habilita el código de licencia incluye preferiblemente un número que representa cuántas inserciones de sensor (por ejemplo, número de inicializaciones de sensor o cuántas iteraciones de la duración de sensor) se permiten usando el código de licencia único; en algunas realizaciones, este es el número de sensores proporcionados en un conjunto de sensores envasados.

El código de licencia está diseñado para introducirse, o bien manual o bien automáticamente, en el sistema de sensor (por ejemplo, receptor o dispositivo sobre la piel), después de lo cual el sistema de sensor (por ejemplo, receptor o dispositivo sobre la piel) controla la visualización de datos de sensor. En una realización, se indica a un usuario que obtenga un código de licencia e introduzca manualmente el código en el receptor. En una realización alternativa, un sistema de sensor (por ejemplo, envase, porción de un solo uso del sensor, unidad de montaje y/o unidad de electrónica) incluye un código de licencia incorporado, por ejemplo, dentro del chip de RFID incorporado. En una realización a modo de ejemplo, el chip de RFID está configurado para transmitir la información de código de licencia al receptor (por ejemplo, cuando lo pide el receptor).

Preferiblemente, el código de licencia está configurado para controlar la cantidad de tiempo a lo largo del cual se

obtiene información a partir del sensor. La expresión “información... obtenida a partir del sensor” puede hacer referencia, sin limitación, a cualquier información de sensor obtenida, incluyendo medida, procesada, transmitida y/o visualizada de cualquier manera, incluyendo: medición de la información de analito (por ejemplo, concentración de glucosa) por el sensor, digitalización de la información de sensor (por ejemplo, datos sin procesar o filtrados) por la unidad de electrónica, transmisión de la información de sensor (por ejemplo, datos de sensor) a partir de la unidad de electrónica, recepción de la información de sensor por el receptor, almacenamiento o procesamiento de la información de sensor por el receptor y/o visualización de la información de sensor por el receptor u otro dispositivo. Por consiguiente, cuando se ha cumplido la duración de sensor y/o el número de inserciones de sensor de licencia (o recomendado), el receptor está configurado para deshabilitar la “obtención de información” (por ejemplo, deshabilitar la visualización de los datos de sensor y/o cualquier otro método tal como se describió anteriormente). En algunas realizaciones, el sensor puede continuar recopilando y almacenando datos después de que el sistema de sensor haya deshabilitado la “obtención de información”. Adicional o alternativamente, la duración de sensor recomendada puede implementarse usando cualquiera de las técnicas mecánicas (por ejemplo, destrucción del sensor), eléctricas o de software descritas en otra parte en el presente documento y tal como apreciará un experto en la técnica.

Los sistemas y métodos anteriormente descritos para diferenciar sistemas de sensor e implementar vidas útiles de sensor pueden usarse solos o en combinación y pueden combinarse con cualquiera de las realizaciones preferidas.

Distribución y control del uso de sistemas de sensor que incluyen partes de un solo uso (desechables) y reutilizables (duraderas)

La figura 23B es un diagrama de flujo que ilustra un método para distribuir y controlar el uso de sistemas de sensor que incluyen partes 300 desechables y reutilizables en una realización.

En el bloque 302, un usuario (médico, paciente u otro profesional sanitario) obtiene partes de sistema de sensor reutilizables. Preferiblemente, el sistema de sensor se distribuye con un envase de iniciación que incluye al menos una de cada parte reutilizable. En general, las partes de sensor reutilizables incluyen al menos el receptor, mediante lo cual pueden usarse una pluralidad de sensores de un solo uso con el receptor. En algunas realizaciones, la unidad de electrónica también es reutilizable tal como se muestra y se describe en las realizaciones ilustradas; sin embargo, la electrónica de sensor puede ser solidaria con la unidad de montaje/sensor de un solo uso en algunas realizaciones tal como se describe en otra parte en el presente documento.

En el bloque 304, el usuario obtiene partes de sistema de sensor de un solo uso. En algunas realizaciones, el envase de iniciación descrito anteriormente incluye además uno o más sensores de un solo uso. Adicional o alternativamente, se envasan juntos uno o una pluralidad de sensores de un solo uso.

En el bloque 306, el usuario obtiene una clave, también denominada código de licencia, configurada para permitir el uso predefinido (recomendado) del sistema de sensor tal como se describe con más detalle en otra parte en el presente documento. En algunas realizaciones, la clave se proporciona sobre o en el envase. En algunas realizaciones, la clave se obtiene poniéndose en contacto con el distribuidor de manera electrónica (por ejemplo, a través de Internet o correo electrónico), por teléfono, comunicación por escrito u otro protocolo de comunicaciones. En algunas realizaciones, la clave está incorporada en un chip (por ejemplo, RFID) sobre el dispositivo de un solo uso o envase. Aunque en el presente documento se describen unos pocos métodos para obtener una clave de licencia, son posibles numerosos otros métodos para proporcionar una clave tal como aprecia un experto en la técnica.

En el bloque 308, se introduce la clave en el sistema de sensor, por ejemplo, en el receptor. En algunas realizaciones, la clave se proporciona al usuario en papel o mediante otra comunicación a partir del distribuidor, la clave se introduce manualmente usando botones en el receptor, por ejemplo. En algunas realizaciones alternativas, la clave se transmite a partir de un chip, por ejemplo, un chip de RFID incorporado en el sensor de un solo uso y/o envase asociado con el dispositivo de un solo uso. Son posibles otros métodos para introducir la clave tal como aprecia un experto en la técnica.

En el bloque 310, se inserta el sensor en el usuario, tal como se describe con más detalle en otra parte en el presente documento y/o tal como se conoce en la técnica. Véanse también la patente estadounidense n.º 6.974.437; la patente estadounidense n.º 6.892.085; la patente estadounidense n.º 6.809.507; la patente estadounidense n.º 6.689.056; la patente estadounidense n.º 6.666.821; la patente estadounidense n.º 6.520.326; la patente estadounidense n.º 6.512.939; la patente estadounidense n.º 6.261.280; la patente estadounidense n.º 6.572.542; la patente estadounidense n.º 6.284.478; la patente estadounidense n.º 6.565.509; la patente estadounidense n.º 6.175.752; la patente estadounidense n.º 6.329.161; la patente estadounidense n.º 6.695.860; y la patente estadounidense n.º 6.613.379. En algunas realizaciones, el sensor se inserta en el huésped antes de introducir el código de licencia en el receptor. Generalmente, se prefiere que se requiera que el usuario introduzca el código de licencia en el sistema de sensor antes de obtener información (es decir, datos de sensor) a partir del sensor.

En el bloque 312, el sensor mide y visualiza los valores de analito del huésped durante el periodo de tiempo predeterminado. Tal como se describe con más detalle en otra parte en el presente documento, el sensor está diseñado generalmente para una duración de uso particular, por ejemplo un sensor de 3 días está diseñado para una

duración de 3 días. Algunos sensores pueden estar diseñados para duraciones más largas o más cortas.

En el bloque 314, se deshabilita el sistema de sensor. Preferiblemente, la deshabilitación del sensor incluye al menos interrumpir la visualización de datos de sensor. Al interrumpir la visualización de datos de sensor, se motivará a un huésped a retirar el sensor en el momento apropiado. Sin embargo, también pueden emplearse diseños mecánicos y de software adicionales para deshabilitar el uso del dispositivo, tales como destruir el sensor y apagar toda la electrónica, tal como se describe con más detalle en otra parte en el presente documento. Usando el método de distribuir y controlar el uso sistemas de sensor que incluyen partes desechables y reutilizables descrito en el presente documento, es más probable que los pacientes usen los sistemas de sensor de una manera compatible con el uso médico y/o recomendado.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos sirven para ilustrar determinadas realizaciones y aspectos preferidos y no deben interpretarse como limitativos del alcance de los mismos.

Sensor de glucosa transcutáneo con dominio de interferencia de acetato de celulosa

Se construyó un sensor (transcutáneo) a corto plazo proporcionando un alambre de platino, sometiendo el platino a deposición en fase de vapor con parileno para formar un recubrimiento aislante, enrollando de manera helicoidal un alambre de plata alrededor del alambre de platino aislado (para formar un "par trenzado"), enmascarando secciones de superficie electroactiva del alambre de plata, depositando en fase de vapor parileno sobre el par trenzado, clorando el electrodo de plata para formar un electrodo de referencia de cloruro de plata y retirando una ventana radial en el alambre de platino aislado para exponer un área de superficie de electrodo de trabajo electroactivo circunferencial en el mismo, este conjunto también se denomina "conjunto de par trenzado recubierto con parileno".

Se formó un dominio de interferencia en el conjunto de par trenzado recubierto con parileno mediante recubrimiento por inmersión en una disolución de dominio de interferencia que comprendía el 7 por ciento en peso de acetato de celulosa con un peso molecular de 50.000 (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) en una disolución de disolventes de acetona/etanol 2:1, seguido por secado a temperatura ambiente durante tres minutos. Se repitió esta etapa de recubrimiento por inmersión con disolución de dominio de interferencia tres veces más para formar un dominio de interferencia compuesto por cuatro capas de acetato de celulosa sobre el conjunto. Se ajustó la longitud de inmersión (profundidad de inserción) para garantizar que el acetato de celulosa cubría desde la punta del electrodo de trabajo, sobre la ventana de electrodo de trabajo electroactivo expuesto, para cubrir una porción distal del electrodo de referencia electroactivo expuesto.

Se formó un dominio enzimático sobre el dominio de interferencia mediante recubrimiento por inmersión posterior del conjunto en una disolución de dominio enzimático y secado en un horno de vacío durante 20 minutos a 50°C. Este procedimiento de recubrimiento por inmersión se repitió una vez más para formar un dominio enzimático compuesto por dos capas. Se formó un dominio de resistencia sobre el dominio enzimático mediante recubrimiento por pulverización posterior del conjunto con una disolución de dominio de resistencia y secado en un horno de vacío durante 60 minutos a 50°C. Tanto el dominio enzimático como el dominio de resistencia se formaron tal como se describe con más detalle en la publicación estadounidense n.º US-2006-0020187-A1.

Adicionalmente, se expusieron sensores seleccionados (sensores de prueba) a radiación con haz de electrones a una dosis de 25 kGy, mientras que otros (sensores de control) no se expusieron a radiación con haz de electrones.

Sensor de glucosa transcutáneo con dominio de interferencia de acetato de celulosa/Nafion®

Se construyeron sensores de glucosa transcutáneos con un dominio de interferencia de acetato de celulosa/Nafion® (sensores de CA/Naf) tal como se describe con referencia a los sensores de glucosa transcutáneos con un dominio de interferencia de acetato de celulosa anteriores; sin embargo, tras el recubrimiento por inmersión del conjunto de par trenzado recubierto con parileno en la disolución de acetato de celulosa, se sometió adicionalmente el conjunto recubierto con acetato de celulosa a recubrimiento por inmersión en una disolución de Nafion® al 5 por ciento en peso en alcoholes alifáticos inferiores (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) y se dejó secar a temperatura ambiente durante 10 minutos. Esta etapa de recubrimiento por inmersión con disolución de Nafion® se repitió dos veces para formar tres capas de Nafion® sobre las capas de acetato de celulosa. Posteriormente se recubrieron los dominios enzimático y de resistencia sobre el conjunto recubierto con dominio de interferencia de acetato de celulosa/Nafion® y se expusieron sensores de prueba seleccionados a radiación con haz de electrones, tal como se describió con más detalle anteriormente.

Pruebas *in vitro*

Se llevaron a cabo pruebas *in vitro* para evaluar la capacidad de los sensores anteriormente descritos para resistir a ácido úrico, ácido ascórbico y acetaminofén. Concretamente, se sumergieron cuatro sensores de CA (dos antes y dos después de la exposición a haz de electrones) en glucosa 40, 200 y 400 mg/dl mientras se monitorizaba su señal

eléctrica. Posteriormente, se sumergieron los sensores en una disolución que contenía glucosa 400 mg/dl más uno de ácido úrico 0,5 mM (figura 24A), ácido ascórbico 0,23 mM (figura 24B) o acetaminofén 0,22 mM (figura 24C).

La figura 24A es un gráfico de barras que ilustra la capacidad de los sensores de CA para resistir a ácido úrico antes y después de la exposición a haz de electrones. El eje de las x representa los sensores que participaron en las pruebas *in vitro*. Concretamente, 3CA representa un dominio de interferencia formado sobre sensores compuestos por cuatro capas recubiertas por inmersión de acetato de celulosa tal como se describió anteriormente. La mitad de los sensores de CA se sometieron a prueba antes de la exposición a haz de electrones y la mitad de los sensores se sometieron a prueba después de la exposición a haz de electrones tal como se indica en la leyenda. El eje de las y representa la cantidad en porcentaje de señal debida a interferente (ácido úrico) en comparación con un sensor de control (es decir, sensor(es) sin un dominio de interferencia).

El gráfico de barras muestra que, en un primer conjunto de sensores de CA (E3), el 3% de la señal de control se produjo por el sensor tratado con haz de electrones tras la inmersión en la disolución que contenía ácido úrico (en comparación con el sensor de control); en contraposición, el sensor que no se trató con haz de electrones produjo un aumento de señal del 18% cuando se sumergió en la disolución que contenía ácido úrico. En un segundo conjunto de sensores de CA (E4), el 0,5% de la señal de control se produjo por el sensor tratado con haz de electrones tras la inmersión en la disolución que contenía ácido úrico (en comparación con el sensor de control); en contraposición, el sensor que no se trató con haz de electrones produjo el 3% de la señal de control cuando se sumergió en la disolución que contenía ácido úrico. Por consiguiente, se cree que la exposición a haz de electrones proporciona una capacidad mejorada para bloquear ácido úrico en sensores *in vitro* en comparación con sensores que no se han esterilizado con haz de electrones.

La figura 24B es un gráfico de barras que ilustra la capacidad de los sensores de CA para resistir a ácido ascórbico antes y después de la exposición a haz de electrones. El eje de las x representa los sensores que participaron en las pruebas *in vitro*. Concretamente, 3CA representa un dominio de interferencia formado sobre sensores compuestos por cuatro capas recubiertas por inmersión de acetato de celulosa, tal como se describió anteriormente. La mitad de los sensores se sometieron a prueba antes de la exposición a haz de electrones y la mitad de los sensores se sometieron a prueba después de la exposición a haz de electrones tal como se indica en la leyenda. El eje de las y representa la cantidad de señal debida al interferente (ácido ascórbico) en comparación con un sensor de control (es decir, sensor(es) sin un dominio de interferencia).

El gráfico de barras muestra que, en un primer conjunto de sensores de CA (E3), el 11% de la señal de control se produjo por el sensor tratado con haz de electrones tras la inmersión en la disolución que contenía ácido ascórbico (en comparación con el sensor de control); en contraposición, el sensor que no se trató con haz de electrones produjo el 39% de la señal de control cuando se sumergió en la disolución que contenía ácido ascórbico. En un segundo conjunto de sensores de CA (E4), el 7% de la señal de control se produjo por el sensor tratado con haz de electrones tras la inmersión en la disolución que contenía ácido ascórbico (en comparación con el sensor de control); en contraposición, el sensor que no se trató con haz de electrones produjo el 35% de la señal de control cuando se sumergió en la disolución que contenía ácido ascórbico.

La figura 24C es un gráfico de barras que ilustra la capacidad de los sensores de CA para resistir a acetaminofén antes y después de la exposición a haz de electrones. El eje de las x representa los sensores que participaron en las pruebas *in vitro*. Concretamente, 3CA representa un dominio de interferencia formado sobre sensores compuestos por cuatro capas recubiertas por inmersión de acetato de celulosa, tal como se describió anteriormente. La mitad de los sensores se sometieron a prueba antes de la exposición a haz de electrones y la mitad de los sensores se sometieron a prueba después de la exposición a haz de electrones tal como se indica en la leyenda. El eje de las y representa la cantidad de señal debida al interferente (acetaminofén) en comparación con un sensor de control (es decir, sensor(es) sin un dominio de interferencia).

El gráfico de barras muestra que, en un primer conjunto de sensores de CA (E3), el 6% de la señal de control se produjo por el sensor tratado con haz de electrones tras la inmersión en la disolución que contenía acetaminofén (en comparación con el sensor de control); en contraposición, el sensor que no se trató con haz de electrones produjo el 25% de la señal de control cuando se sumergió en la disolución que contenía acetaminofén. En un segundo conjunto de sensores de CA (E4), el 4% de la señal de control se produjo por el sensor tratado con haz de electrones tras la inmersión en la disolución que contenía acetaminofén (en comparación con el sensor de control); en contraposición, el sensor que no se trató con haz de electrones produjo el 20% de la señal de control cuando se sumergió en la disolución que contenía acetaminofén.

Aunque sin desear limitarse a la teoría, se cree que el tratamiento de un dominio de interferencia que comprende un polímero celulósico, tal como acetato de celulosa, mediante radiación ionizante, tal como radiación con haz de electrones, reticula el dominio y mejora de ese modo la estructura del dominio y su capacidad para bloquear especies interferentes.

Pruebas *in vivo*

La figura 25A es una representación gráfica que muestra los resultados de un experimento en el que se implantó un sensor de glucosa en una rata con diabetes inducida por estreptozocina. Particularmente, el sensor de glucosa se construyó con un dominio de interferencia de acetato de celulosa y se trató con exposición a haz de electrones tal como se describió anteriormente. El eje de las x representa el tiempo; el primer eje de las y representa cuentas a partir de un flujo de datos sin procesar obtenido a partir del sensor de glucosa (sensor con dominio de interferencia de CA); y el segundo eje de las y representa glucemia en mg/dl obtenida a partir de punciones en la cola y medida en un medidor de autocontrol de la glucemia (SMBG) de referencia.

A la rata se le implantó el sensor de CA y se sometió a un estudio de fluctuaciones de glucosa en el día 1 (véase aproximadamente de 1 PM a 2 PM). En el día 2 del estudio, se le inyectó a la rata en el intestino el 75%, el 150% y el 225% de la dosis terapéutica máxima de acetaminofén 0,22 mM (igual a acetaminofén aproximadamente 0,165, 0,33 y 0,495 mM, respectivamente) aproximadamente a las 9 AM, 9:30 AM y 10 AM, respectivamente, tal como se indica mediante las flechas en el gráfico.

El gráfico ilustra los resultados del sensor de glucosa en comparación con un medidor de glucemia de referencia durante los estudios de seguimiento de glucosa y acetaminofén. Durante el estudio de fluctuaciones de glucosa en el día 1, puede observarse que el sensor de glucosa sigue de hecho a la glucosa tal como se muestra mediante el aumento y la posterior disminución del sensor en cuentas y valores de SMBG correspondientes. Además, durante el estudio de seguimiento de acetaminofén, el cambio mínimo relativo en el valor de sensor (con el medidor de glucemia de referencia correspondiente) indica la capacidad del sensor para bloquear la señal debida a acetaminofén de manera similar a la del medidor de glucemia de referencia. Concretamente, si el sensor se hubiera construido sin un dominio de interferencia, se esperaría ver tres aumentos en escalón en la señal del sensor correspondientes a las tres inyecciones en bolo descritas anteriormente. Por tanto, se cree que la incorporación del dominio de interferencia de CA que se ha expuesto a radiación con haz ionizante tal como se describió anteriormente permite que el sensor de glucosa resista sustancialmente a acetaminofén *in vivo*.

La figura 25B es una representación gráfica que muestra los resultados de un experimento en el que se implantó un sensor de glucosa en una rata con diabetes inducida por estreptozocina. Particularmente, el sensor de glucosa se construyó con un dominio de interferencia de acetato de celulosa/Nafion® y se trató con exposición a haz de electrones tal como se describió anteriormente. El eje de las x representa el tiempo; el primer eje de las y representa cuentas a partir de un flujo de datos sin procesar obtenido a partir del sensor de glucosa (sensor con dominio de interferencia de CA/Nafion®); y el segundo eje de las y representa glucemia en mg/dl obtenida a partir de punciones en la cola y medida en un medidor de autocontrol de la glucemia (SMBG) de referencia.

A la rata se le implantó el sensor de CA/Nafion® y se sometió a un estudio de fluctuaciones de glucosa en el día 1 (véase aproximadamente de 3 PM a 4 PM). En el día 2 del estudio, se le inyectó a la rata en el intestino el 75%, el 150% y el 225% de la dosis terapéutica máxima de acetaminofén 0,22 mM (igual a acetaminofén aproximadamente 0,165, 0,33 y 0,495 mM, respectivamente) aproximadamente a las 11 AM, 11:30 AM y 12 PM, respectivamente, tal como se indica mediante las flechas en el gráfico.

El gráfico ilustra los resultados del sensor de glucosa en comparación con un medidor de glucemia de referencia durante los estudios de seguimiento de glucosa y acetaminofén. Durante el estudio de fluctuaciones de glucosa en el día 1, puede observarse que el sensor de glucosa sigue de hecho a la glucosa tal como se muestra mediante el aumento y la posterior disminución del sensor en cuentas y valores de SMBG correspondientes. Además, durante el estudio de seguimiento de acetaminofén, el cambio relativamente mínimo en el valor de sensor (con el medidor de glucemia de referencia correspondiente) indica la capacidad del sensor para bloquear la señal debida a acetaminofén de manera similar a la del medidor de glucemia de referencia. Concretamente, si el sensor se hubiera construido sin un dominio de interferencia, se esperaría ver tres aumentos en escalón en la señal del sensor correspondientes a las tres inyecciones en bolo tal como se muestra en la figura 24C. Por tanto, se cree que la incorporación del dominio de interferencia de CA/Nafion® que se ha expuesto a radiación ionizante tal como se describió anteriormente permite que el sensor de glucosa resista sustancialmente a acetaminofén *in vivo*.

La figura 25C es una representación gráfica que ilustra la falta de capacidad de bloqueo de acetaminofén de un sensor de control de glucosa sin un dominio de interferencia en el estudio de la figura 25B. Particularmente, el sensor de glucosa se construyó sin un dominio de interferencia. El eje de las x representa el tiempo; el primer eje de las y representa cuentas a partir de un flujo de datos sin procesar obtenido a partir del sensor de glucosa (sin un dominio de interferencia); y el segundo eje de las y representa glucemia en mg/dl obtenida a partir de punciones en la cola y medida en un medidor de autocontrol de la glucemia (SMBG) de referencia.

A la rata se le implantó el sensor sin dominio de interferencia y se sometió a un estudio de fluctuaciones de glucosa en el día 1 (véase aproximadamente de 3 PM a 4 PM). En el día 2 del estudio, se le inyectó a la rata en el intestino el 75%, el 150% y el 225% de la dosis terapéutica máxima de acetaminofén 0,22 mM (igual a acetaminofén aproximadamente 0,165, 0,33 y 0,495 mM, respectivamente) aproximadamente a las 11 AM, 11:30 AM y 12 PM, respectivamente, tal como se indica mediante las flechas en el gráfico.

El gráfico ilustra los resultados del sensor de control de glucosa en comparación con un medidor de glucemia de

referencia durante los estudios de seguimiento de glucosa y acetaminofén. Durante el estudio de fluctuaciones de glucosa en el día 1, puede observarse que el sensor de glucosa sigue de hecho a la glucosa tal como se muestra mediante el aumento y la posterior disminución del sensor en cuentas y valores de SMBG correspondientes. Además, durante el estudio de seguimiento de acetaminofén en el día 2, pueden observarse tres aumentos en escalón en la señal del sensor, que corresponden a las tres inyecciones de acetaminofén en bolo descritas anteriormente. Estos tres aumentos de señal indican el efecto de acetaminofén sobre la señal de sensor en comparación con los valores de medidor de glucemia (SMBG) de referencia correspondiente que indican la falta de capacidad del sensor para bloquear la señal debida a acetaminofén en comparación con la del medidor de glucemia de referencia, por ejemplo. Por tanto, se cree que la incorporación del dominio de interferencia de CA y/o CA/Nafion® que se ha expuesto a radiación ionizante tal como se describió anteriormente permite que el sensor de glucosa resista sustancialmente a acetaminofén *in vivo* en comparación con un sensor de glucosa sin el dominio de interferencia de las realizaciones preferidas.

Sensor de glucosa transcutáneo con dominio de interferencia de acetato de celulosa y dominio de electrodo de PVP

Se construyeron sensores de glucosa transcutáneos cada uno con un dominio de interferencia de acetato de celulosa (CA) con y sin un dominio de electrodo de PVP tal como se describió anteriormente con referencia a los sensores de glucosa transcutáneos. Concretamente, se recubrió por inmersión un primer conjunto (de control) de conjuntos de pares trenzados recubiertos con parileno con un dominio de interferencia de CA y posteriores dominios enzimático y de resistencia tal como se describe con más detalle. Adicionalmente, se recubrió por inmersión un segundo conjunto (de prueba) de conjuntos de pares trenzados recubiertos con parileno una vez con una disolución de PVP al 10% en peso (International Specialty Products PVP K-90) en agua DI, antes de la aplicación de un dominio de interferencia de CA y posteriores dominios enzimático y de resistencia.

La figura 26A es un gráfico de barras que representa el tiempo de adaptación de los sensores de prueba frente a los sensores de control. Se construyeron cinco sensores de prueba y cinco sensores de control tal como se describió anteriormente y se insertaron de manera bilateral en una rata (recibiendo cada rata un sensor de prueba y un sensor de control). Tras la inserción, los sensores midieron la glucosa durante un periodo de tiempo al menos más allá del tiempo de adaptación electroquímica de cada sensor. Se analizaron los datos para determinar la adaptación electroquímica de cada sensor. La adaptación electroquímica está bien documentada y la aprecia un experto en la técnica, sin embargo, puede mencionarse que el tiempo al que los datos de glucosa de referencia (por ejemplo, a partir de un medidor de SMBG) se correlacionan sustancialmente con datos de glucosa de sensor es un indicador de la adaptación electroquímica del sensor. El eje de las y representa la cantidad de tiempo requerido para la adaptación electroquímica en minutos. El eje de las x representa las 5 ratas en este experimento mostrando los sensores de prueba y de control para cada rata. A partir del gráfico de barras puede observarse que el tiempo de adaptación de los sensores de prueba (con el dominio de electrodo de PVP) tuvo tiempos de adaptación más rápidos que los sensores de control (sin dominio de electrodo de PVP). Concretamente, los sensores de control tuvieron periodos de tiempo de adaptación en el intervalo de aproximadamente 50 a aproximadamente 130 minutos, mientras que los sensores de prueba tuvieron periodos de tiempo de adaptación en el intervalo de aproximadamente 10 a aproximadamente 40 minutos. Por tanto, un sistema de membrana que comprende un derivado celulósico (por ejemplo, acetato-butilato de celulosa) y un dominio de electrodo que comprende un polímero hidrófilo (por ejemplo, PVP) permite tiempos de adaptación rápidos para un sensor, incluyendo no más de aproximadamente 40 minutos, no más de aproximadamente 30 minutos, preferiblemente no más de aproximadamente 20 minutos y más preferiblemente no más de aproximadamente 10 minutos.

Sensor de glucosa transcutáneo con dominio de interferencia de acetato-butilato de celulosa

Se construyeron sensores de glucosa transcutáneos cada uno con un dominio de interferencia de acetato-butilato de celulosa (CAB) tal como se describió anteriormente con referencia a los sensores de glucosa transcutáneos, concretamente, mediante recubrimiento por inmersión de un conjunto de par trenzado recubierto con parileno con tres recubrimientos de disolución de acetato-butilato de celulosa, CAB, al 17,7% en peso (Eastman Chemical 553-0.4) en acetona:etanol 2:1. Posteriormente se recubrieron dominios enzimático y de resistencia sobre el conjunto recubierto con dominio de interferencia de acetato-butilato de celulosa tal como se describió con más detalle anteriormente. Pruebas posteriores mostraron un bloqueo eficaz de acetaminofén, un interferente conocido, a niveles terapéuticos. Adicionalmente, se expusieron al menos algunos sensores (sensores de prueba) a radiación con haz de electrones a una dosis de 25 kGy, mientras que otros (sensores de control) no se expusieron a radiación con haz de electrones tras la esterilización con haz de electrones a una dosis de 25 kGy, todos los cuales mostraron una capacidad de bloqueo equivalente de acetaminofén.

Sensores de glucosa transcutáneos con dominio de interferencia de acetato-butilato de celulosa y dominio de electrodo de PVP

En algunas circunstancias, un dominio de interferencia de acetato-butilato de celulosa puede alterar o reducir la sensibilidad de algunos conjuntos de sensor basado en glucosa oxidasa. Por consiguiente, en algunas circunstancias, puede resultar útil aplicar un dominio de electrodo (por ejemplo, más proximal a la superficie electroactiva) de polivinilpirrolidona (PVP) o similar, sobre la(s) superficie(s) electroactiva(s) (por ejemplo, electrodos de trabajo y/o de

referencia) antes de la aplicación del dominio de interferencia de CAB. Por consiguiente, además de los sensores basados en interferencia de CAB descritos anteriormente, se recubrieron algunos sensores con disolución de PVP al 20% en peso (International Specialty Products PVP K-90) en agua DI antes de la aplicación de CAB y los posteriores recubrimientos descritos anteriormente. Estos sensores mostraron que la adición de un dominio de electrodo de PVP por debajo del dominio de interferencia de CAB da como resultado un aumento de la sensibilidad de glucosa (por ejemplo, pendiente) del sensor y una reducción de la variabilidad de pendiente (por ejemplo, de un sensor a otro).

La figura 26B es un gráfico que representa la respuesta de sensores de glucosa frente a una variedad de interferentes. Se construyeron cinco sensores que incluyeron un dominio de electrodo de PVP y dominio de interferencia de CAB tal como se describió anteriormente y se sumergieron durante al menos tres minutos en una variedad de disoluciones de PBS calentadas (37°C) que contenían, cada una, un interferente tal como se muestra en la tabla 1, a continuación.

Tabla 1.

Interferente	Concentración de disolución sometida a prueba, mg/dl	Concentración terapéutica, mg/dl
acetaminofén	6,5	1-2
ácido ascórbico	3,8	0,8-1,2
dopamina	3,1	0,03-0,104
ibuprofeno	40	0,5-2,04
ácido salicílico	50	15-30
tolbutamida	70	5,3-10
creatinina	30	1,5
ácido úrico	9,5	7
efedrina	0,94	0,005-0,01
L-dopa	1,82	0,02-0,3
metil-dopa	1,735	0,1-0,5
tetraciclina	0,44	0,4

El gráfico de la figura 26B representa datos como promedio de los cinco sensores sometidos a prueba en cada una de las disoluciones de interferente a altas concentraciones (véase la columna titulada "concentración de disolución sometida a prueba" en la tabla 1). El eje de las y representa la intensidad de señal en picoamperios después de un tiempo de inmersión de tres minutos en cada disolución. El eje de las x representa los interferentes sometidos a prueba. Se observa que al menos tres interferentes no mostraron sustancialmente ninguna respuesta (ácido ascórbico, ibuprofeno y tetraciclina). Otros interferentes (acetaminofén, creatinina, efedrina, ácido salicílico, tolbutamida y ácido úrico) mostraron una respuesta mínima, lo cual se cree que proporciona un bloqueo de interferente suficiente como para permitir datos de sensor funcionales (útiles) incluso en presencia de estos interferentes a las concentraciones sometidas a prueba (véase la figura 26C).

La figura 26C es un gráfico que representa una concentración de glucosa aparente o "señal de glucosa equivalente" provocada por cada una de las disoluciones de interferente a altas concentraciones (véase la columna titulada "concentración de disolución sometida a prueba" en la tabla 1). Con los propósitos de calcular la señal de glucosa equivalente, se supone una sensibilidad de 3,5 pA/mg/dl y se convierte la intensidad de señal en una "señal de glucosa equivalente" (o concentración de glucosa aparente) en mg/dl. El eje de las y representa la señal de glucosa equivalente en mg/dl. El eje de las x representa los interferentes sometidos a prueba. Tal como se comentó anteriormente, al menos tres interferentes mostraron una "señal de glucosa equivalente" de cero (ácido ascórbico, ibuprofeno y tetraciclina). Otros interferentes (acetaminofén, creatinina, ácido salicílico y tolbutamida) mostraron una señal muy mínima (o "señal de glucosa equivalente"); concretamente, menos de aproximadamente 10 mg/dl de "señal de glucosa equivalente". Otros tres interferentes (efedrina, tolbutamida y ácido úrico) mostraron una señal mínima; concretamente, menos de 20 mg/dl equivalentes, lo cual se cree que proporciona un bloqueo (resistencia) de interferente suficiente como para permitir datos de sensor funcionales (útiles) incluso en presencia de estos interferentes a las concentraciones sometidas a prueba. Aunque tres de los interferentes sometidos a prueba mostraron más respuesta que los otros interferentes, estos tres interferentes volvieron a someterse a prueba a sus concentraciones terapéuticas (véase la columna titulada "concentración terapéutica" en la tabla 1). Tras un tiempo de inmersión de tres minutos en la concentración terapéutica, se midió que la "señal de glucosa equivalente" para dopamina, L-dopa y metil-dopa, respectivamente, era de 10, 14 y 52 mg/dl. Por consiguiente, los sensores de glucosa de las realizaciones preferidas bloquean eficazmente una pluralidad de especies interferentes seleccionadas con una "señal de glucosa equivalente" de menos de aproximadamente 30 mg/dl, preferiblemente menos de aproximadamente 20 mg/dl y más preferiblemente menos de aproximadamente 10 mg/dl o menos a dosis terapéuticas de especies interferentes del sensor de glucosa.

Se ha mostrado que los sensores de glucosa de las realizaciones preferidas, contruidos con un dominio de interferencia de acetato-butilato de celulosa y que incluyen realizaciones con un dominio de electrodo de PVP, bloquean un amplio espectro de interferentes exógenos y endógenos en concentraciones terapéuticas, incluyendo, pero sin limitarse a, acetaminofén, ácido ascórbico, dopamina, ibuprofeno, ácido salicílico, tolbutamida, creatinina, ácido úrico, efedrina, L-dopa, metil-dopa y tetraciclina. Adicionalmente, aunque se sabe que algunos dominios de

interferencia de la técnica anterior crean una sensibilidad alterada del sensor frente a glucosa (por ejemplo, variabilidad y/o ausencia de fiabilidad de sensores en la fabricación), los sensores de glucosa preferidos construidos con un dominio de interferencia de acetato-butirato de celulosa y que incluyen realizaciones con un dominio de electrodo de PVP, proporcionan una sistematicidad de sensibilidad de glucosa excelente para la fabricación de sensores. Además, se observó que las realizaciones preferidas descritas en el presente documento proporcionan sensores de glucosa que reducen o eliminan la rotura tras la exposición prolongada a una disolución que contiene un interferente.

Deposición de dominio de resistencia usando deposición física en fase de vapor

Se fabricaron veintinueve (29) sensores transcutáneos proporcionando un alambre de platino, sometiendo el platino a deposición en fase de vapor con parileno para formar un recubrimiento aislante, enrollando helicoidalmente un alambre de plata alrededor del alambre de platino aislado (para formar un "par trenzado"), enmascarando secciones de superficie electroactiva del alambre de plata, depositando en fase de vapor parileno sobre el par trenzado, clorando el electrodo de plata para formar un electrodo de referencia de cloruro de plata y retirando una ventana radial en el alambre de platino aislado para exponer un área de superficie de electrodo de trabajo electroactivo circunferencial en el mismo, este conjunto también se denomina "conjunto de par trenzado recubierto con parileno". Después se limpió la superficie electroactiva de la ventana radial de cada par trenzado recubierto con parileno mediante tratamiento de superficie.

Se formó un dominio de electrodo sobre las áreas de superficie electroactivas de los electrodos de trabajo y de referencia mediante recubrimiento por inmersión del conjunto en una disolución de electrodo (que comprendía BAYHYDROL® 123, una resina de policarbonato alifático-uretano) y secado. Se formó un dominio enzimático sobre el dominio de electrodo mediante recubrimiento por inmersión posterior del conjunto en una disolución de enzima (que comprendía BAYHYDROL® 140AQ, una resina de poliéster alifático-uretano y glucosa oxidasa) y secado. Se formó un dominio de resistencia sobre el dominio enzimático usando un procedimiento de deposición física en fase de vapor tal como se describió anteriormente; concretamente, colocando veintinueve de los conjuntos recubiertos con los dominios de electrodo y enzimático en una cámara de vacío y usando una boquilla de ultrasonidos para producir una niebla de microgotitas de la disolución de dominio de resistencia (que comprendía una combinación de CHRONOTHANE®-1020 (un poliéter-uretano-urea basado en politetrametilenglicol, diisocianato de metileno y aminas orgánicas) y CHRONOTHANE®-H (un poliéter-uretano-urea basado en politetrametilenglicol, polietilenglicol, diisocianato de metileno y aminas orgánicas)) dentro de la cámara de vacío (velocidad de alimentación de disolución de 1,5 ml/minuto; potencia de boquilla de 1,5 vatios; temperatura de disolución de temperatura ambiente ambiental; temperatura de cámara de 30°C; frecuencia de boquilla de 120 kHz; gas de cámara de argón; presión de gas de purga de 3 psi; propiedades físicas del disolvente: tetrahidrofurano (punto de ebullición de 65-67°C, presión de vapor de 143 mmHg a 20°C) y dimetilacetamida (punto de ebullición de 164,5°C, presión de vapor de 2 mmHg a 25°C)). El tiempo de contacto con la niebla dentro de la cámara de vacío fue de aproximadamente 36 minutos de duración e incluyó 12 ciclos de pulverización que duraron tres minutos cada uno. Después se secó el dominio de resistencia durante 1 h a 50°C, vacío de 26". Después del secado, se sometieron a prueba los veintinueve sensores *in vitro* para determinar su pendiente (es decir, sensibilidad de glucosa). Los veintinueve sensores tenían una pendiente promedio de 4,97 pA/mg/dl, con una desviación estándar de 0,55 pA/mg/dl, mostrando que el uso de métodos de deposición en fase de vapor, tal como se describe en el presente documento, produce sensores funcionales con buena sistematicidad y uniformidad. Específicamente, el lote de fabricación consistió en sensores que tenían sensibilidades *in vitro* con una desviación estándar de aproximadamente el 11%. Los métodos para producir lotes de fabricación de sensores pueden emplearse para producir sensores normalmente con una desviación estándar de menos de aproximadamente el 20%, preferiblemente menos de aproximadamente el 18%, más preferiblemente una desviación estándar de menos de aproximadamente el 16%, todavía más preferiblemente una desviación estándar de menos de aproximadamente el 12% y lo más preferiblemente una desviación estándar de menos de aproximadamente el 8%.

En el método anteriormente descrito, se controló la morfología del dominio de resistencia ajustando la tasa de evaporación de disolvente del líquido de recubrimiento mediante control de temperatura de cámara y vacío de cámara para producir una superficie con la morfología preferida (por ejemplo, no lisa). Concretamente, en contraposición a dispositivos de la técnica anterior que se fabrican usando métodos específicamente adaptados para depositar una superficie lisa (véase, por ejemplo, el documento WO/2003-072269-A1 a nombre de Leiby *et al.*), los dispositivos de la realización preferida fabricados usando el método anteriormente descrito tienen un dominio de resistencia que incluye una superficie sustancialmente no lisa (por ejemplo, una rugosidad en la superficie cuyo aspecto varía con aumento desde una superposición de objetos en forma de disco, tales como monedas, hasta una superficie de tipo cordón). Pueden ajustarse una variedad de parámetros del aparato/procedimiento de deposición en fase de vapor para producir la superficie de membrana no lisa deseada; concretamente, pueden alterarse parámetros incluyendo: velocidad de alimentación, potencia de boquilla, vacío de cámara, temperatura de disolución líquida (que va a pulverizarse), temperatura de cámara, velocidad de flujo o presión de gas de purga, identidad del gas de purga, tiempo de ciclo total, número de ciclos y propiedades físicas del disolvente, y dependen unas de otras, para producir propiedades de superficie de membrana deseadas.

La figura 27 es una microfotografía obtenida mediante microscopía electrónica de barrido (SEM) a un aumento de 350x de un sensor formado tal como se describió en el ejemplo anterior, incluyendo deposición en fase de vapor del dominio de resistencia sobre el sensor. La figura 27 muestra la superficie sustancialmente no lisa del sensor después

de la deposición del dominio de resistencia; concretamente, la figura 27 muestra una pluralidad de objetos en forma de disco superpuestos, en la que los objetos en forma de disco son un resultado de la deposición del dominio de resistencia. Preferiblemente, los objetos en forma de disco son redondos, por ejemplo, de forma circular, ovalada o de lágrima. En este ejemplo, el diámetro promedio de los objetos en forma de disco (o bien por su dimensión más corta o bien más larga) es preferiblemente de desde aproximadamente 5 hasta aproximadamente 250 micrómetros, más preferiblemente desde aproximadamente 10 hasta aproximadamente 100 micrómetros y todavía más preferiblemente desde aproximadamente 30 hasta aproximadamente 80 micrómetros; sin embargo, en determinadas realizaciones pueden ser deseables diámetros promedios más grandes o más pequeños. Por ejemplo, en una realización alternativa, se modificaron determinados parámetros del procedimiento de deposición en fase de vapor (por ejemplo, la temperatura), lo cual dio como resultado perlas de diámetro más pequeño (por ejemplo, un aspecto de manchas) que el mostrado en la figura 27.

Métodos y dispositivos que son adecuados para su uso junto con aspectos de las realizaciones preferidas se divulgan en la patente estadounidense n.º 4.994.167; la patente estadounidense n.º 4.757.022; la patente estadounidense n.º 6.001.067; la patente estadounidense n.º 6.741.877; la patente estadounidense n.º 6.702.857; la patente estadounidense n.º 6.558.321; la patente estadounidense n.º 6.931.327; y la patente estadounidense n.º 6.862.465.

Métodos y dispositivos que son adecuados para su uso junto con aspectos de las realizaciones preferidas se divulgan en la publicación estadounidense n.º US-2005-0176136-A1; la publicación estadounidense n.º US-2005-0251083-A1; la publicación estadounidense n.º US-2005-0143635-A1; la publicación estadounidense n.º US-2005-0181012-A1; la publicación estadounidense n.º US-2005-0177036-A1; la publicación estadounidense n.º US-2005-0124873-A1; la publicación estadounidense n.º US-2005-0051440-A1; la publicación estadounidense n.º US-2005-0115832-A1; la publicación estadounidense n.º US-2005-0245799-A1; la publicación estadounidense n.º US-2005-0245795-A1; la publicación estadounidense n.º US-2005-0242479-A1; la publicación estadounidense n.º US-2005-0182451-A1; la publicación estadounidense n.º US-2005-0056552-A1; la publicación estadounidense n.º US-2005-0192557-A1; la publicación estadounidense n.º US-2005-0154271-A1; la publicación estadounidense n.º US-2004-0199059-A1; la publicación estadounidense n.º US-2005-0054909-A1; la publicación estadounidense n.º US-2005-0112169-A1; la publicación estadounidense n.º US-2005-0051427-A1; la publicación estadounidense n.º US-2003-0032874; la publicación estadounidense n.º US-2005-0103625-A1; la publicación estadounidense n.º US-2005-0203360-A1; la publicación estadounidense n.º US-2005-0090607-A1; la publicación estadounidense n.º US-2005-0187720-A1; la publicación estadounidense n.º US-2005-0161346-A1; la publicación estadounidense n.º US-2006-0015020-A1; la publicación estadounidense n.º US-2005-0043598-A1; la publicación estadounidense n.º US-2003-0217966-A1; la publicación estadounidense n.º US-2005-0033132-A1; la publicación estadounidense n.º US-2005-0031689-A1; la publicación estadounidense n.º US-2004-0045879-A1; la publicación estadounidense n.º US-2004-0186362-A1; la publicación estadounidense n.º US-2005-0027463-A1; la publicación estadounidense n.º US-2005-0027181-A1; la publicación estadounidense n.º US-2005-0027180-A1; la publicación estadounidense n.º US-2006-0020187-A1; la publicación estadounidense n.º US-2006-0036142-A1; la publicación estadounidense n.º US-2006-0020192-A1; la publicación estadounidense n.º US-2006-0036143-A1; la publicación estadounidense n.º US-2006-0036140-A1; la publicación estadounidense n.º US-2006-0019327-A1; la publicación estadounidense n.º US-2006-0020186-A1; la publicación estadounidense n.º US-2006-0020189-A1; la publicación estadounidense n.º US-2006-0036139-A1; la publicación estadounidense n.º US-2006-0020191-A1; la publicación estadounidense n.º US-2006-0020188-A1; la publicación estadounidense n.º US-2006-0036141-A1; la publicación estadounidense n.º US-2006-0020190-A1; la publicación estadounidense n.º US-2006-0036145-A1; la publicación estadounidense n.º US-2006-0036144-A1; y la publicación estadounidense n.º US-2006-0016700-A1.

Métodos y dispositivos que son adecuados para su uso junto con aspectos de las realizaciones preferidas se divulgan en la solicitud estadounidense n.º 09/447.227 presentada el 22 de noviembre de 1999 y titulada "DEVICE AND METHOD FOR DETERMINING ANALYTE LEVELS"; la solicitud estadounidense n.º 11/280.672 presentada el 16 de noviembre de 2005 y titulada "TECHNIQUES TO IMPROVE POLYURETHANE MEMBRANES FOR IMPLANTABLE GLUCOSE SENSORS"; la solicitud estadounidense n.º 11/280.102 presentada el 16 de noviembre de 2005 y titulada "TECHNIQUES TO IMPROVE POLYURETHANE MEMBRANES FOR IMPLANTABLE GLUCOSE SENSORS"; la solicitud estadounidense n.º 11/201445 presentada el 10 de agosto de 2005 y titulada "SYSTEM AND METHODS FOR PROCESSING ANALYTE SENSOR DATA"; la solicitud estadounidense n.º 11/335879 presentada el 18 de enero de 2006 y titulada "CELLULOSIC-BASED INTERFERENCE DOMAIN FOR AN ANALYTE SENSOR"; la solicitud estadounidense n.º 11/334876 presentada el 18 de enero de 2006 y titulada "TRANSCUTANEOUS ANALYTE SENSOR"; la solicitud estadounidense n.º 11/333837 presentada el 17 de enero de 2006 y titulada "LOW OXYGEN *IN VIVO* ANALYTE SENSOR".

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

Debe entenderse que todos los números que expresan cantidades de componentes, condiciones de reacción, etc., usados en la memoria descriptiva están modificados en todos los casos por el término "aproximadamente". Por consiguiente, a menos que se indique lo contrario, los parámetros numéricos expuestos en el presente documento son aproximaciones que pueden variar dependiendo de las propiedades deseadas que se busca obtener. Como mínimo, y no como intento de limitar la aplicación de la doctrina de los equivalentes al alcance de cualquier

reivindicación en cualquier solicitud que reivindique prioridad de la presente solicitud, cada parámetro numérico debe interpretarse a la vista del número de cifras significativas y enfoques de redondeo habituales.

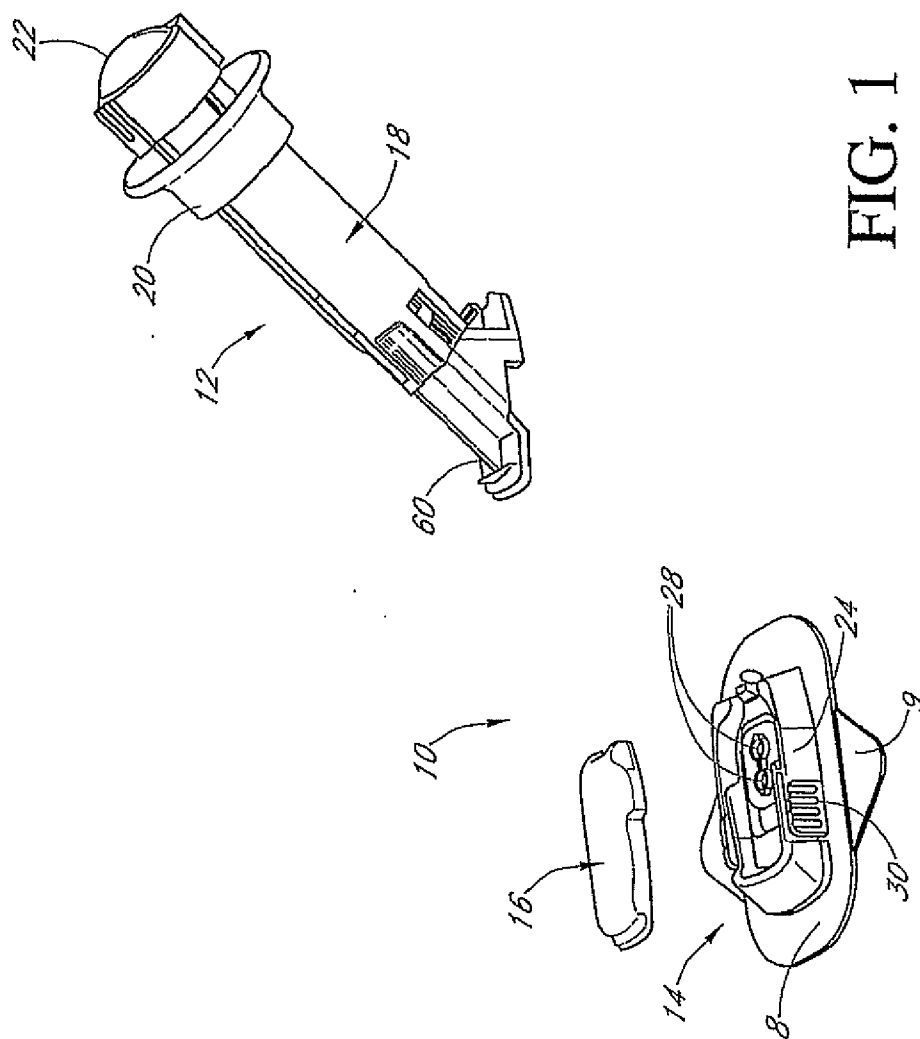
5 La descripción anterior divulga varios métodos y materiales de la presente invención. Esta invención es susceptible de modificaciones en los métodos y materiales, así como de alteraciones en los métodos y equipos de fabricación. Tales modificaciones resultarán evidentes para los expertos en la técnica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

10

REIVINDICACIONES

1. Sistema de medición de glucosa, comprendiendo el sistema:
 - 5 un dispositivo sobre la piel configurado para medir, procesar y almacenar datos de sensor de glucosa, incluyendo el dispositivo sobre la piel
 - una unidad (14) de montaje adaptada para montarse sobre la piel de un huésped y
 - 10 una unidad (16) de electrónica conectada a la unidad (14) de montaje, estando la unidad (16) de electrónica configurada para realizar el procesamiento y el almacenamiento; y
 - un sensor para medir un nivel de glucosa en el huésped, comprendiendo el sensor una porción *in vivo* para su inserción a través de la piel en un sitio de salida del huésped y una porción *ex vivo* conectada a la unidad
 - 15 (14) de montaje, en el que el sensor está operativamente conectado a la unidad (16) de electrónica; y
 - comprendiendo el sistema además un receptor (158), que es un dispositivo informático portátil remoto con respecto al dispositivo sobre la piel para recibir y procesar los datos de sensor de glucosa, y visualizar los datos de sensor de glucosa procesados en una interfaz de usuario del receptor (158),
 - 20 caracterizado porque
 - el dispositivo sobre la piel está configurado para transmitir datos de sensor de glucosa almacenados cuando lo pide el receptor (158), en el que el receptor (158) pide al dispositivo sobre la piel que transmita los datos de glucosa almacenados pedidos cuando el receptor (158) se mantiene en estrecha proximidad con el dispositivo sobre la piel, en el que la petición y la transmisión usan transmisión de datos por acoplamiento inductivo.
2. Sistema según la reivindicación 1, en el que la unidad (16) de electrónica puede conectarse de manera desprendible a la unidad (14) de montaje.
3. Sistema según la reivindicación 1, en el que la estrecha proximidad es de 3 metros.
4. Sistema según la reivindicación 1, en el que el sistema de sensor es un sistema de calibración de punto cero.
5. Sistema según la reivindicación 1, en el que se permite el uso del sistema sin requerir una medición de analito de referencia para la calibración inicial y/o de actualización.
6. Sistema según la reivindicación 1, en el que se programa un factor de calibración inicial en la unidad (16) de electrónica o el receptor (158) que permite la conversión de datos de sensor de glucosa sin procesar generados por el sensor de glucosa en datos de sensor calibrados usando únicamente información obtenida antes de la implantación.
7. Método de medición de la concentración de glucosa de un huésped, comprendiendo el método:
 - 45 medir, procesar y almacenar datos de sensor de glucosa usando un dispositivo sobre la piel, incluyendo el dispositivo sobre la piel
 - una unidad (14) de montaje adaptada para montarse sobre la piel de un huésped y
 - 50 una unidad (16) de electrónica conectada a la unidad (14) de montaje, estando la unidad (16) de electrónica configurada para realizar el procesamiento y el almacenamiento; y
 - un sensor para medir un nivel de glucosa en el huésped, comprendiendo el sensor una porción *in vivo* para su inserción a través de la piel en un sitio de salida del huésped y una porción *ex vivo* conectada a la unidad
 - 55 (14) de montaje, en el que el sensor está operativamente conectado a la unidad (16) de electrónica;
 - caracterizado por:
 - 60 pedir, usando un receptor (158) que es un dispositivo informático portátil remoto con respecto al dispositivo sobre la piel, datos de sensor de glucosa almacenados en el dispositivo sobre la piel cuando el receptor (158) se mantiene en estrecha proximidad con el dispositivo sobre la piel; y
 - transmitir, usando el dispositivo sobre la piel, los datos de sensor de glucosa almacenados pedidos,
 - 65 en el que la petición y la transmisión usan transmisión de datos por acoplamiento inductivo.

- 8. Método según la reivindicación 7, en el que la unidad (16) de electrónica puede conectarse de manera desprendible a la unidad (14) de montaje.
- 5 9. Método según la reivindicación 7, en el que la estrecha proximidad es de 3 metros.
- 10. Método según la reivindicación 7, en el que el dispositivo sobre la piel y el receptor (158) comprenden un sistema de sensor, y en el que el sistema de sensor es un sistema de calibración de punto cero.
- 10 11. Método según la reivindicación 7, que comprende además permitir la monitorización de la concentración de glucosa del huésped usando el dispositivo sobre la piel y el receptor (158) sin requerir una medición de analito de referencia para la calibración inicial y/o de actualización.
- 15 12. Método según la reivindicación 7, en el que se programa un factor de calibración inicial en la unidad (16) de electrónica o el receptor (158), y en el que el método comprende además convertir datos de sensor de glucosa sin procesar generados por el sensor de glucosa en datos de sensor calibrados usando únicamente información obtenida antes de la implantación.



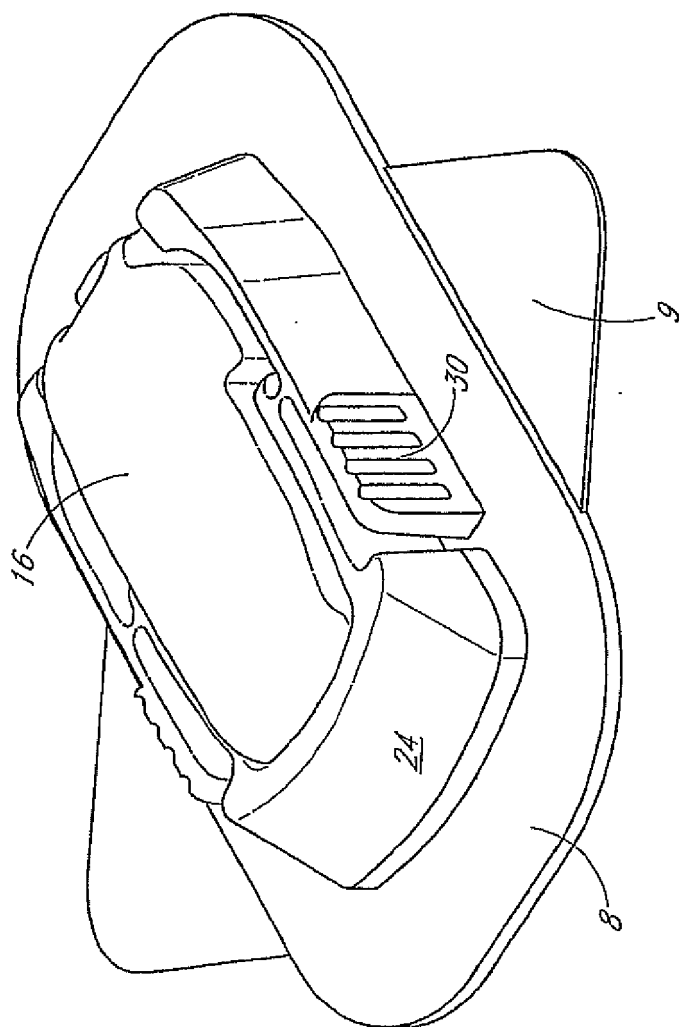


FIG. 2

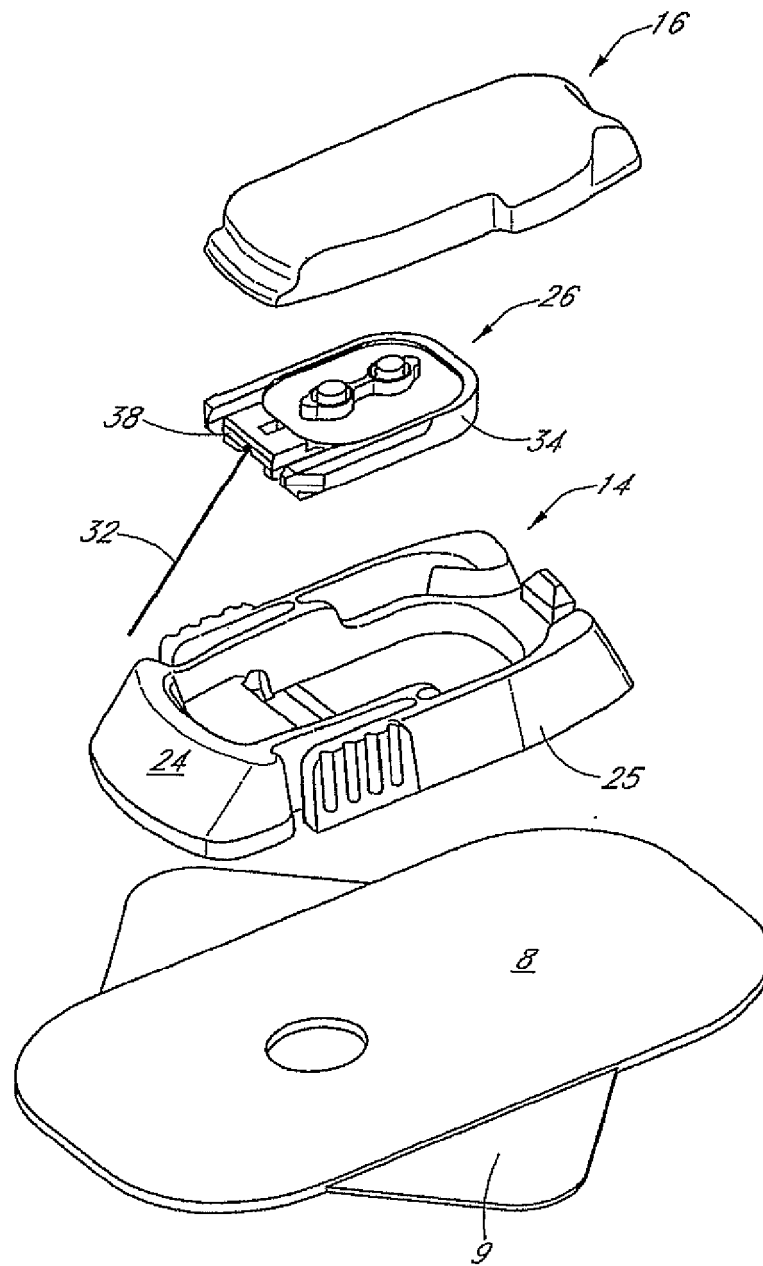


FIG. 3

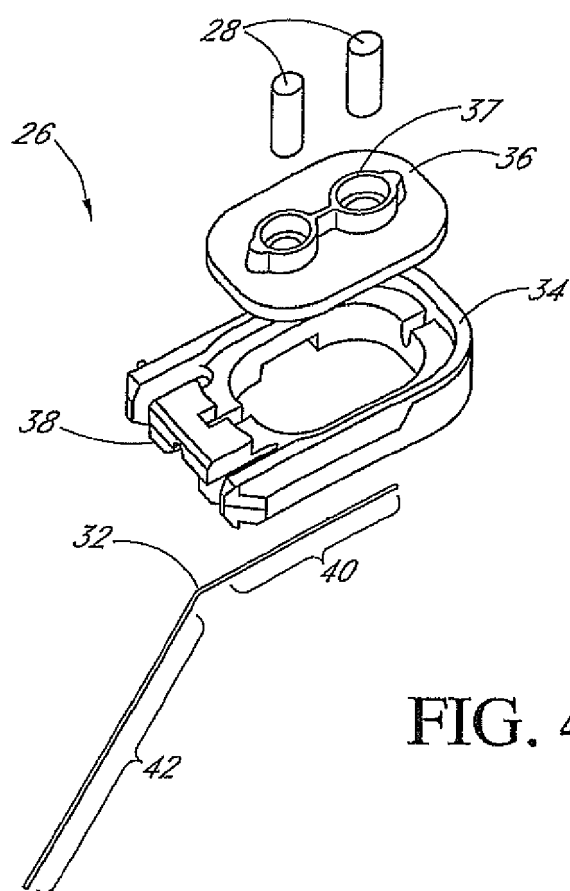


FIG. 4A

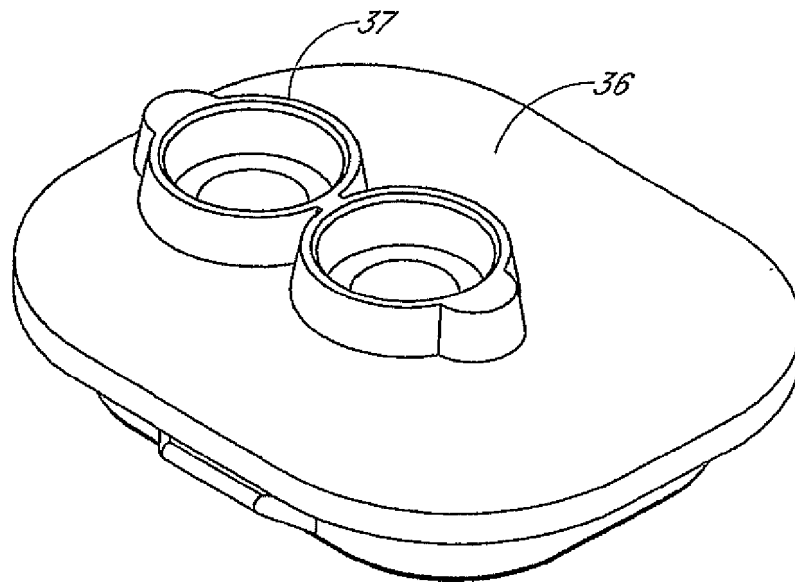


FIG. 4B

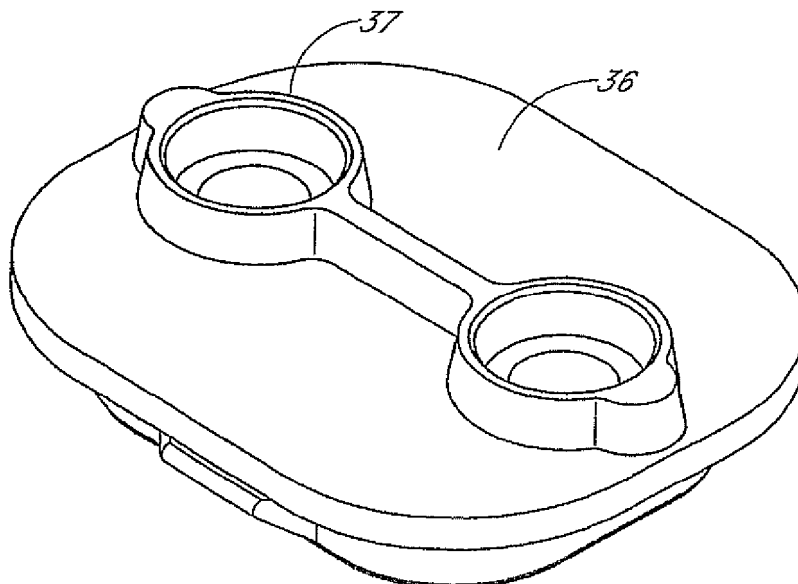


FIG. 4C

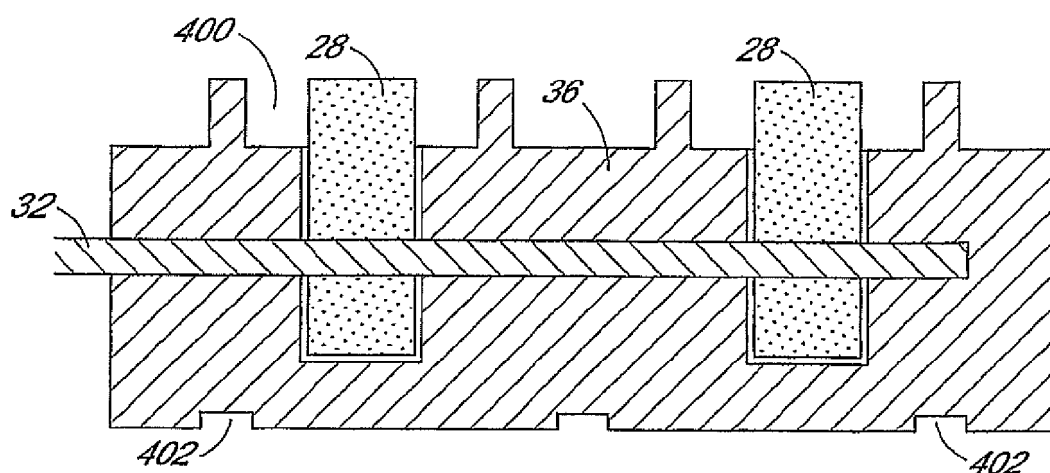


FIG. 4D

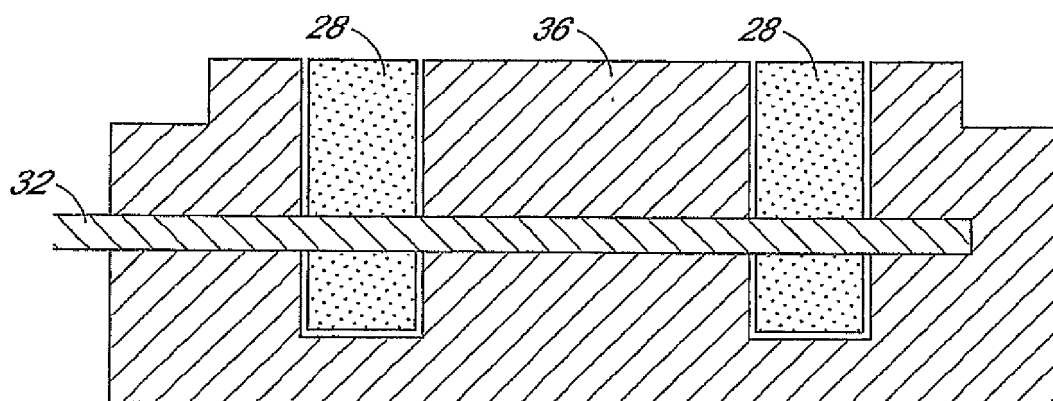


FIG. 4E

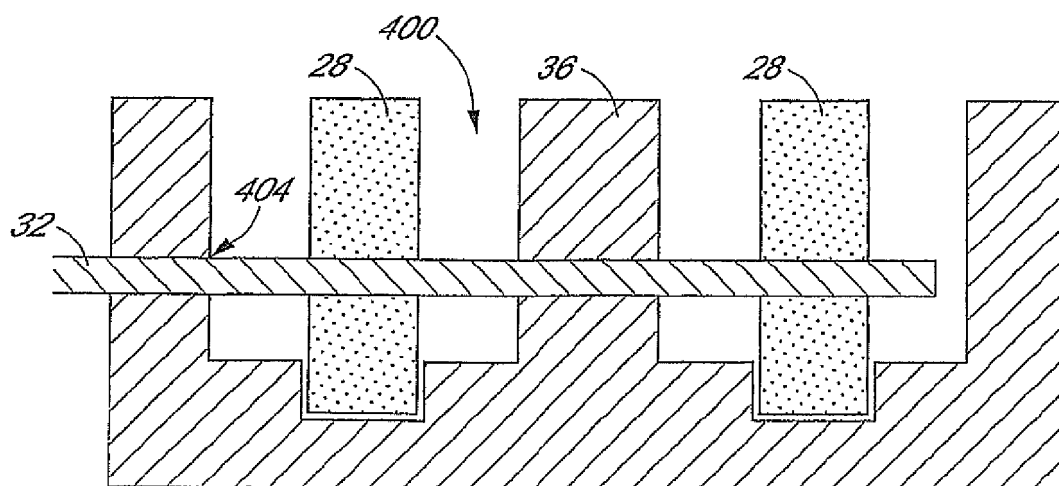


FIG. 4F

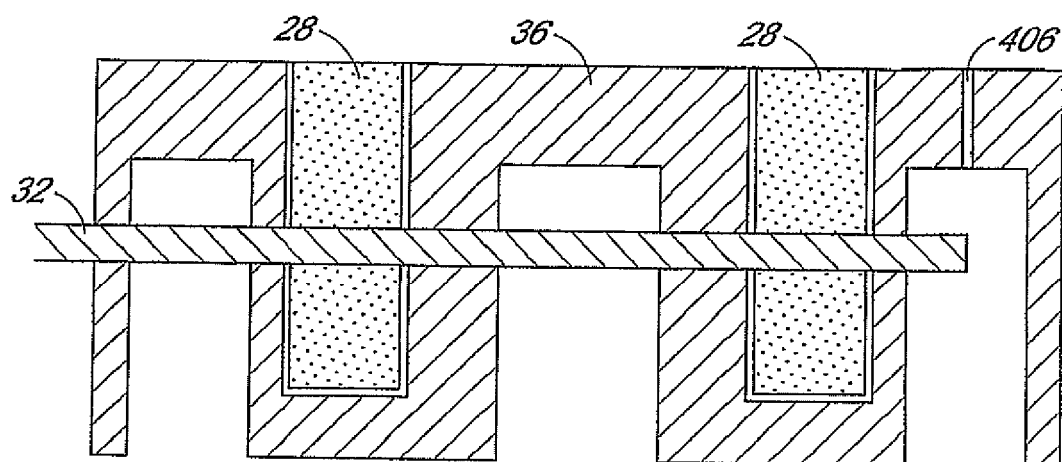


FIG. 4G

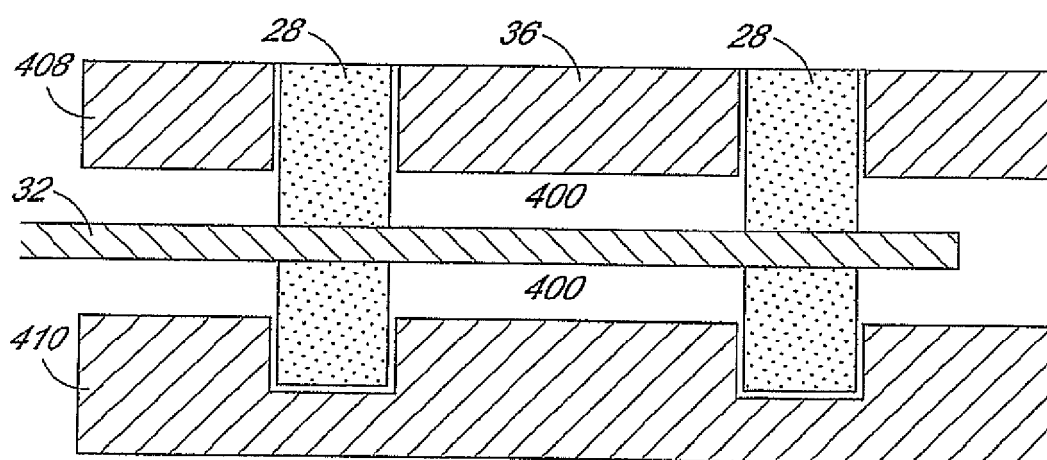
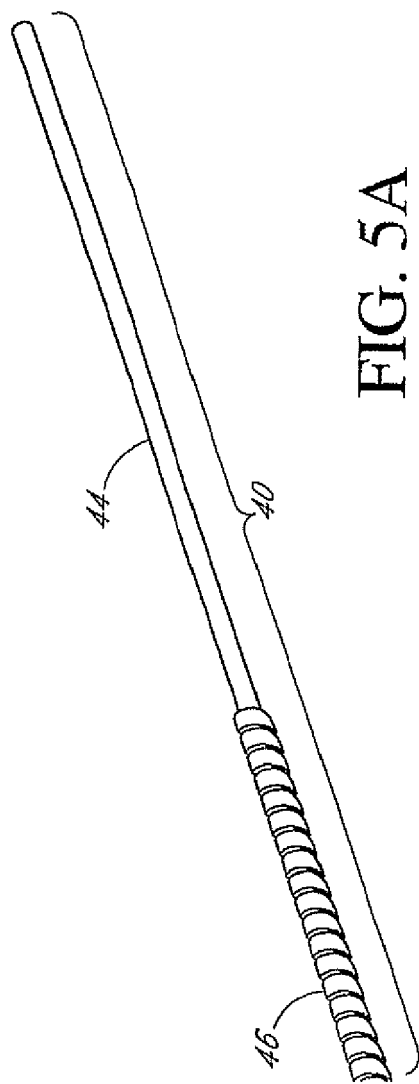


FIG. 4H



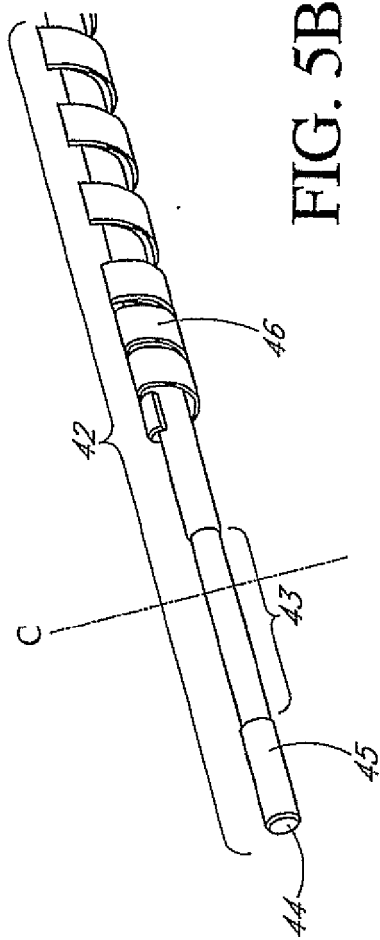


FIG. 5B

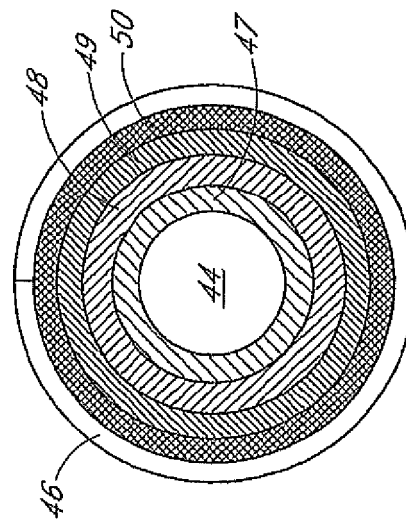


FIG. 5C

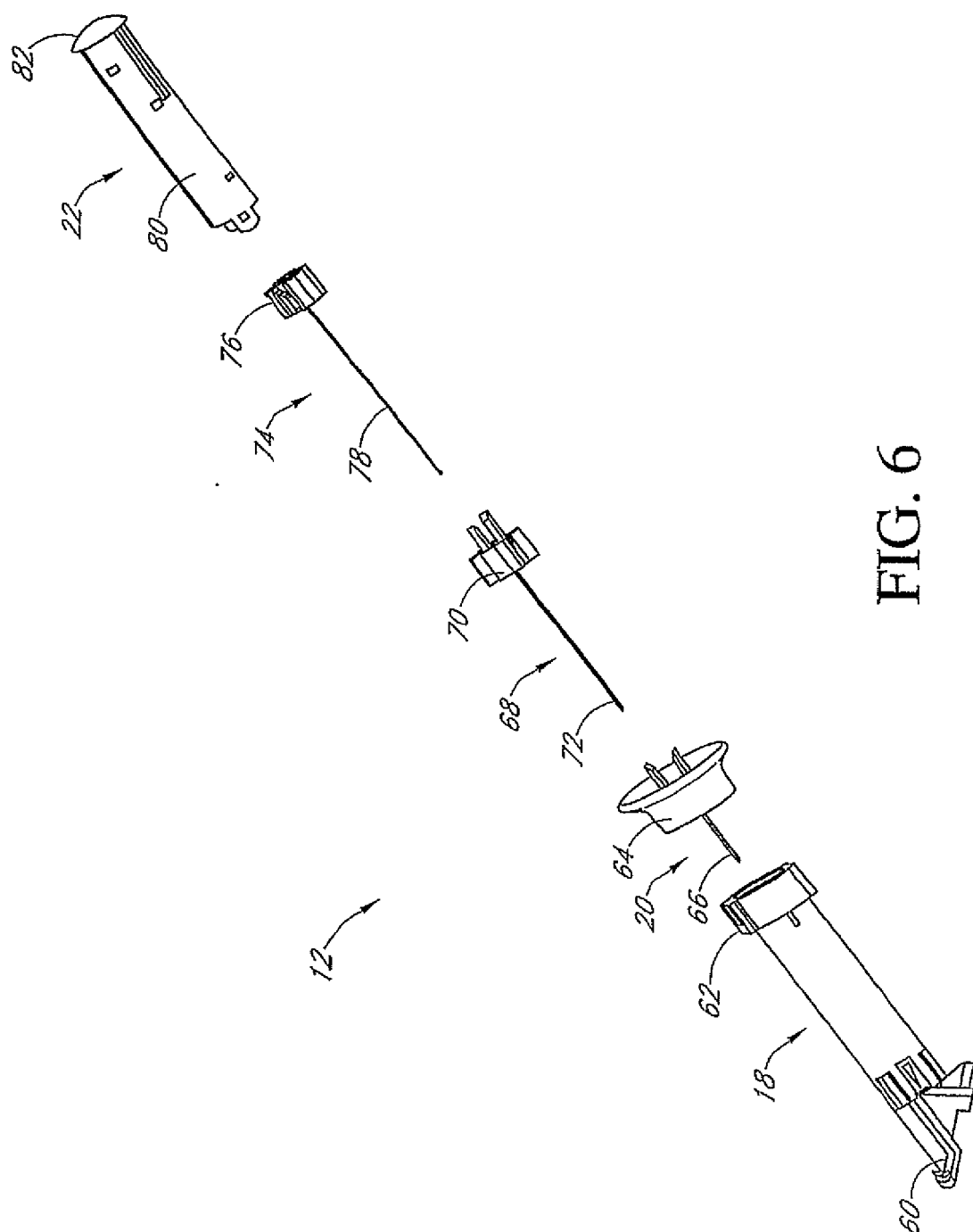
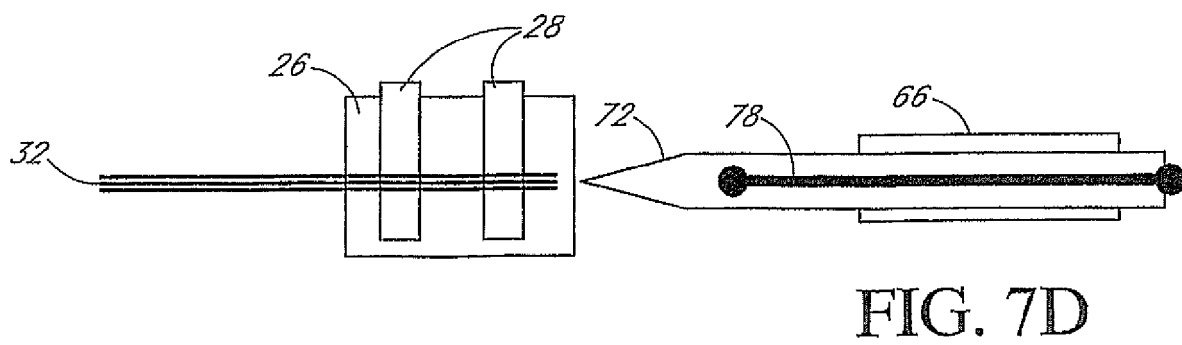
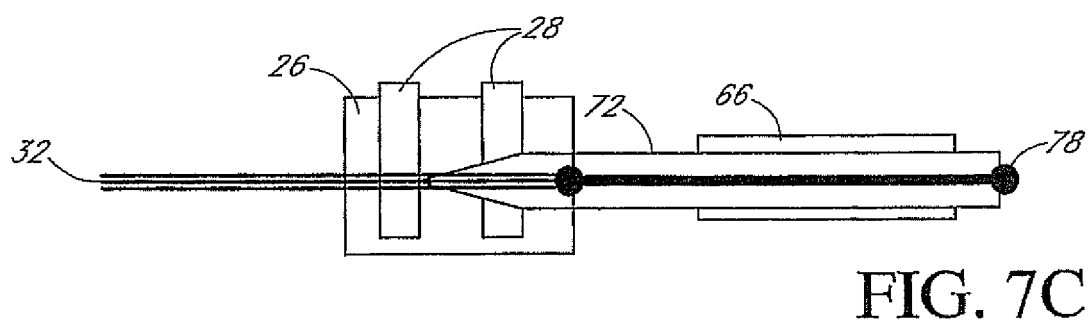
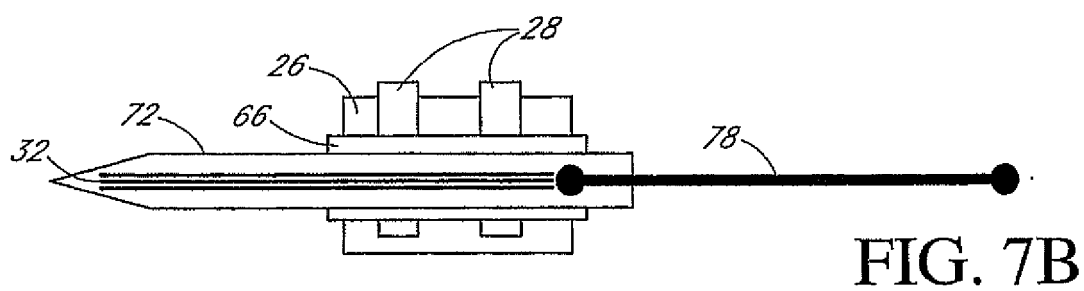
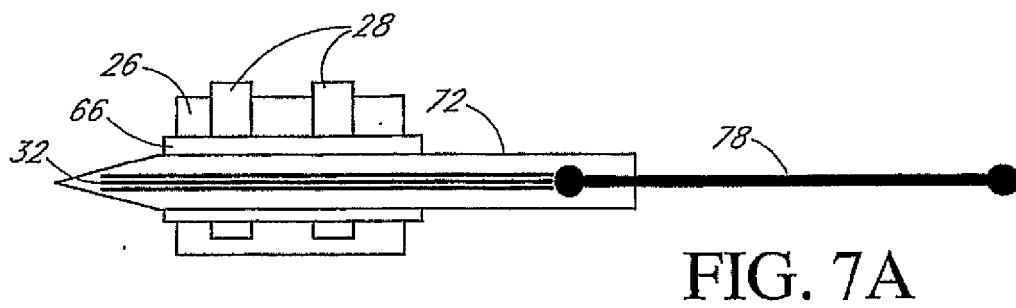


FIG. 6



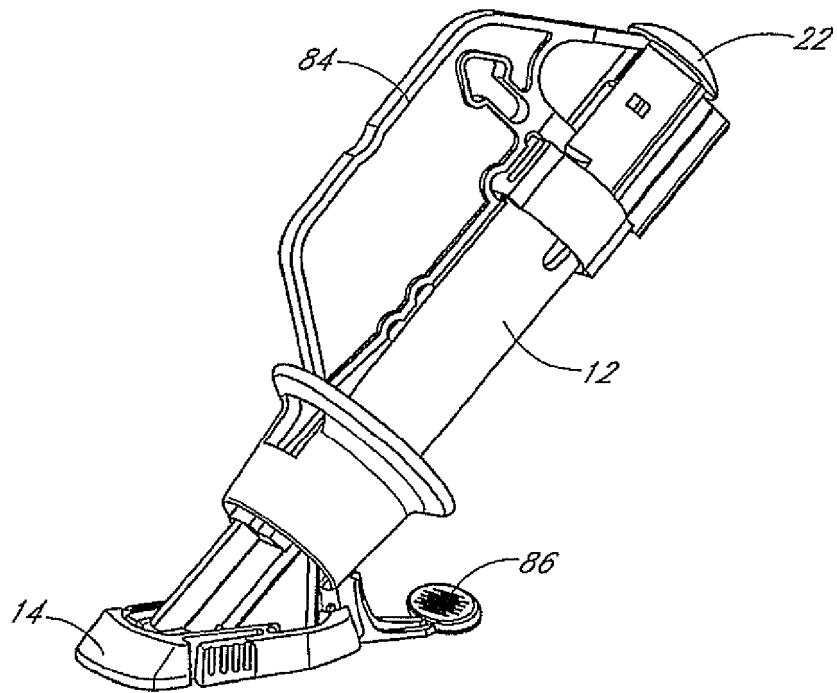


FIG. 8A

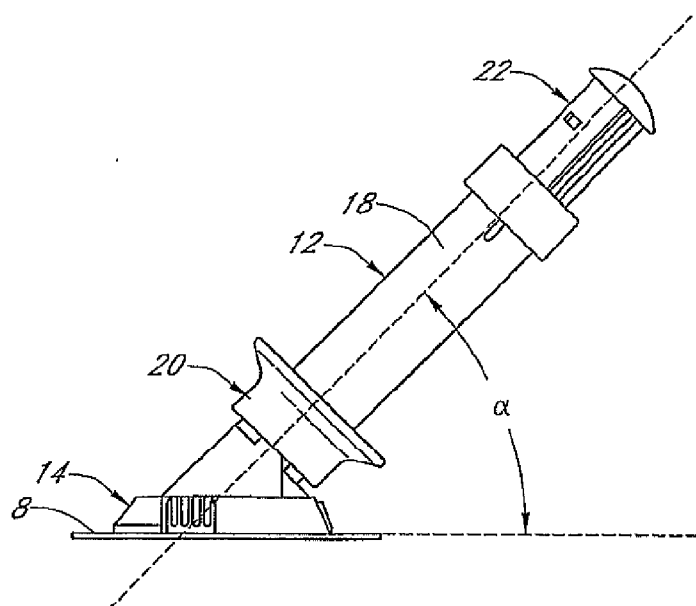


FIG. 8B

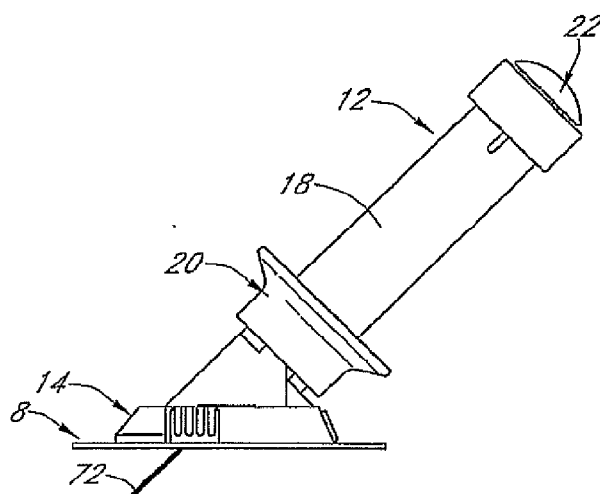


FIG. 8C

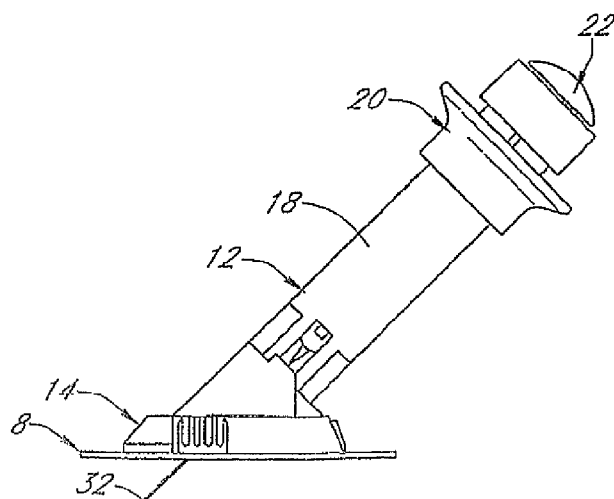


FIG. 8D

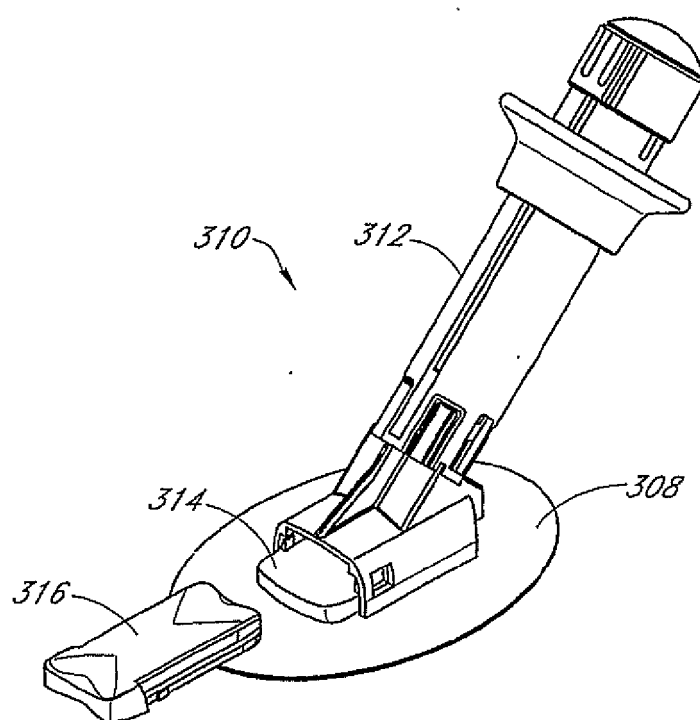


FIG. 8E

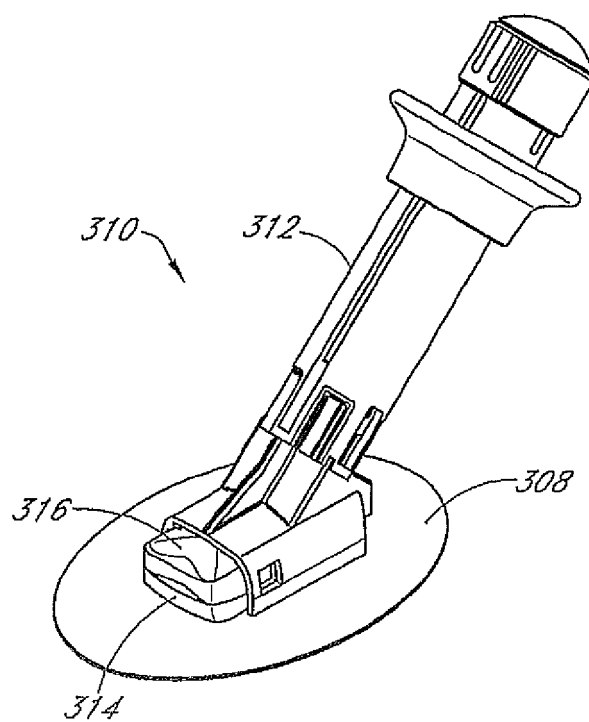


FIG. 8F

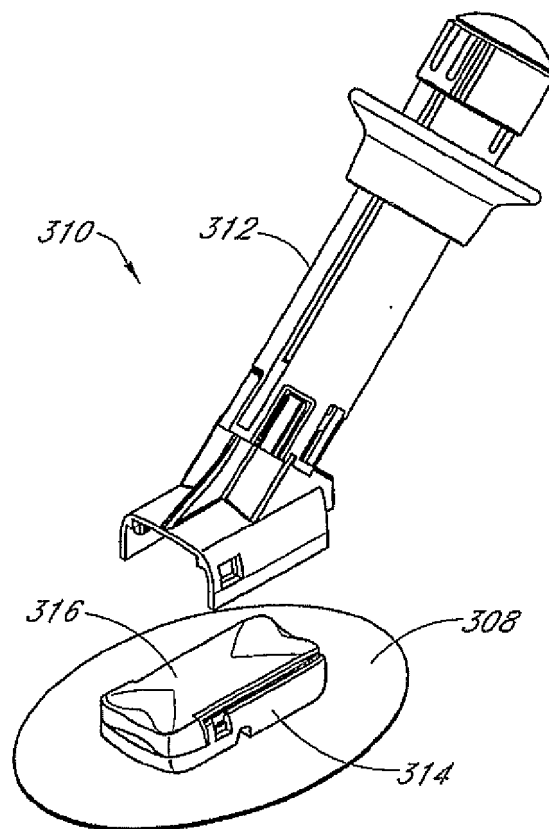


FIG. 8G

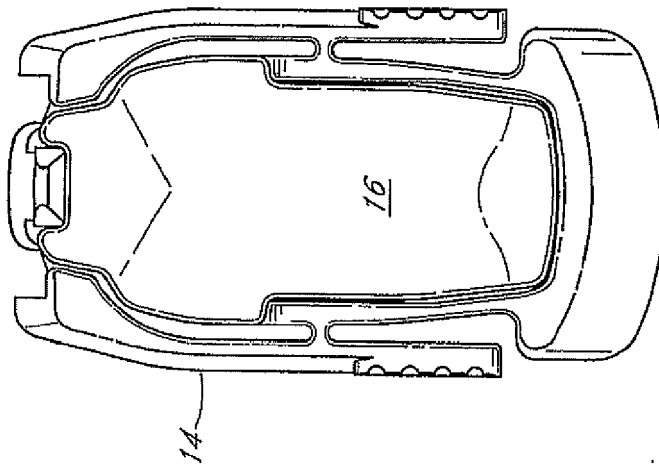


FIG. 8I

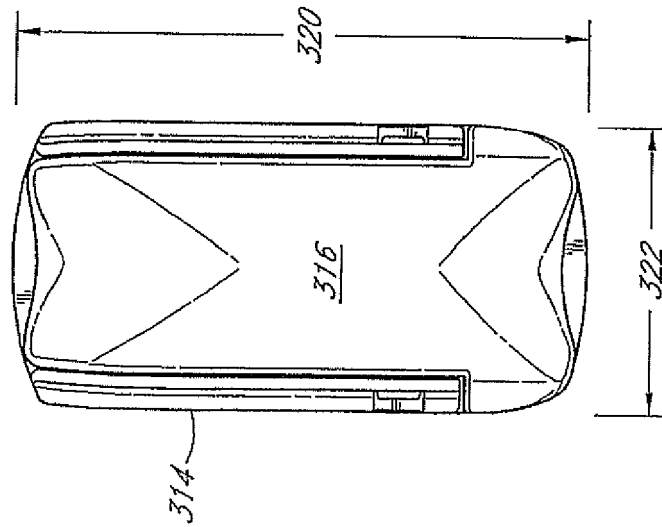


FIG. 8H

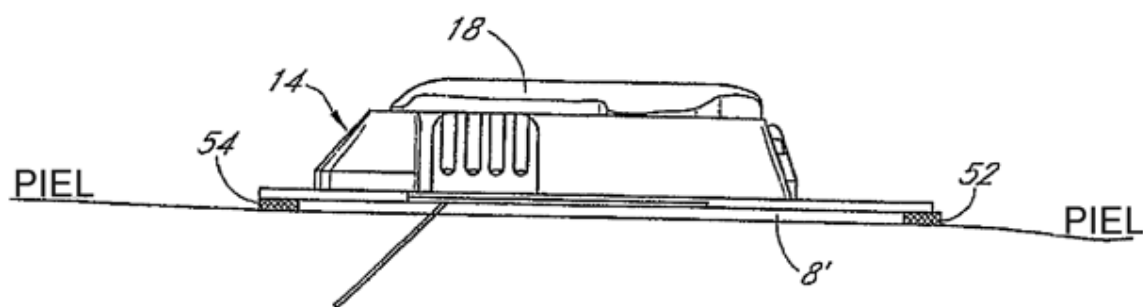


FIG. 9A

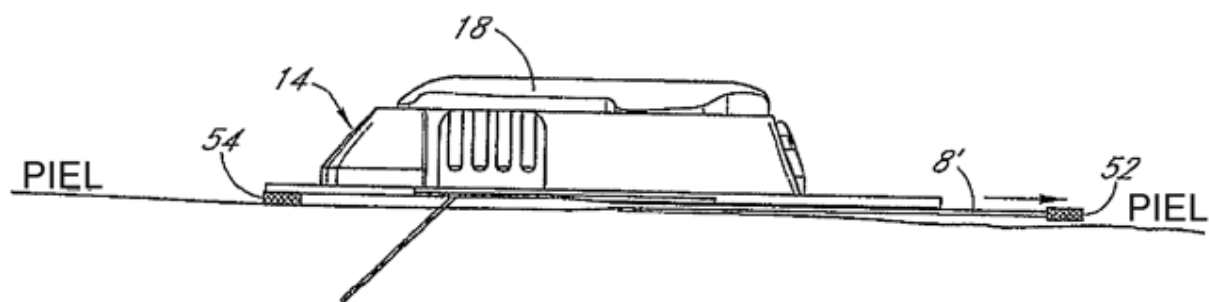


FIG. 9B

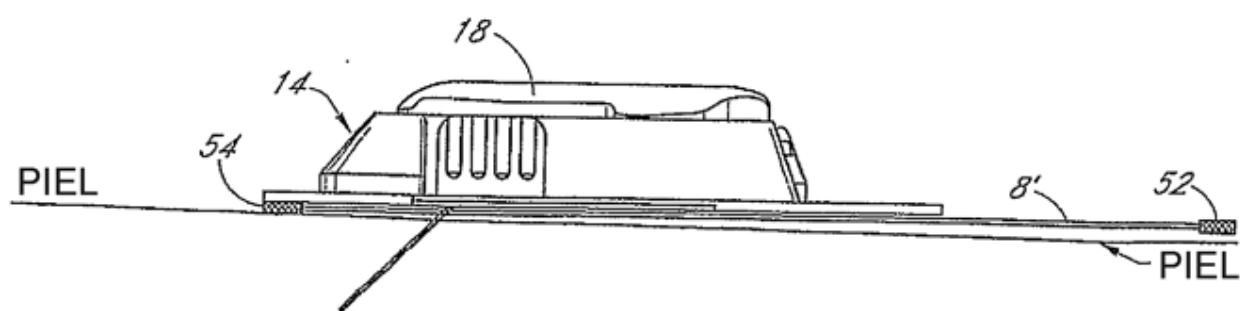


FIG. 9C

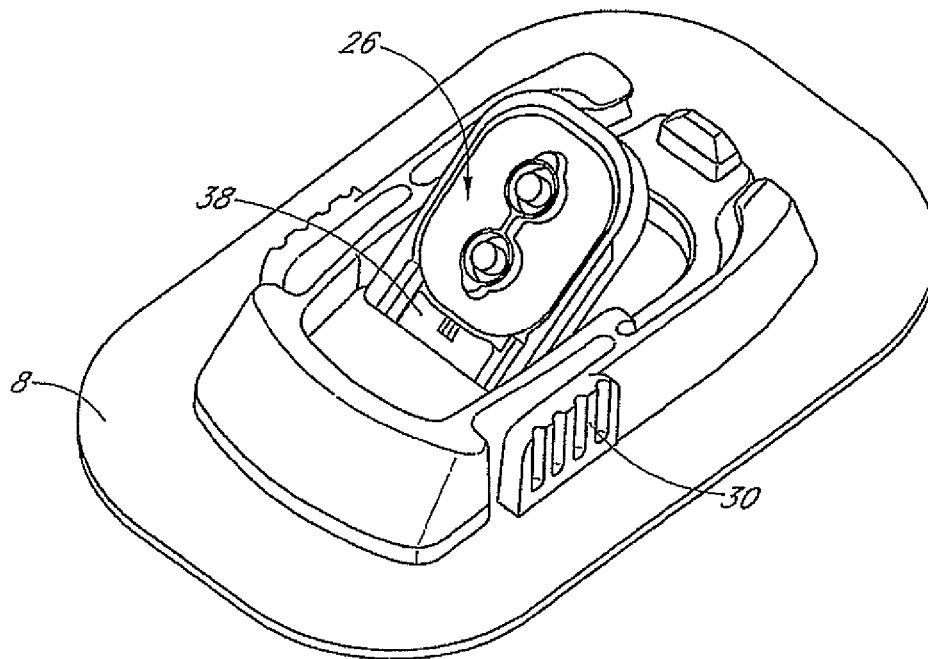


FIG. 10A

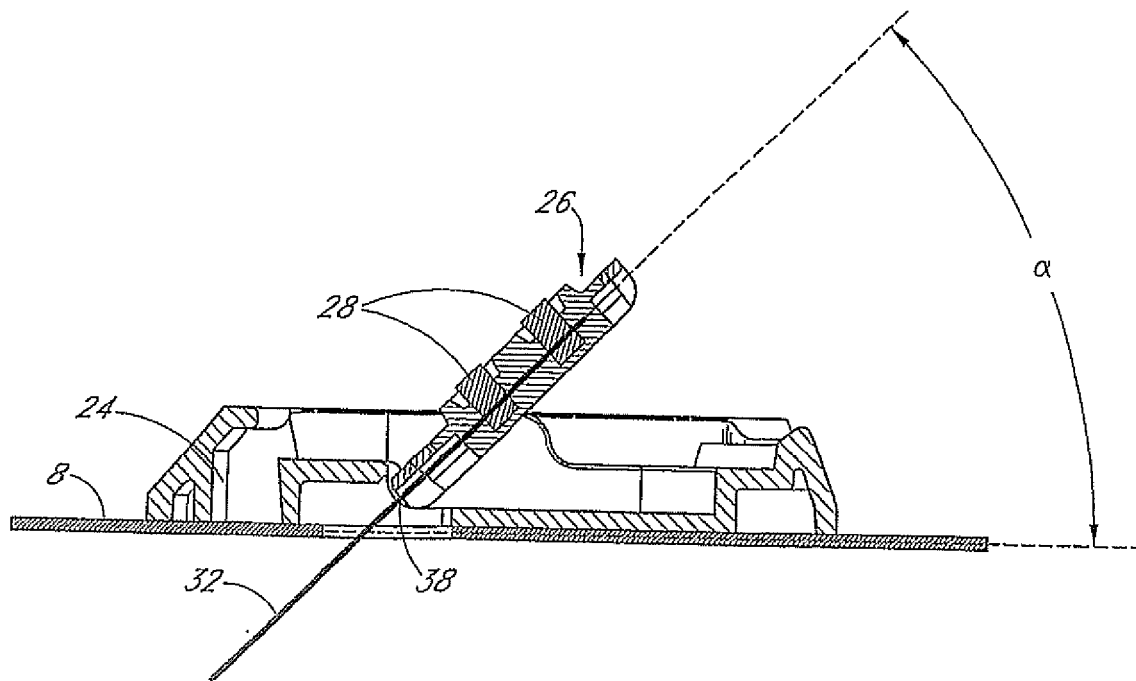


FIG. 10B

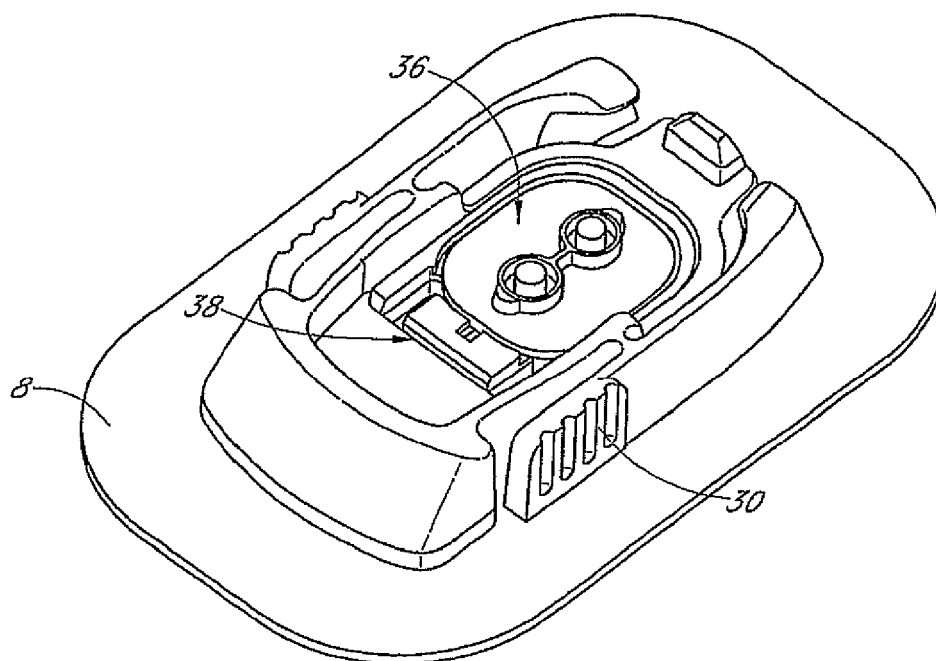


FIG. 11A

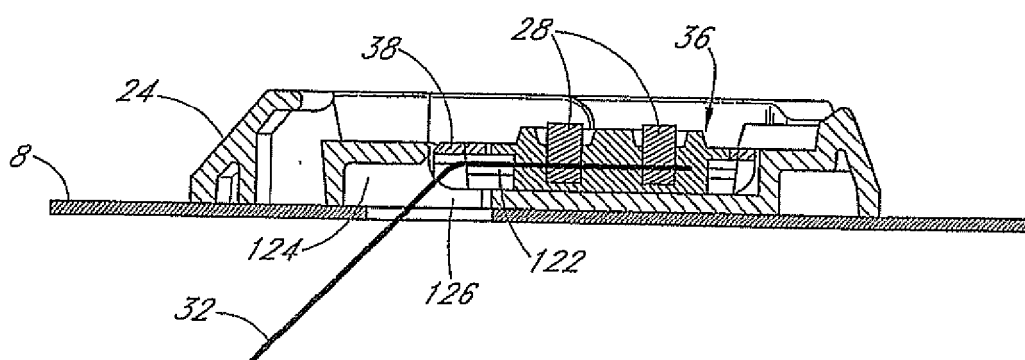


FIG. 11B

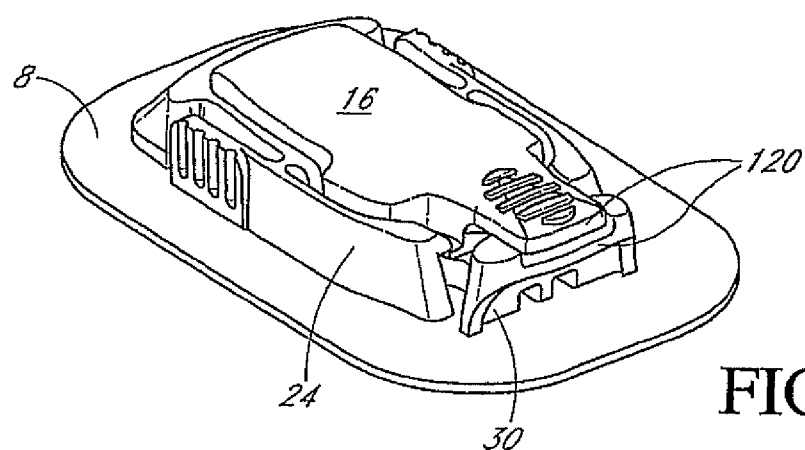


FIG. 12A

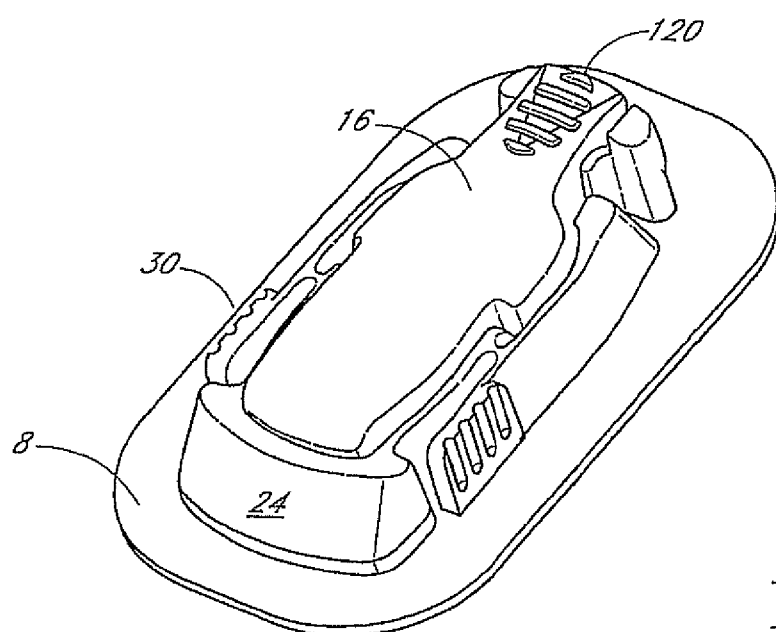


FIG. 12B

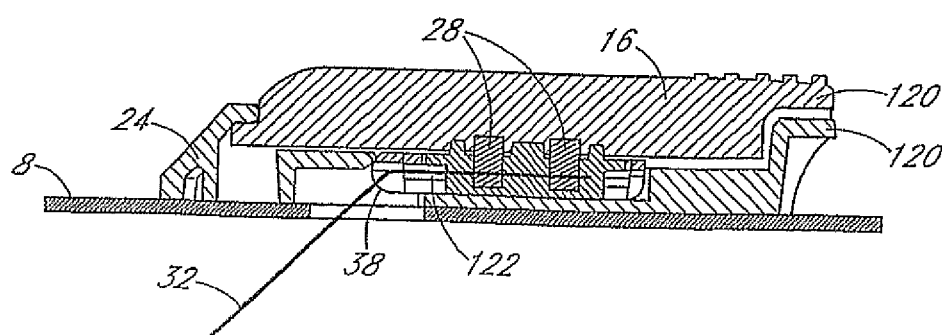


FIG. 12C

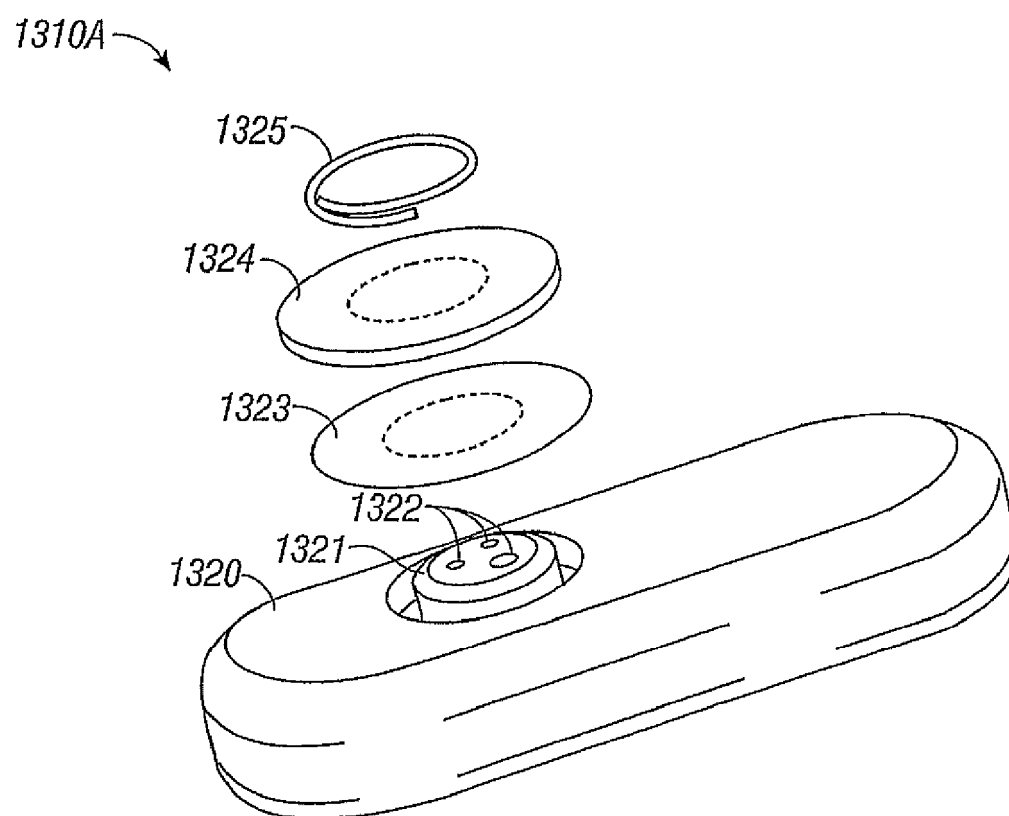


FIG. 13

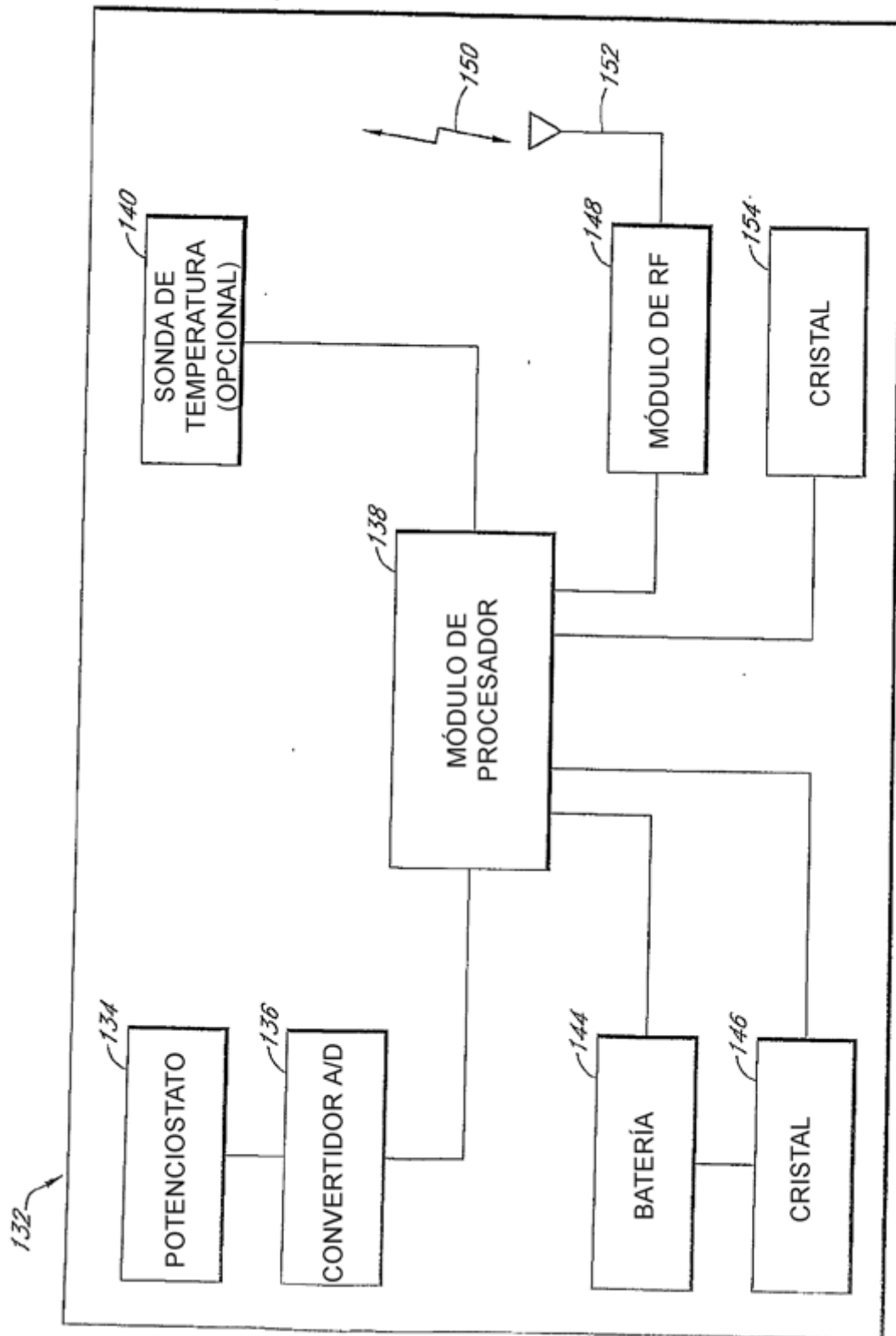


FIG. 14A

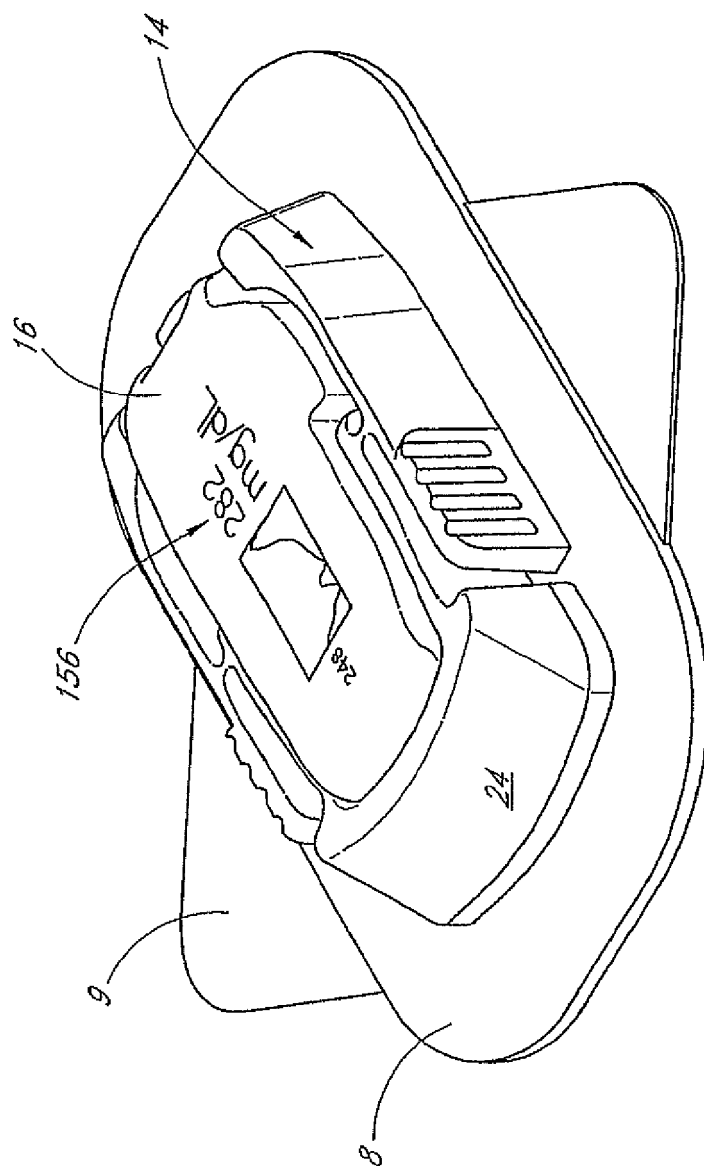
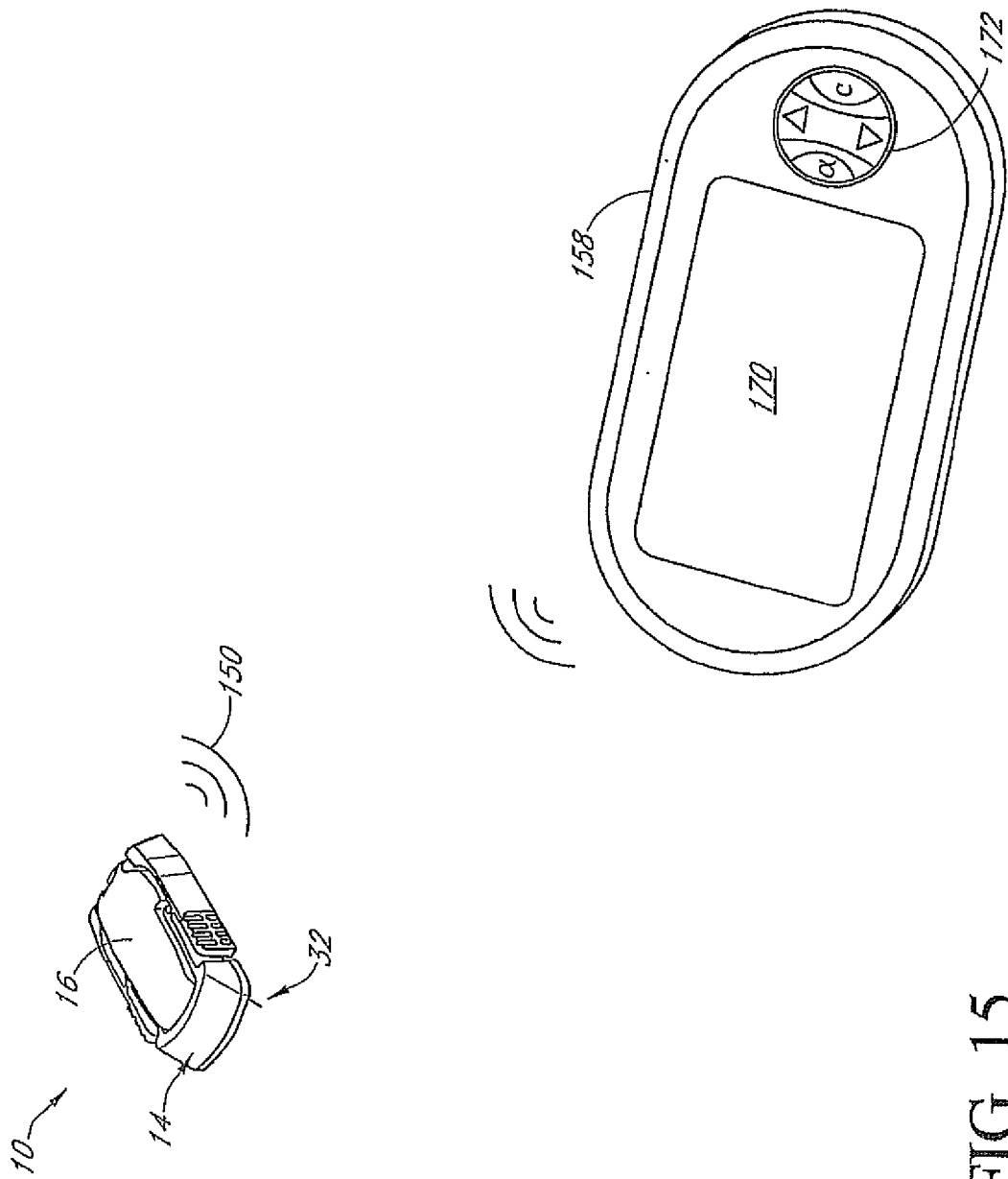


FIG. 14B



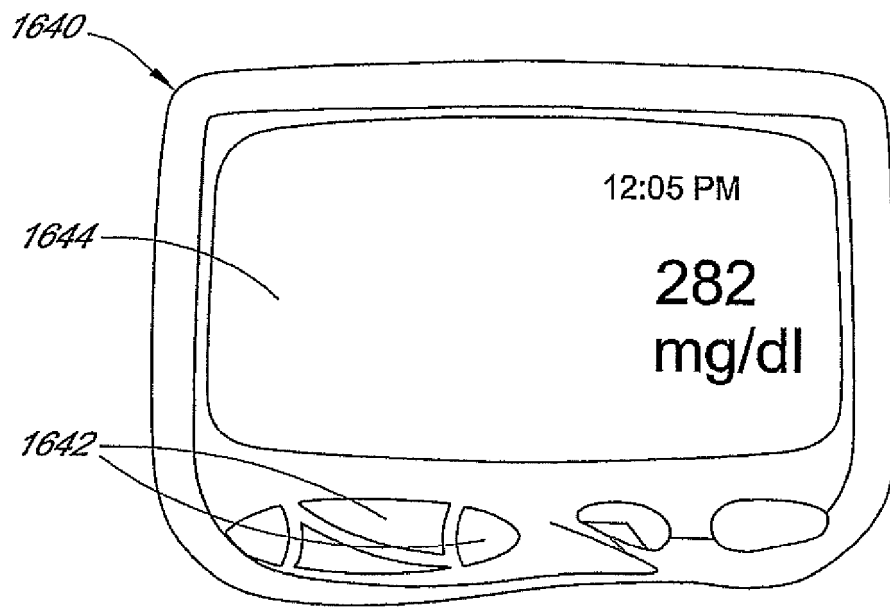


FIG. 16A

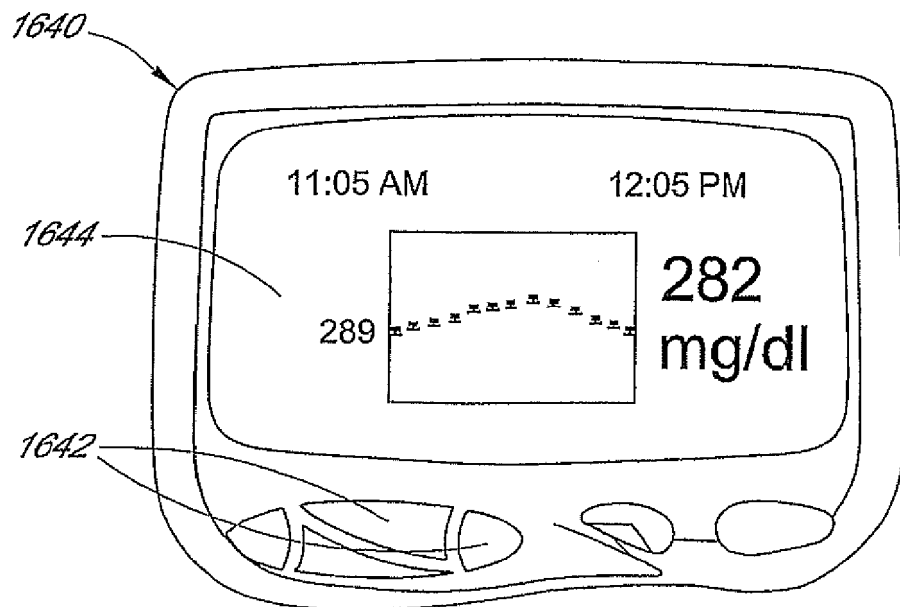


FIG. 16B

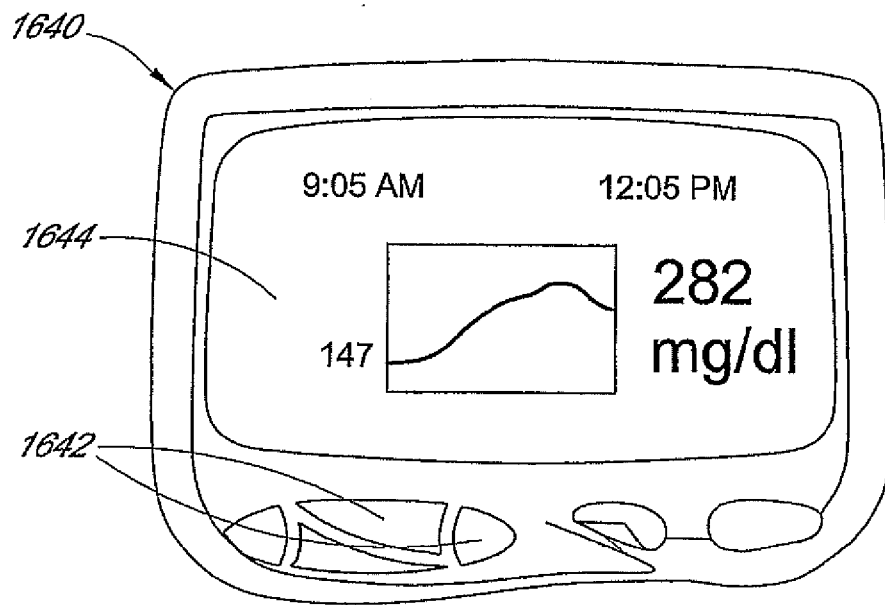


FIG. 16C

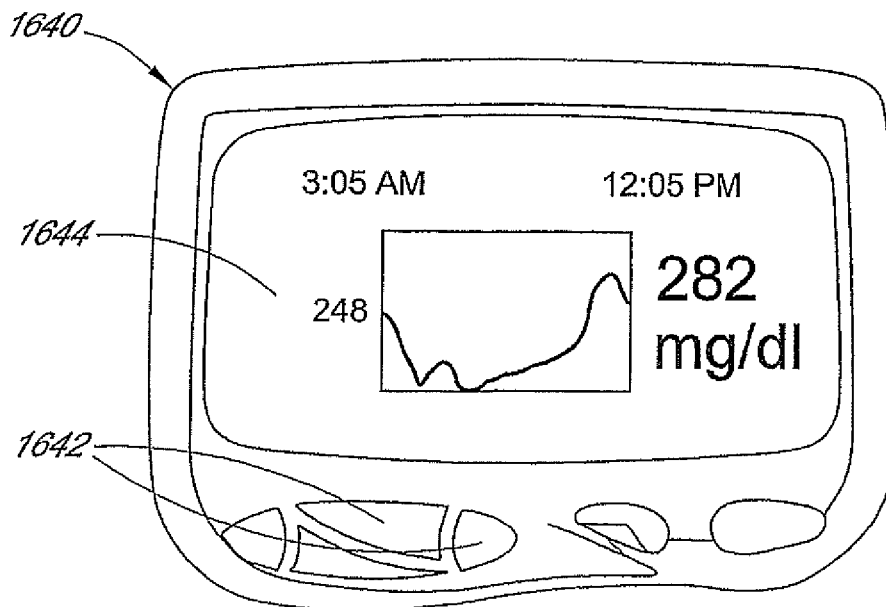


FIG. 16D

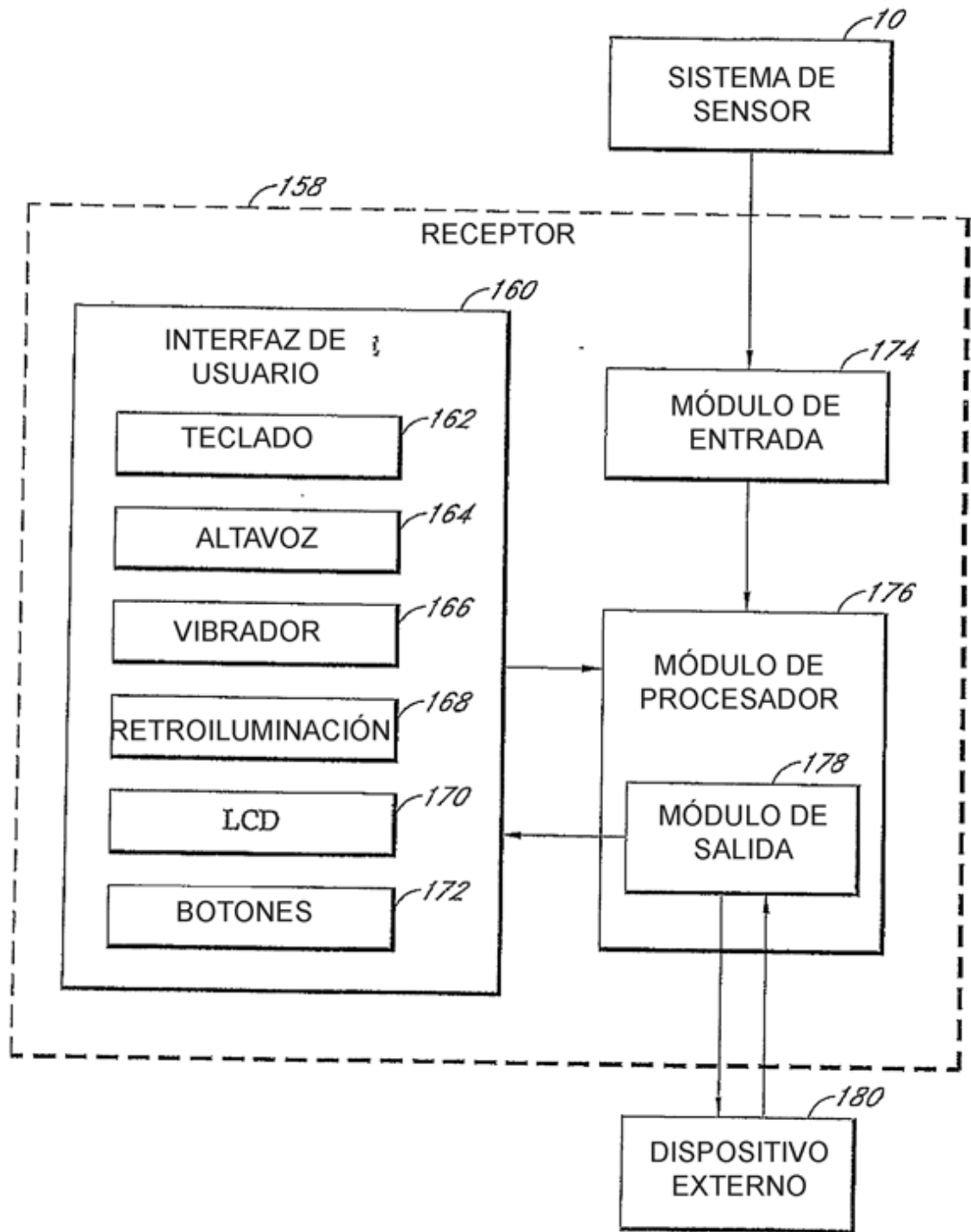


FIG. 17A

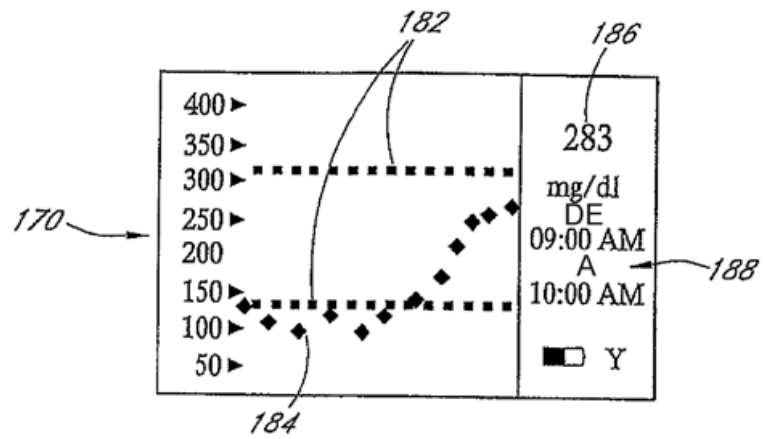


FIG. 17B

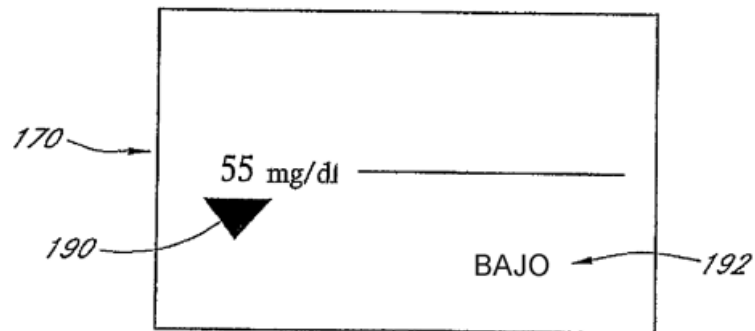


FIG. 17C

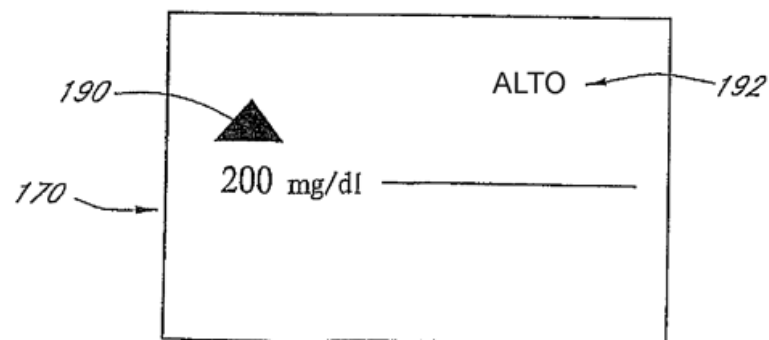


FIG. 17D

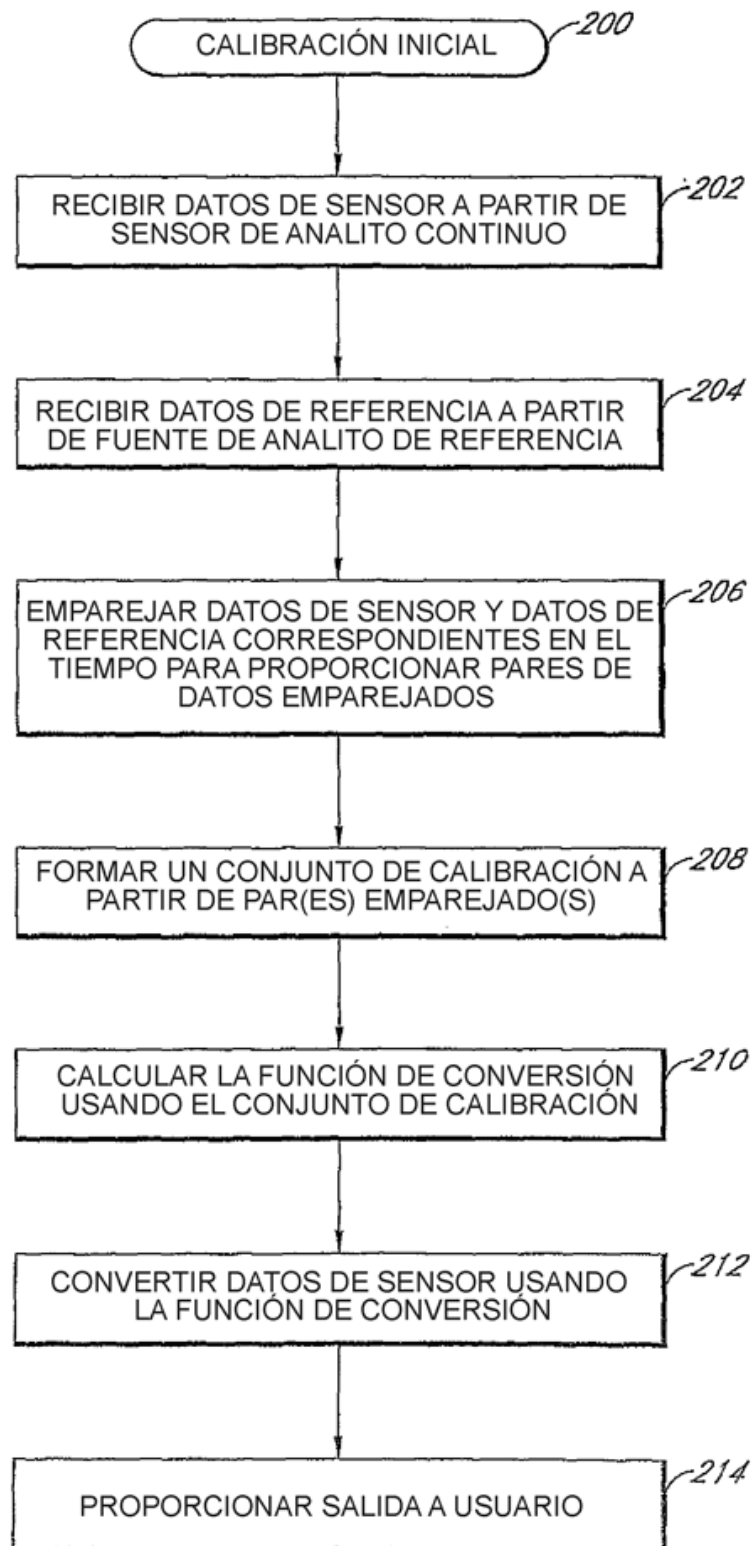


FIG. 18A

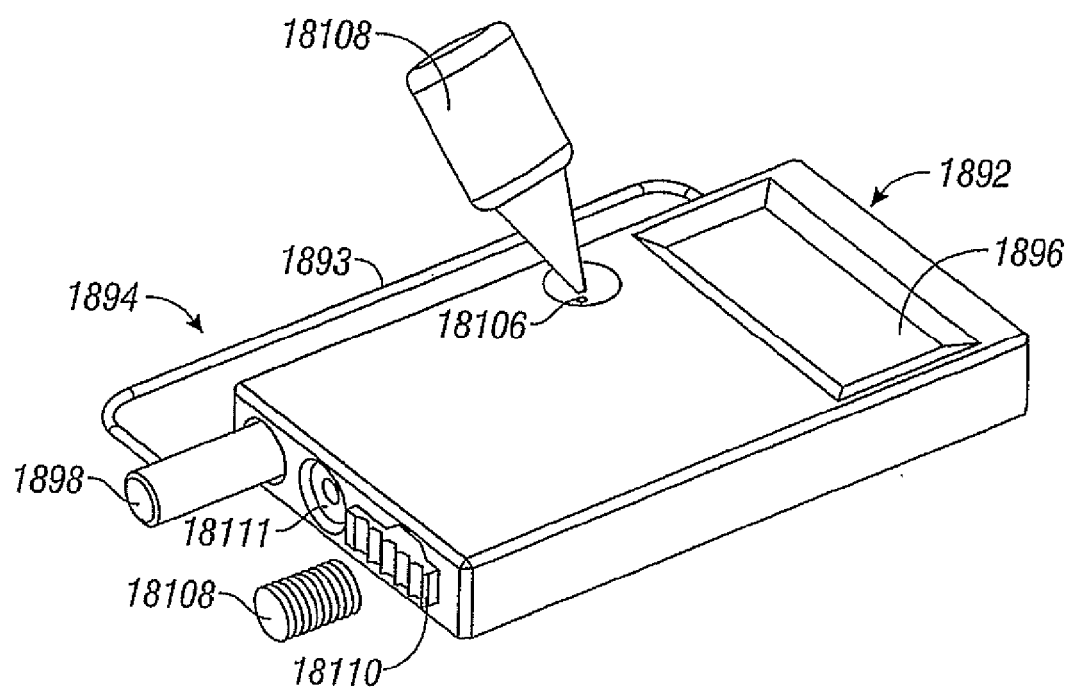


FIG. 18B

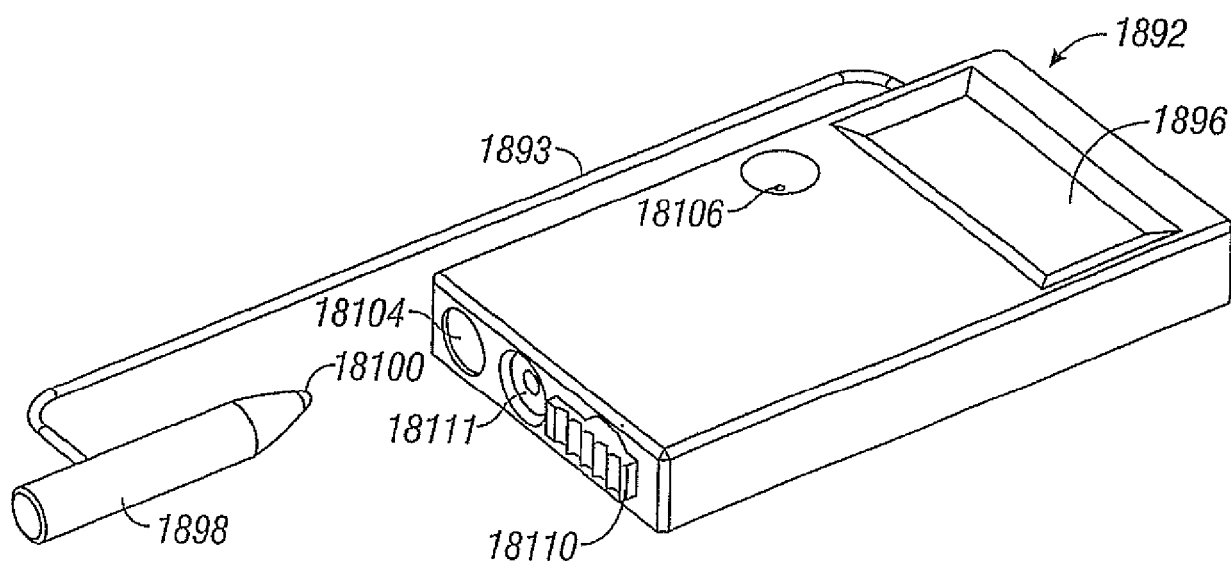


FIG. 18C

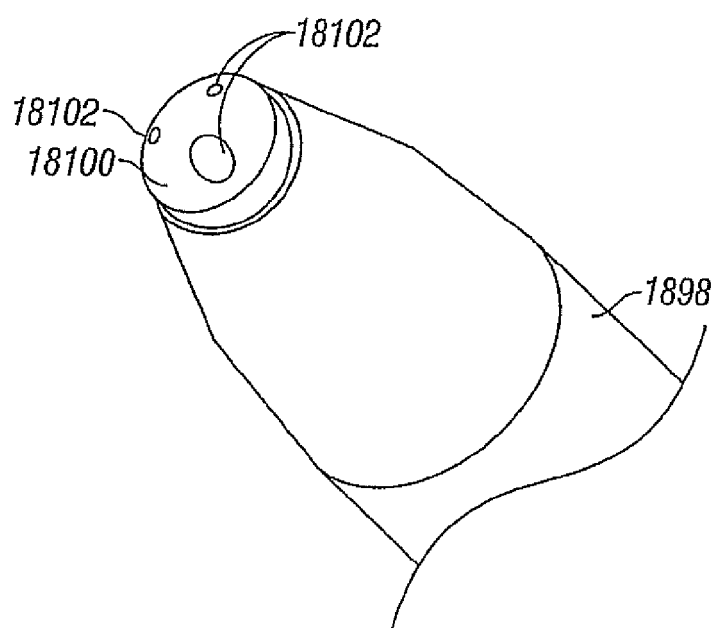


FIG. 18D

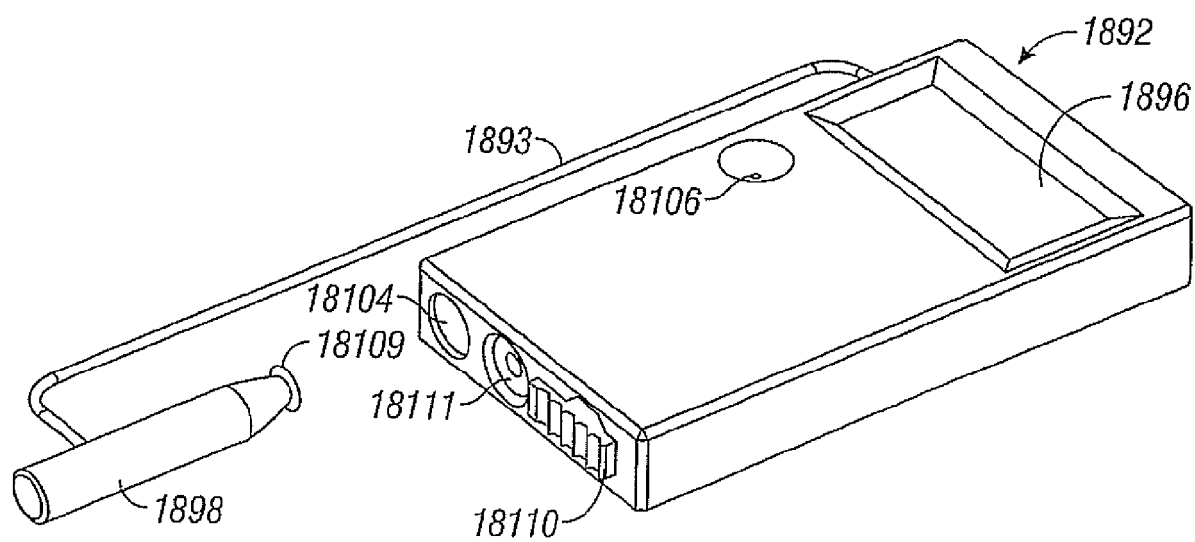


FIG. 18E

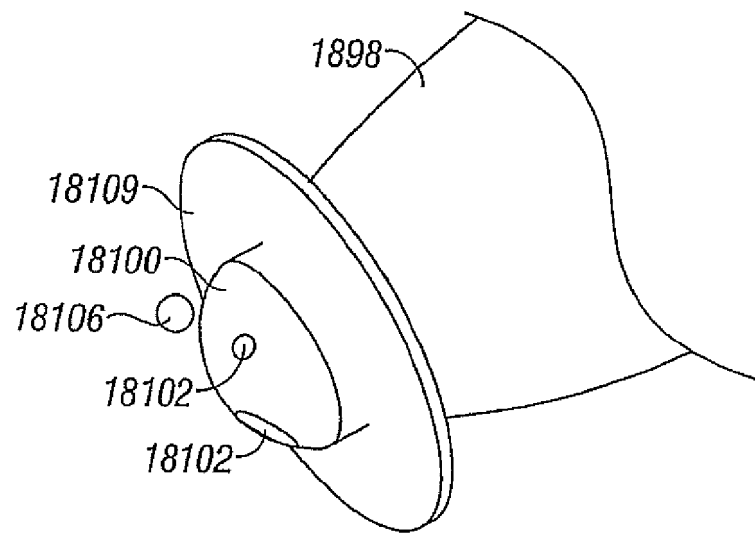


FIG. 18F

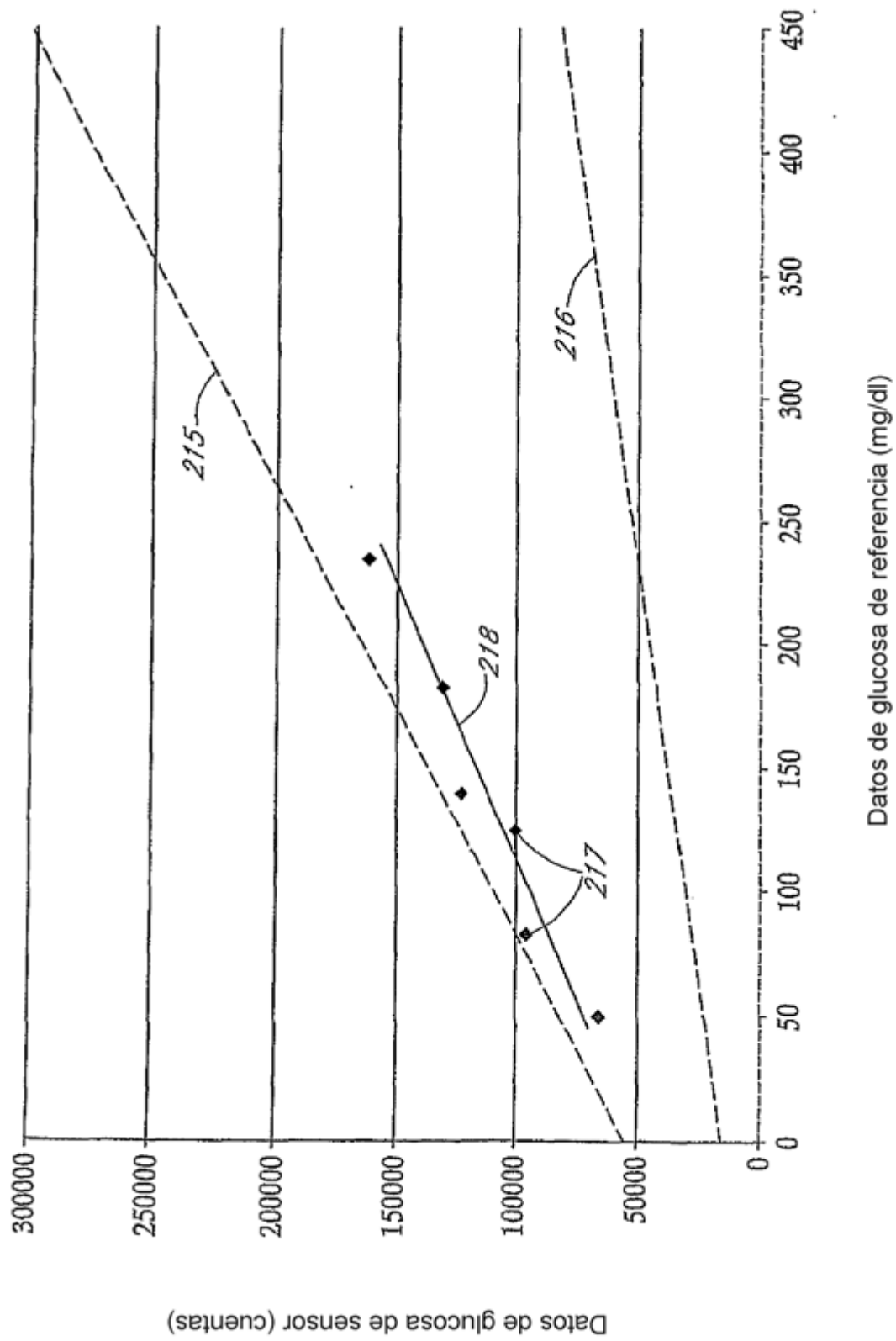
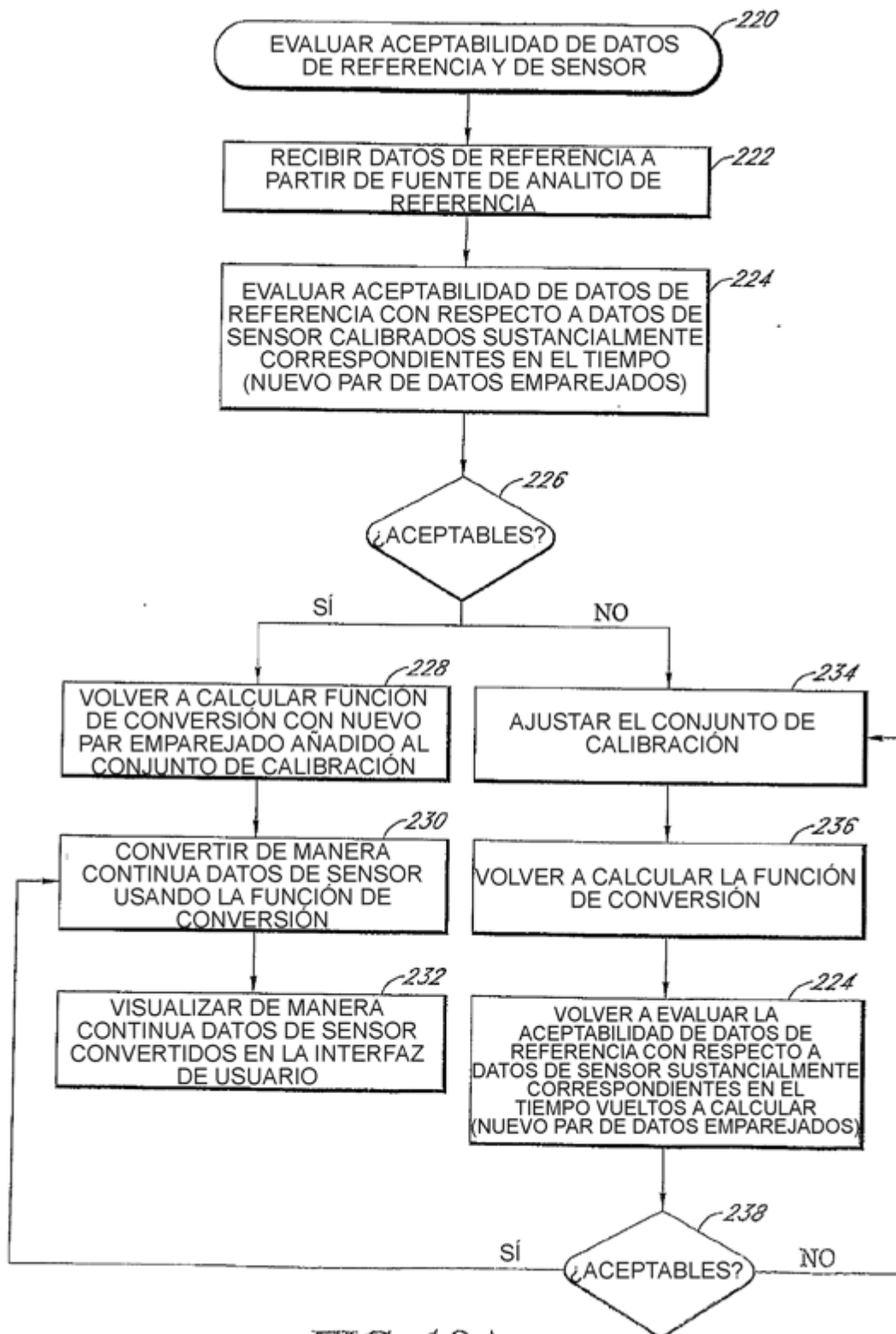


FIG. 18G



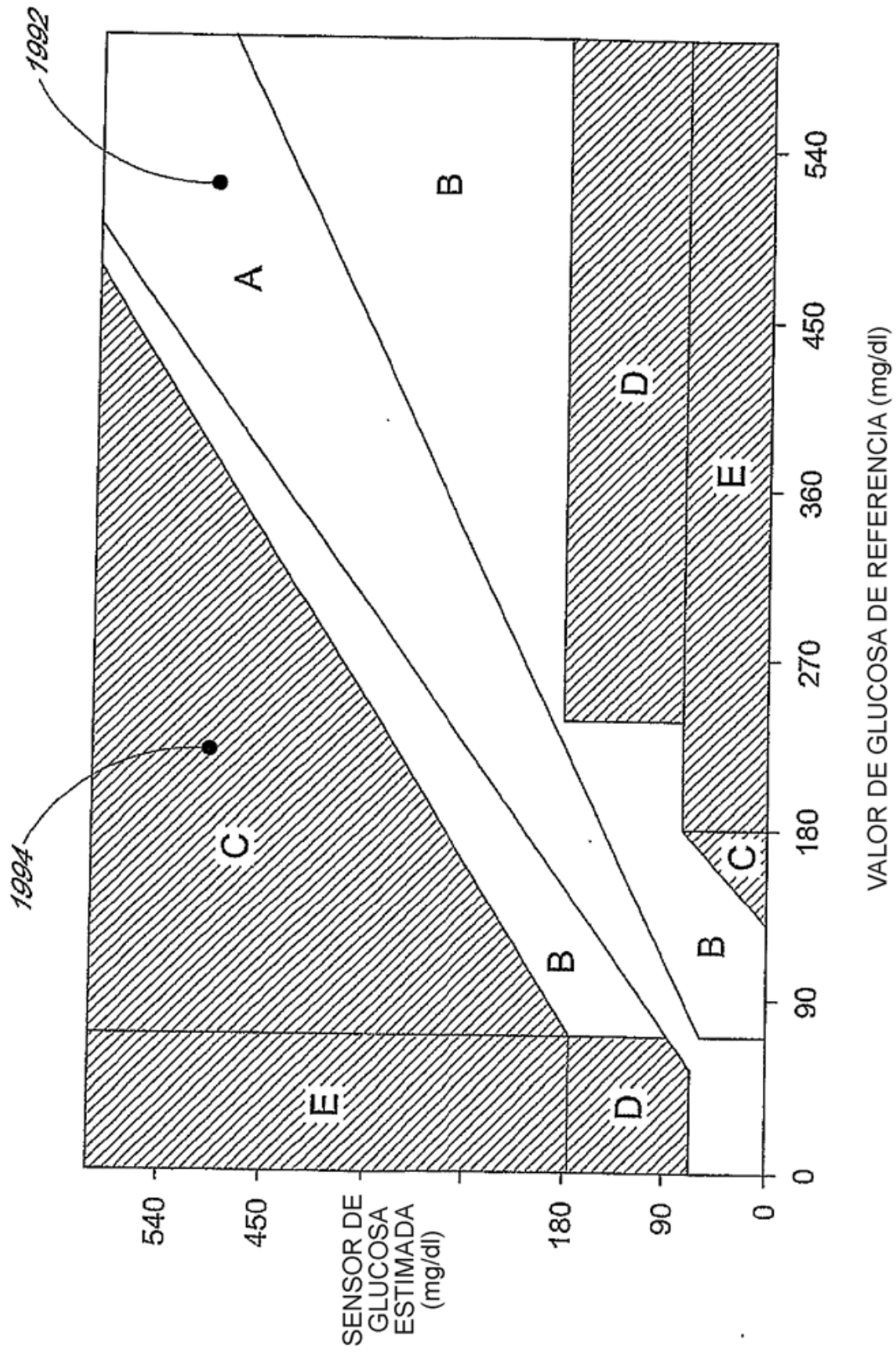


FIG. 19B

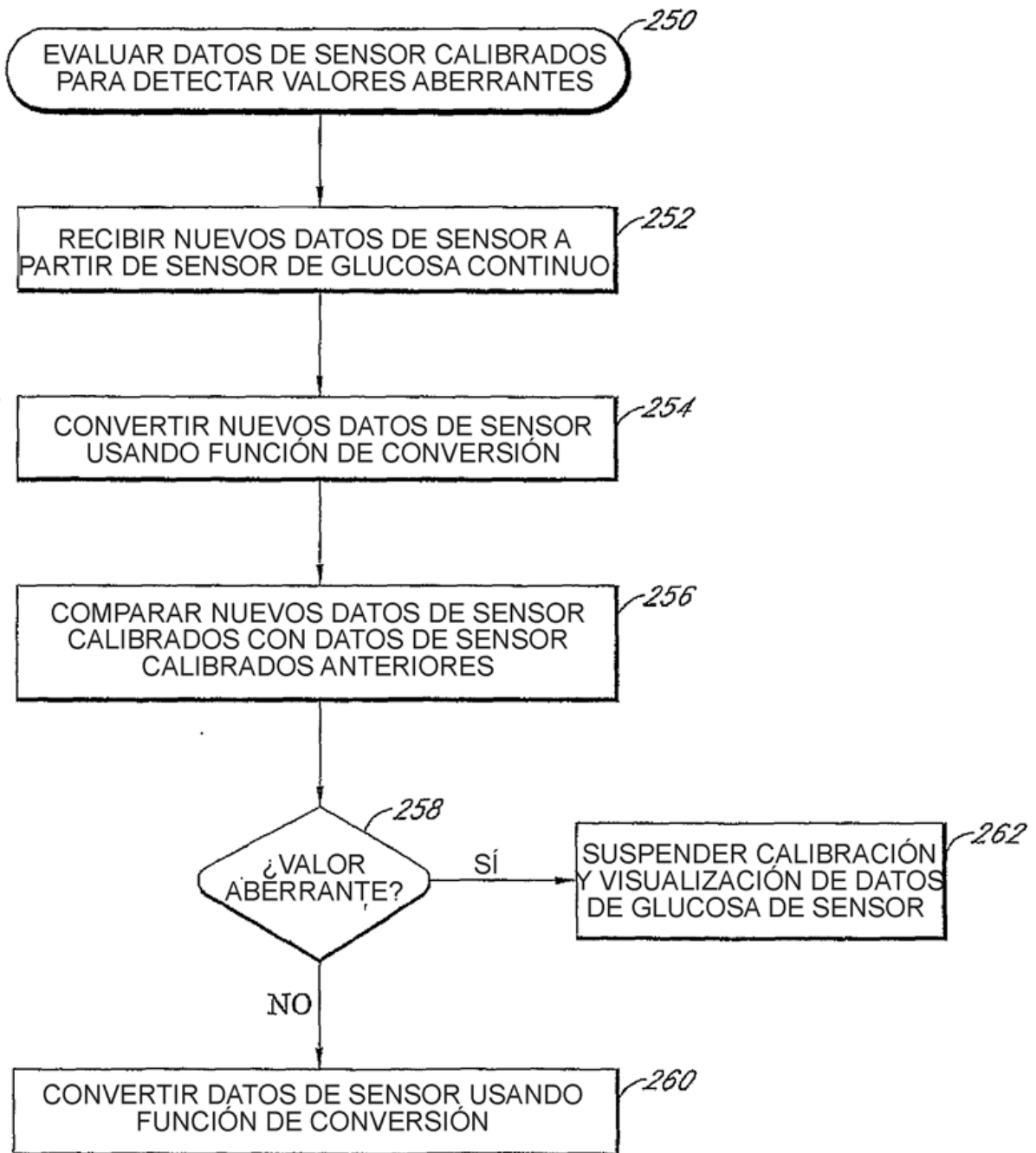


FIG. 20

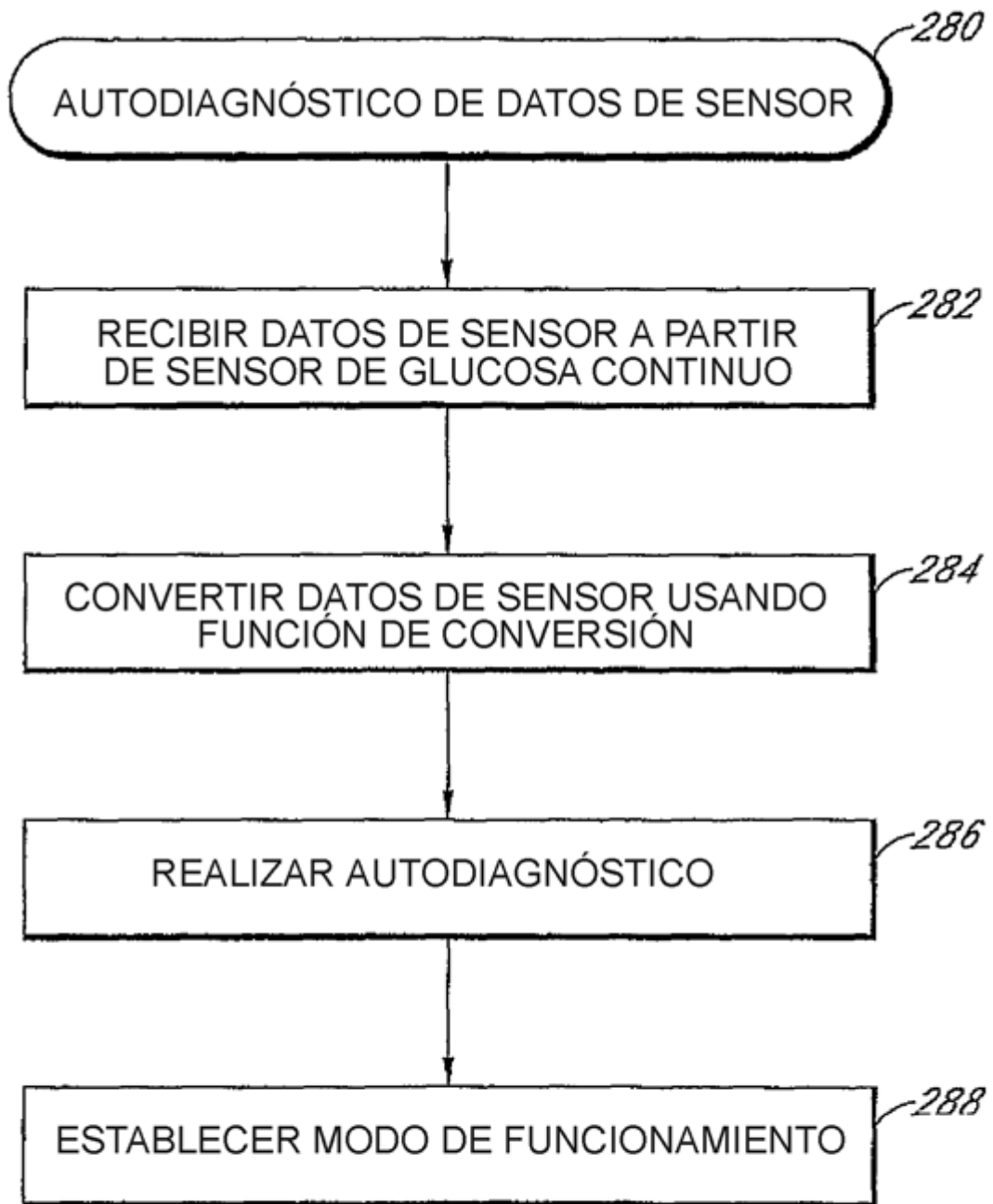


FIG. 21

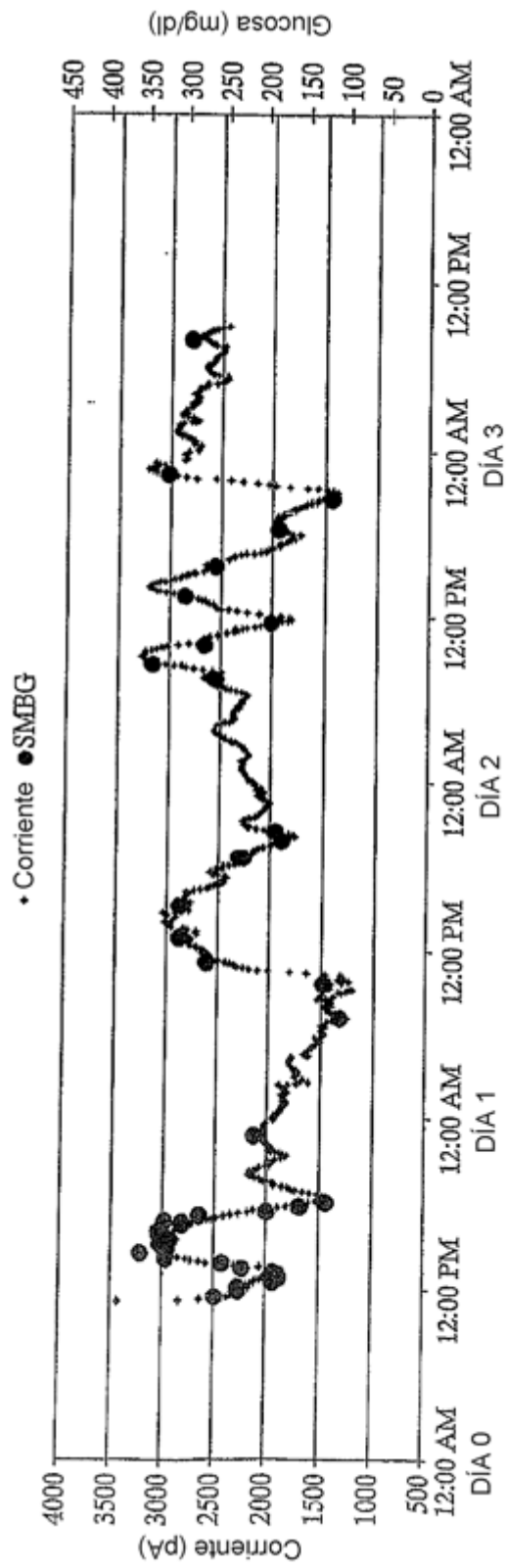


FIG. 22A

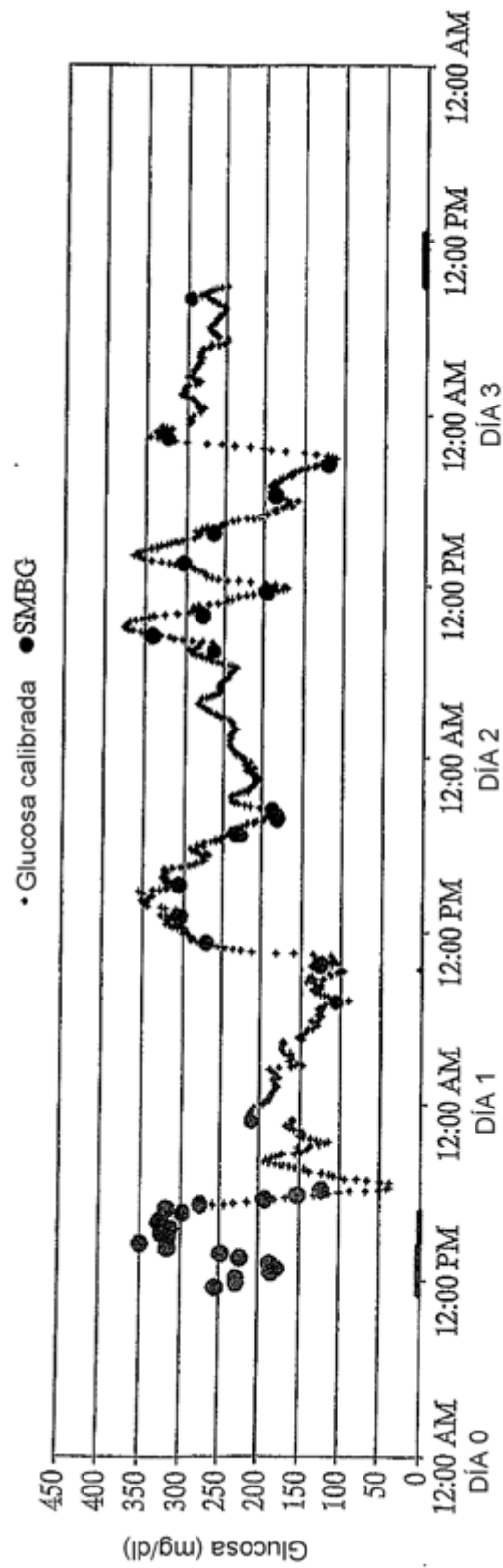


FIG. 22B

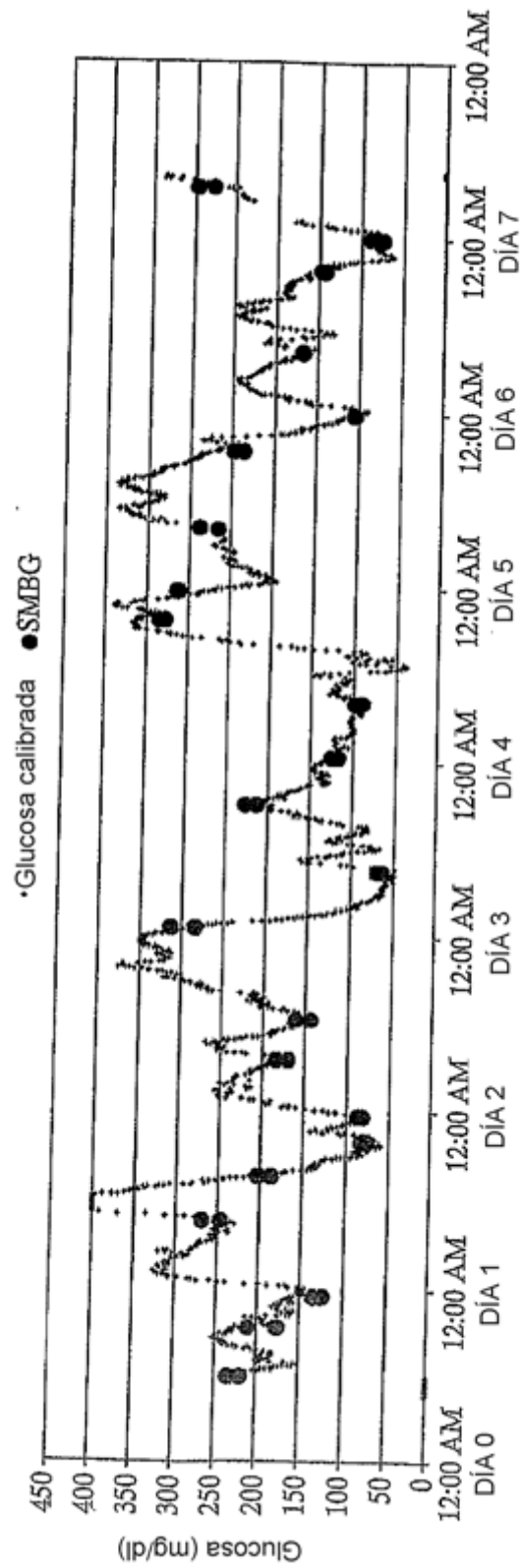


FIG. 23A

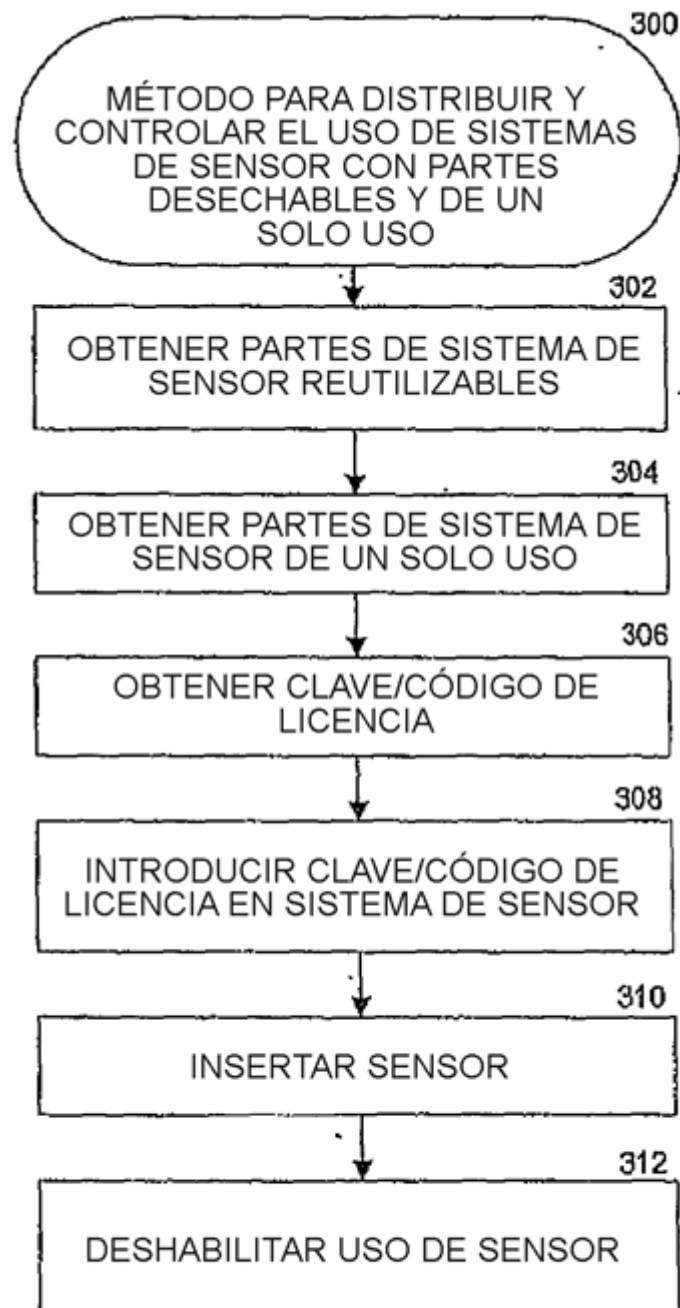


FIG. 23B

**Efecto de la exposición a haz de electrones sobre
la señal de ácido úrico 0,5 mM**

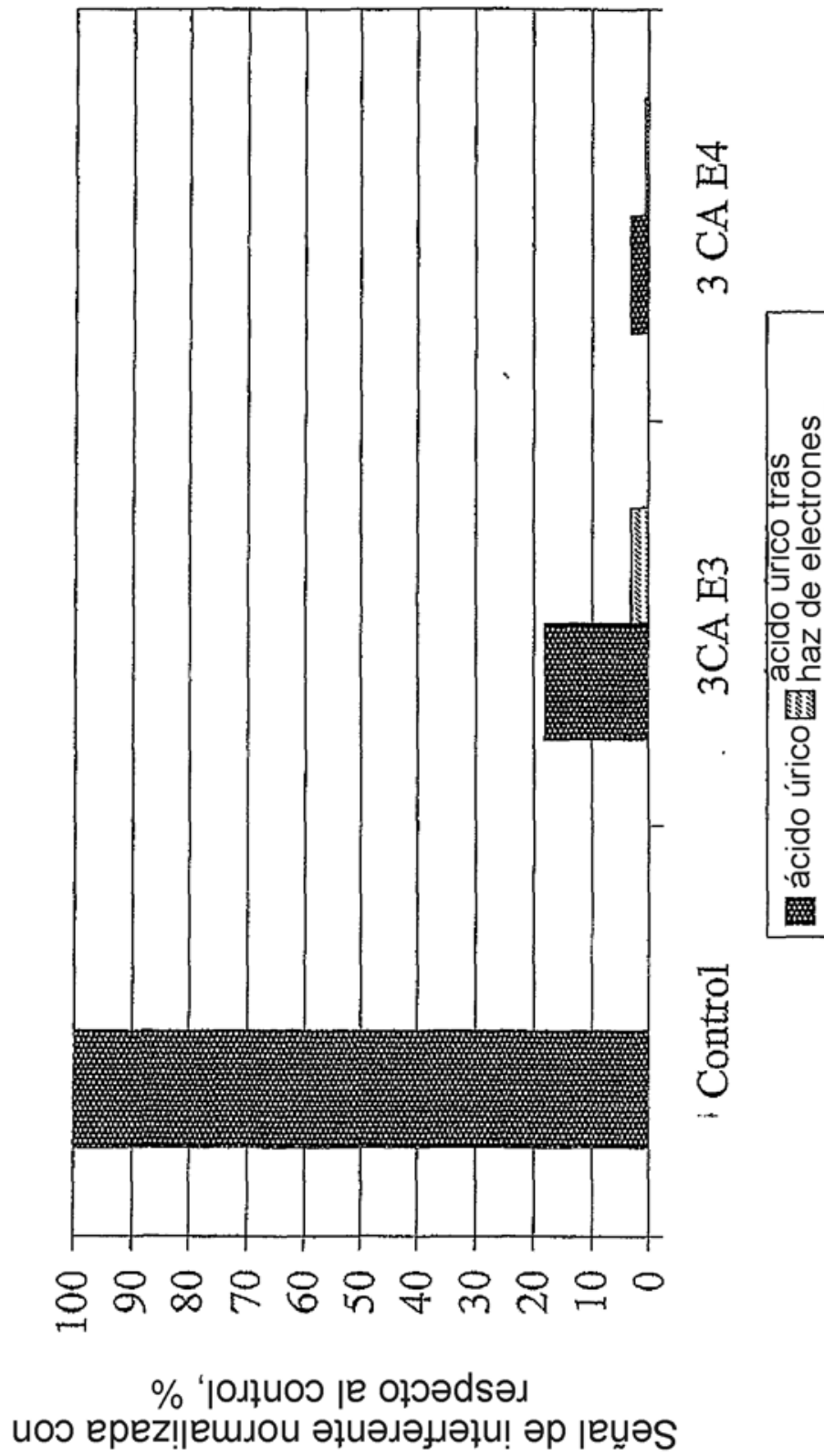


FIG.24A

Efecto de la exposición a haz de electrones sobre
la señal de ácido ascórbico 0,23 mM

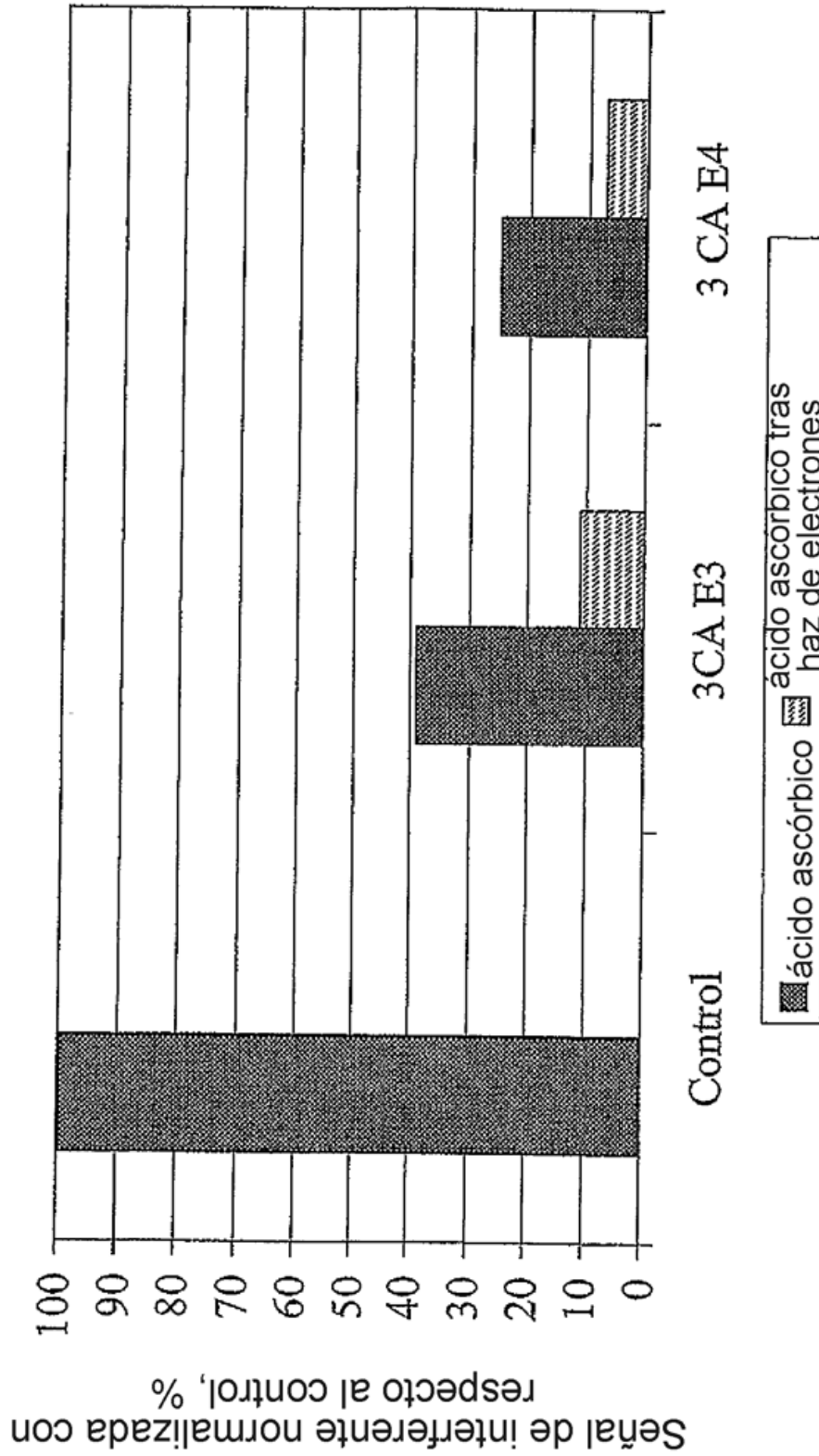


FIG. 24B

**Efecto de la exposición a haz de electrones sobre
la señal de acetaminofén 0,22 mM**

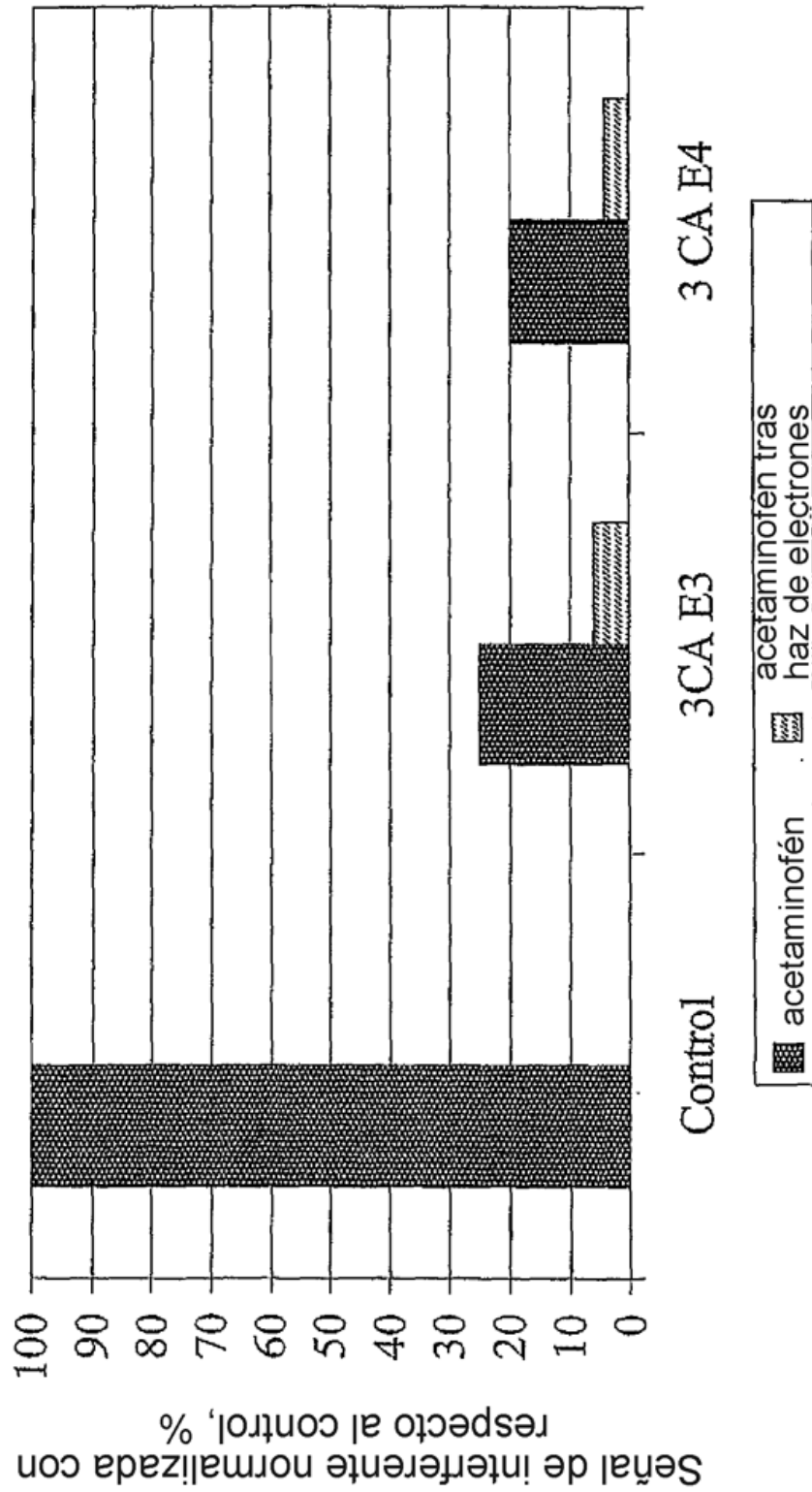


FIG. 24C

EFFECTO DE ACETAMINOFÉN SOBRE SENSOR CON DOMINIO DE INTERFERENCIA
DE ACETATO DE CELULOSA EXPUESTO A RADIACIÓN DE HAZ DE ELECTRONES

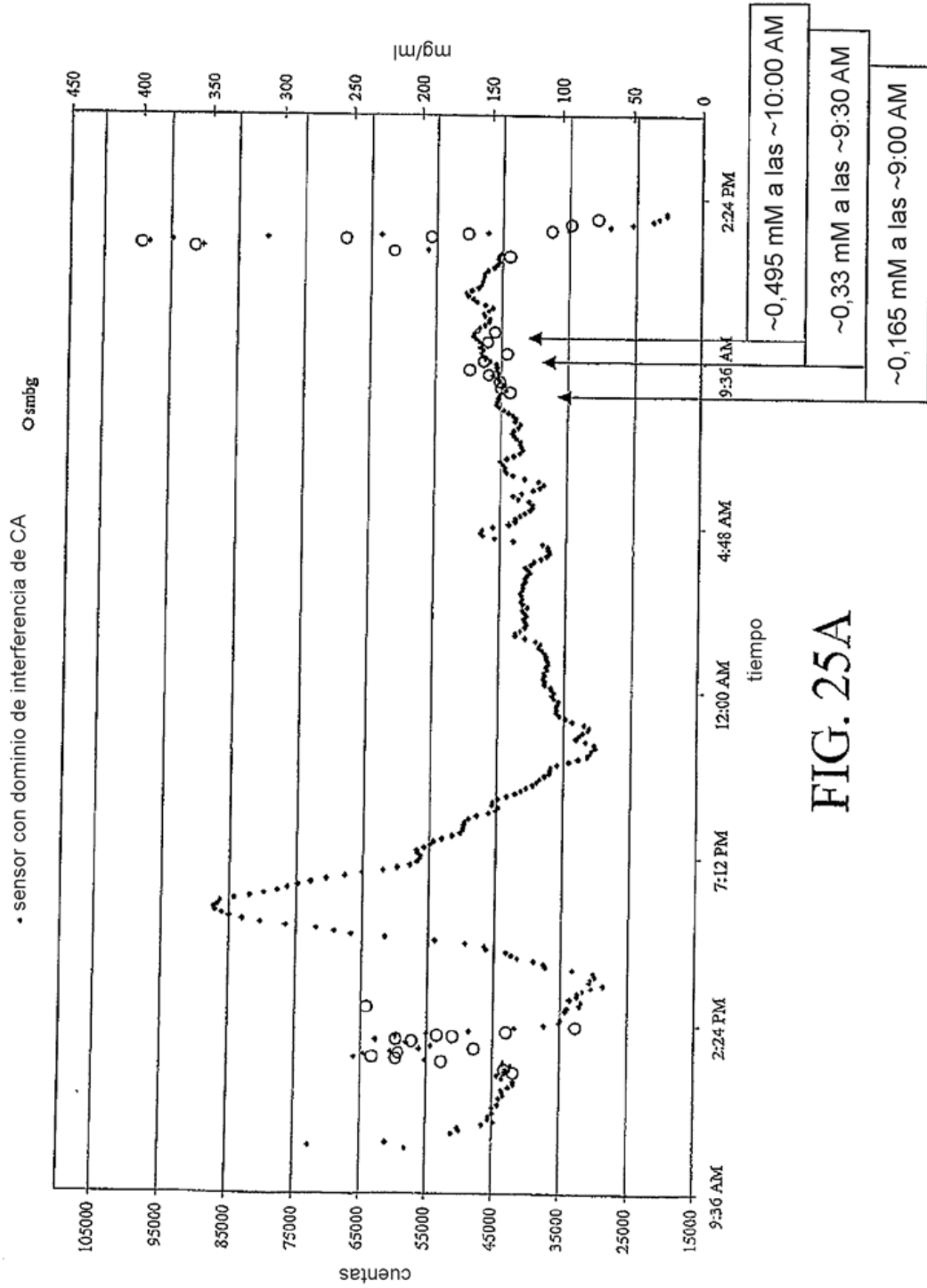


FIG. 25A

EFFECTO DE ACETAMINOFÉN SOBRE SENSOR CON DOMINIO DE INTERFERENCIA
DE CANAFIION EXPUESTO A RADIACIÓN DE HAZ DE ELECTRONES

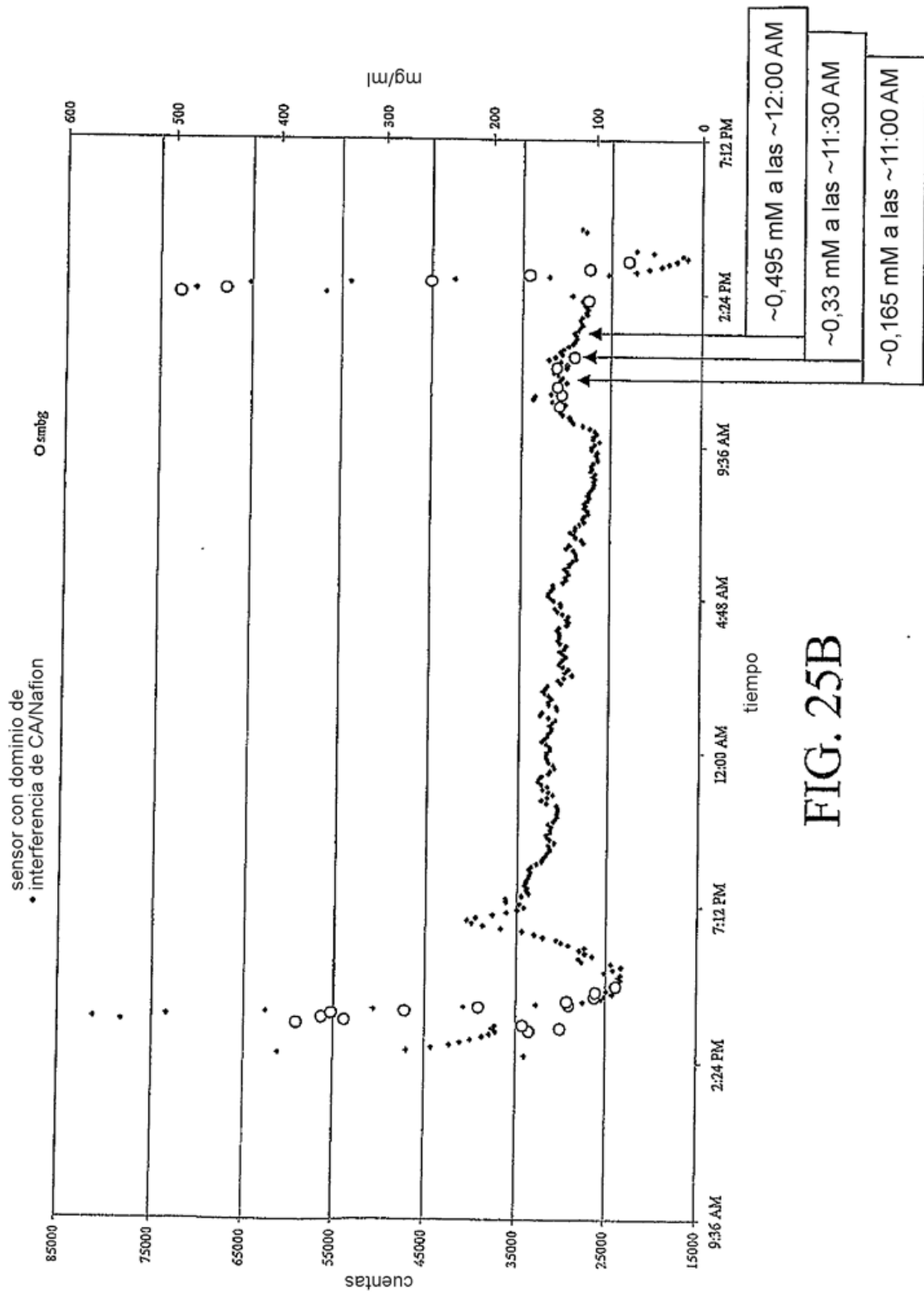


FIG. 25B

EFFECTO DE ACETAMINOFÉN SOBRE SENSOR DE CONTROL SIN DOMINIO DE INTERFERENCIA

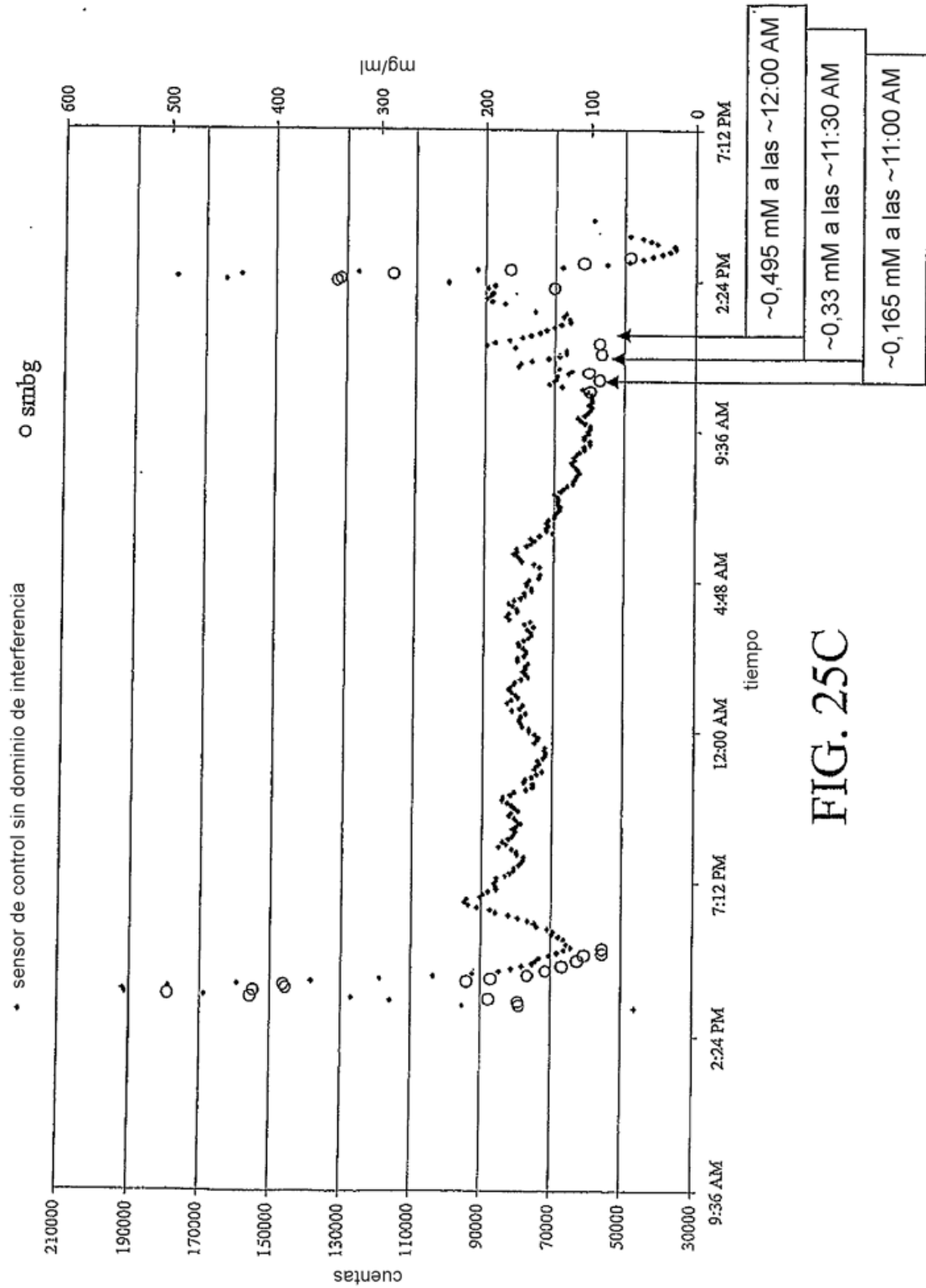


FIG. 25C

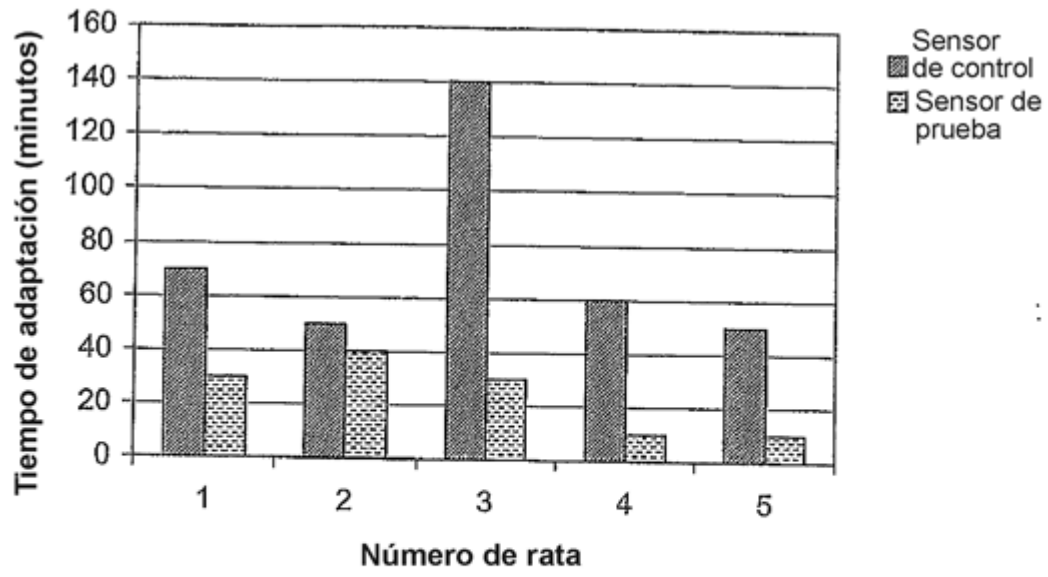


FIG.26A

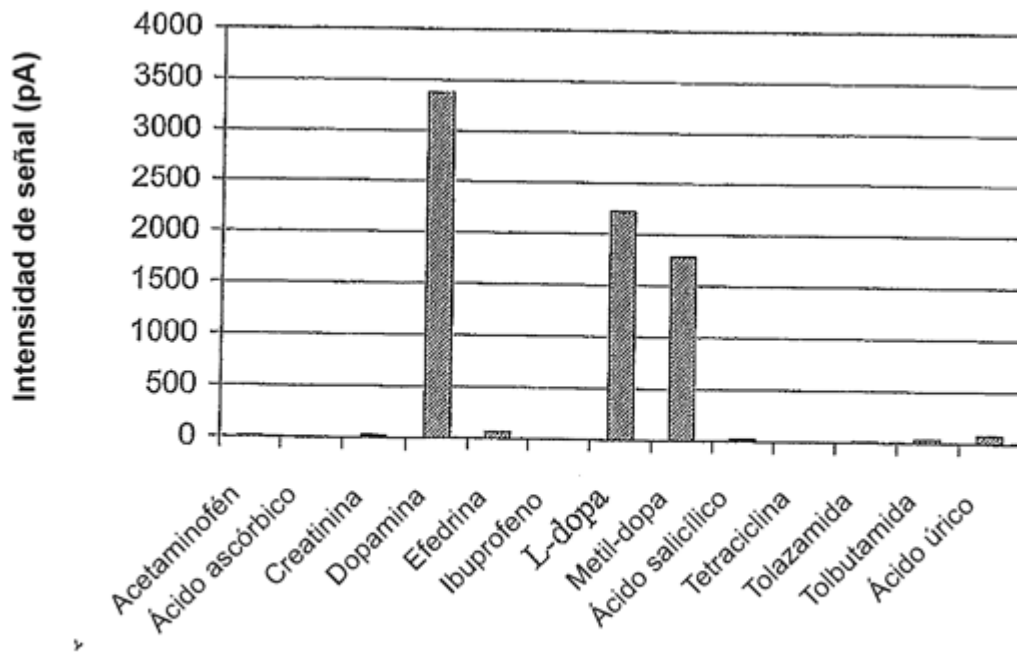


FIG. 26B

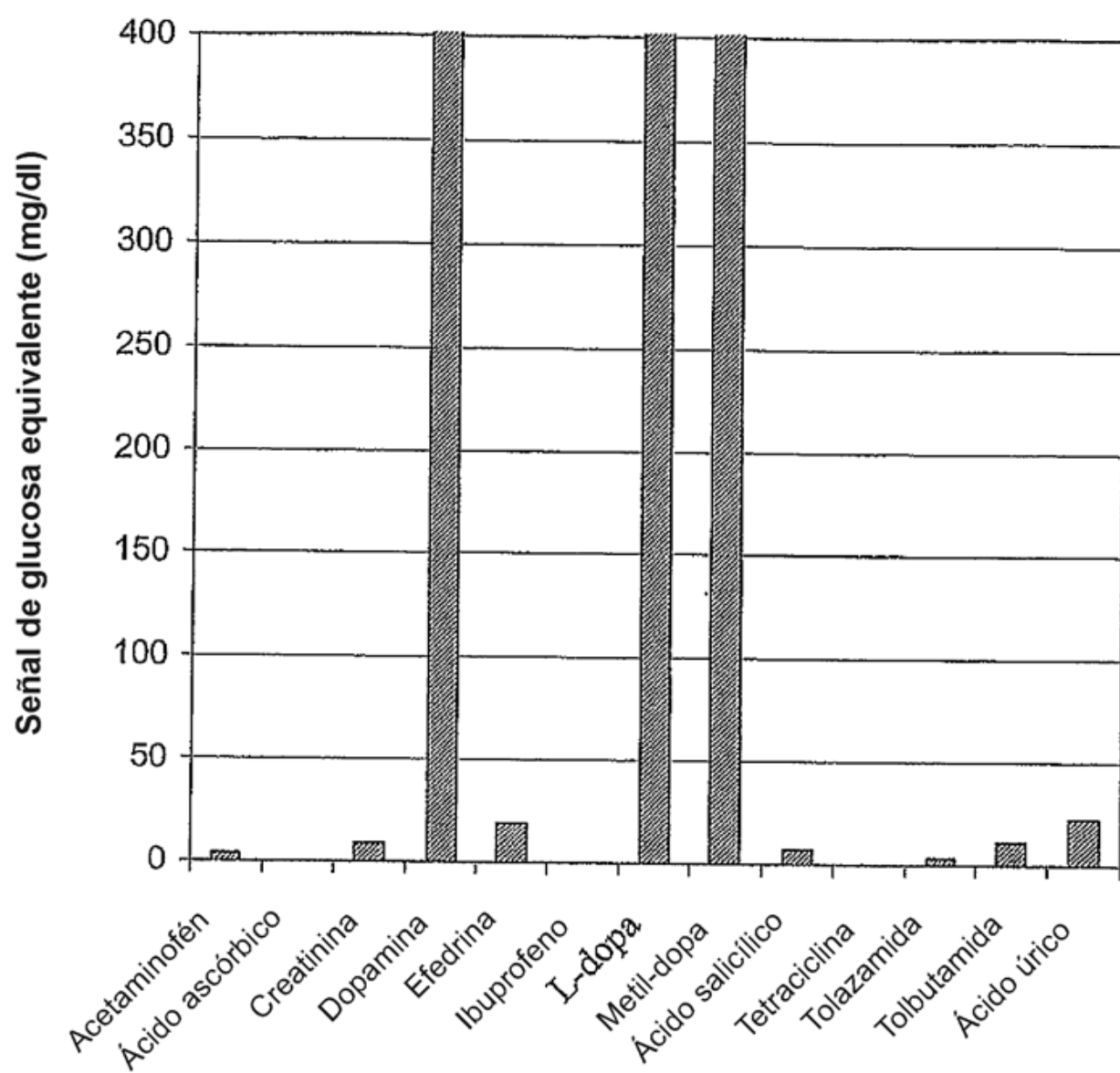


FIG. 26C

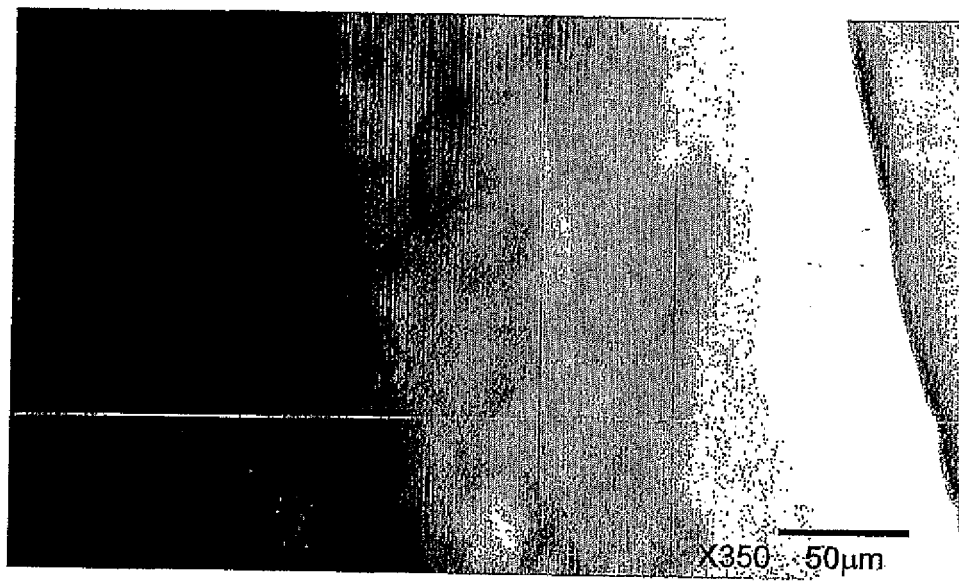


FIG. 27