



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 699 10 007 T2 2004.04.22**

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 078 258 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **699 10 007.0**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US99/10377**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **99 924 188.8**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 99/058973**

(86) PCT-Anmeldetag: **11.05.1999**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **18.11.1999**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **28.02.2001**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **30.07.2003**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **22.04.2004**

(51) Int Cl.7: **G01N 33/487**
A61B 5/00

(30) Unionspriorität:
85341 P 13.05.1998 US

(73) Patentinhaber:
Cygnus, Inc., Redwood City, Calif., US

(74) Vertreter:
Vossius & Partner, 81675 München

(84) Benannte Vertragsstaaten:
**AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LI, LU, MC, NL, PT, SE**

(72) Erfinder:
KURNIK, T., Ronald, Foster City, US

(54) Bezeichnung: **VORRICHTUNG ZUM VORHERSAGEN VON PHYSIOLOGISCHEN MESSWERTEN**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

Gebiet der Erfindung

[0001] Die Erfindung betrifft allgemein eine Vorrichtung zur Messung der Konzentration von in einem biologischen System vorhandenen chemischen Zielanalyten. Insbesondere betrifft die Erfindung eine Vorrichtung zum Vorhersagen einer künftigen oder vergangenen Konzentration eines Analyts unter Verwendung einer Reihe von Meßergebnissen, die von einem Überwachungssystem bezogen werden. Eine wichtige Anwendung der Erfindung ist die Vorhersage von künftigen oder vergangenen Blutzuckerkonzentrationen.

Hintergrund der Erfindung

[0002] Die allgemein akzeptierten Verfahren für Zeitreihenvorhersagen sind: Extrapolation linearer Regression, Extrapolation polynomischer Regression, Autoregression der gleitenden Mittelwerte (ARMA) und exponentielle Glättung, wie beschrieben von Diggle, Times Series: A Biostatistical Introduction, Oxford University Press, Oxford (1990). Lineare Regressionsmodelle sind ein akzeptables Mittel für Vorhersagen, vorausgesetzt, daß die zu analysierenden Daten linear sind. Wenn die in Betracht kommenden Daten nicht linear sind, wird häufig die polynomische Regression verwendet, um die Daten zu modellieren.

[0003] Autoregressions-(ARMA-)Verfahren sind bisher mit Erfolg bei Vorhersagen verwendet worden, wo die zugrunde liegenden Phänomene stationär sind (oder in stationäre umgewandelt werden können), wobei überlagerte Fluktuation als weißes Rauschen zum Ausdruck kommen. Diese beiden Anforderungen können bei bestimmten physiologischen Variablen erfüllt werden, aber Plasmaglucosewerte bei Diabetespatienten erfüllen diese Anforderungen im allgemeinen nicht. Das Verfahren der exponentiellen Glättung ist ein Sonderfall des ARMA-Verfahrens. Die oben beschriebenen Verfahren sagen den künftigen Wert einer Variablen auf der Grundlage des Wertes dieser Variablen zu vorherigen Zeitpunkten voraus. Information über die erste und zweite Ableitung der Variablen in bezug auf die Zeit ist nicht vorgesehen. Die Einbeziehung dieser Zeitableitungen kann die Genauigkeit des Vorhersageverfahrens dann wesentlich erhöhen, wenn der künftige Wert einer Variablen von seiner Geschwindigkeitsänderung abhängt.

Zusammenfassung der Erfindung

[0004] Die vorliegende Erfindung stellt eine Vorrichtung zur wiederholten oder kontinuierlichen Messung der Konzentration eines Analyts bereit, das in einem biologischen System vorhanden ist. Die Verwendung der Vorrichtung setzt eine wiederholte oder kontinuierliche Ermittlung eines Rohsignals aus dem biologischen System voraus, wobei sich das Rohsignal spezifisch auf den Analyt bezieht. Da die Rohsignale ermittelt werden, wird ein Kalibrierschritt durchgeführt, um das Rohsignal mit einem Meßwert zu korrelieren, der die Konzentration des im biologischen System vorhandenen Analyts anzeigt. Diese Schritte der Ermittlung und Kalibrierung werden verwendet, um eine Reihe von Meßwerten in gewählten Zeitintervallen zu gewinnen. In einer bevorzugten Ausführungsform sind die gewählten Zeitintervalle abstandsgleich. Wenn die Reihe von Meßwerten ermittelt ist, sorgt dieses Verfahren für die Vorhersage eines Meßwertes in einem künftigen Zeitintervall, das entweder ein Zeitintervall, bevor die Meßreihe ermittelt wird, oder ein Zeitintervall, nachdem die Meßreihe ermittelt worden ist, auftritt.

[0005] In bevorzugten Ausführungsformen der Erfindung werden Vorrichtungen verwendet, um unter Verwendung minimal invasiver oder nichtinvasiver Probenahmetechniken Proben aus der biologischen Probe zu extrahieren. Die Erfassungsvorrichtung, die mit irgendeiner der oben erwähnten Verfahren verwendet wird, kann jedes geeignete Erfassungselement verwenden, um das Rohsignal bereitzustellen, einschließlich physikalischer, chemischer, elektrochemischer, photochemischer, spektrophotometrischer, polarimetrischer, kolorimetrischer, radiometrischer oder ähnlicher Elemente, ohne darauf beschränkt zu sein. In bevorzugten Ausführungsformen der Erfindung wird ein Biosensor verwendet, der ein elektrochemisches Erfassungselement umfaßt.

[0006] Der Analyt kann jede spezifische Substanz oder Komponente sein, die jemand in einer chemischen, physikalischen, enzymatischen oder optischen Analyse zu ermitteln und/oder zu messen wünscht. Solche Analyte sind u. a. Aminosäuren, Enzymsubstrate oder Produkte, die einen Krankheitszustand oder Krankheitsbedingungen anzeigen, oder Marker von Krankheitszuständen oder Krankheitsbedingungen, mißbräuchlich verwendete Drogen, therapeutische und/oder pharmakologische Mittel, Elektrolyte, in Betracht kommende physiologische Analyte (z. B. Calcium, Kalium, Natrium, Chlorid, Bicarbonat (CO₂), Glucose, Harnstoff (Blut-harnstoffstickstoff), Lactat, Hämatocrit und Hämoglobin, Lipide und dgl. In bevorzugten Ausführungsformen ist der Analyt ein in Betracht kommender physiologischer Analyt, z. B. Glukose oder eine Chemikalie, die eine physiologische Wirkung hat, z. B. eine Droge oder ein pharmakologisches Mittel.

[0007] Viele verschiedene mathematische Techniken können verwendet werden, um den Meßwert in dem

weiteren Zeitintervall (z. B. nichtgemessene Werte in künftigen oder vergangenen Zeitintervallen) vorherzusagen. In einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung wird die exponentielle Taylorreihenglättungs-(TSES)-Funktion verwendet, um Meßwerte vorherzusagen. Die TSES-Funktion ist in der folgenden Gleichung dargestellt:

$$y_{n+1} = y_n + \alpha(y_n - y_{n-1}) + \frac{\alpha^2}{2}(y_n - 2y_{n-1} + y_{n-2})$$

wobei α eine optimierbare Variable ist, die eine reelle Zahl zwischen 0 und 1 ist und auf der Grundlage der bestimmten gewonnenen Meßergebnisse und der Beziehung zwischen diesen Messungen und den tatsächlichen Ergebnissen korrigiert wird; n ein Zeitintervall; und y eine Analytkonzentration oder ein Signal, das in eine Analytkonzentration umgewandelt ist, wobei das Signalmeßergebnis optimiert wird, um sich an die gesuchten Ergebnisse anzupassen, um beispielweise einer Referenzanalytkonzentration zu entsprechen.

[0008] Demzufolge ist es eine Aufgabe der Erfindung, eine Reihe von Meßwerten zu gewinnen, die in gewählten Zeitintervallen ermittelt werden, und dann die erfindungsgemäße TSES-Funktion zu verwenden, um einen künftigen Meßwert vorherzusagen, der ein Zeitintervall, nachdem die Reihe ermittelt worden ist, auftritt. Unter einem bestimmten Aspekt der Erfindung wird der vorhergesagte künftige Wert verwendet, um eine Verzögerungszeit zu beseitigen oder wesentlich zu reduzieren, die einem transdermalen Extraktionsprobenahmesystem eigen ist.

[0009] Es ist außerdem eine Aufgabe der Erfindung, eine Reihe von Meßwerten zu gewinnen, die in gleichmäßig beabstandeten Zeitintervallen ermittelt werden, und dann die erfindungsgemäße TSES-Funktion zu verwenden, um einen vergangenen Meßwert vorherzusagen, der ein Zeitintervall vor der Zeit auftritt, wo die Reihe ermittelt wird. Unter einem bestimmten Aspekt der Erfindung wird der vorhergesagte vergangene Wert in einem Kalibrierschritt verwendet, um eine Probenahmevorrichtung zu kalibrieren.

[0010] Es ist auch eine Aufgabe der Erfindung, ein Überwachungssystem zur wiederholten oder kontinuierlichen Messung eines Analyts bereitzustellen, der in einem biologischen System vorhanden ist. Das Überwachungssystem besteht aus einer betriebsfähigen Kombination aus Probenahmeeinrichtung, Erfassungseinrichtung und Mikroprozessoreinrichtung, die die Probenahmeeinrichtung und die Erfassungseinrichtung steuert. Die Probenahmeeinrichtung wird verwendet, um den Analyt wiederholt oder kontinuierlich aus dem biologischen System durch eine Haut- oder Schleimhautoberfläche des biologischen Systems zu extrahieren. Die Erfassungseinrichtung ist in betriebsfähigem Kontakt mit dem Analyt, der von der Probenahmeeinrichtung extrahiert wird, so daß die Erfassungseinrichtung ein Rohsignal aus dem extrahierten Analyt gewinnen kann, wobei sich das Signal spezifisch auf den Analyt bezieht. Die Mikroprozessoreinrichtung steht mit der Probenahmeeinrichtung und der Erfassungseinrichtung in Verbindung und wird verwendet, um: (a) die Probenahmeeinrichtung und die Erfassungseinrichtung zu steuern, um eine Serie von Rohsignalen in gewählten Zeitintervallen während einer wiederholten oder kontinuierlichen Meßperiode zu gewinnen; (b) die Rohsignale mit Meßwerten zu korrelieren, die die Konzentration des im biologischen System vorhandenen Analyts anzeigen; und (c) einen Meßwert in einem weiteren Zeitintervall vorherzusagen, das entweder ein Zeitintervall, bevor die Serie von Meßwerten ermittelt wird, oder ein Zeitintervall, nachdem die Serie ermittelt worden ist, auftritt. Unter einem Aspekt verwendet das Überwachungssystem einen iontophoretischen Strom, um das Analyt aus dem biologischen System zu extrahieren.

[0011] Es ist eine weitere Ausführungsform der Erfindung, ein Überwachungssystem zur Messung von Blutzucker bei einem Probanden bereitzustellen. Das Überwachungssystem besteht aus einer betriebsfähigen Kombination aus Erfassungseinrichtung und Mikroprozessoreinrichtung. Die Erfassungseinrichtung ist für einen betriebsfähigen Kontakt mit dem Probanden oder mit der blutzuckerhaltigen Probe geeignet, die dem Probanden entnommen wird, und wird verwendet, um ein Rohsignal zu gewinnen, das sich spezifisch auf den Blutzucker im Probanden bezieht. Die Mikroprozessoreinrichtung steht mit der Erfassungseinrichtung in Verbindung und wird verwendet, um (a) die Erfassungseinrichtung zu steuern, eine Serie von Rohsignalen (die sich spezifisch auf den Blutzucker beziehen) in gewählten Zeitintervallen zu gewinnen; (b) die Rohsignale mit Meßwerten zu korrelieren, die die Konzentration des im Probanden vorhandenen Blutzuckers anzeigen; und (c) einen Meßwert in einem weiteren Zeitintervall vorherzusagen, das entweder ein Zeitintervall, bevor die Reihe von Meßwerten ermittelt wird, oder ein Zeitintervall, nachdem sie ermittelt worden ist, auftritt. Unter einem Aspekt weist das Überwachungssystem einen biologischen Sensor bzw. Biosensor mit einem elektrochemischen Erfassungselement auf. Unter einem weiteren Aspekt weist das Überwachungssystem ein Nah-IR-Spektrometer auf.

[0012] Unter einem weiteren Aspekt können die erfindungsgemäßen Vorrichtungen eine Verbesserung der Hautdurchlässigkeit dadurch aufweisen, daß die Haut mit Mikronadeln durchstochen wird, wenn das biologische System Haut oder beispielsweise eine Schleimhautfläche einschließt. Ein solches Einstechen mit Mikronadeln kann die Extraktion des in Betracht kommenden Analyts aus dem biologischen System erleichtern.

[0013] Weitere Aufgaben, Vorteile und neuartige Merkmale der Erfindung sind teilweise in der nachfolgenden

Beschreibung ausgeführt und werden zum Teil für den Fachmann bei der Lektüre der nachfolgenden Beschreibung deutlich oder können bei der praktischen Umsetzung der Erfindung erlernt werden.

Kurzbeschreibung der Zeichnungen

[0014] **Fig. 1A** stellt eine Draufsicht eines iontophoretischen Aufnahmereservoirs und eine Elektrodenanordnung zur Verwendung in einer erfindungsgemäß aufgebauten transdermalen Probenahmevorrichtung dar.

[0015] **Fig. 1B** stellt die Seitenansicht des iontophoretischen Aufnahmereservoirs und eine Elektrodenanordnung dar, die in **Fig. 1A** gezeigt sind.

[0016] **Fig. 2** ist eine bildliche Darstellung einer iontophoretischen Probenahmevorrichtung, die das iontophoretische Aufnahmereservoir und die Elektrodenanordnung aus **Fig. 1A** und **1B** aufweist.

[0017] **Fig. 3** zeigt eine Zeitreihe (Zeiten t_1 , t_2 , t_3 und t_4) und zwei entsprechende Reihen von Messungen, die in dieser Zeitreihe (y_{n-2} , y_{n-1} und y_n) und (y_n , Y_{n-1} und y_{n-2}) durchgeführt wurden und die jeweils verwendet werden, um künftige oder vergangene Messungen der Variablen y zu einer Zeit $n+1$ unter Verwendung des hier beschriebenen Verfahrens vorherzusagen.

[0018] **Fig. 4, 5** und **6** zeigen experimentelle Daten des iontophoretischen Flusses im Vergleich zu vorhergesagten Werten, die unter Verwendung des hier beschriebenen Verfahrens ermittelt wurden.

[0019] **Fig. 7** ist eine erweiterte bildliche Darstellung der Komponenten, die eine Ausführungsform eines automatischen Probenahmesystems zur Verwendung bei der praktischen Umsetzung der Erfindung aufweist.

[0020] **Fig. 8** ist eine Darstellung einer Ausführungsform einer bimodalen Elektrodenausführung. Die Figur stellt eine schematische Ansicht der Elektrodenanordnung **83** von oben dar. In der Figur ist die bimodale Elektrode mit **80** bezeichnet und kann beispielsweise eine iontophoretische/Gegenelektrode aus Ag/AgCl sein. Die Erfassungs- oder Arbeitselektrode (die beispielsweise aus Platin besteht) ist mit **81** bezeichnet. Die Referenzelektrode ist mit **82** bezeichnet und kann beispielsweise eine Ag/AgCl-Elektrode sein. Die Komponenten sind auf einem geeigneten nichtleitenden Substrat **84**, z. B. Kunststoff oder Keramik, angeordnet. Die leitenden Leitungen **87**, die zu der Anschlußstelle **85** führen, sind mit einem zweiten nichtleitenden Stück **86** eines gleichen oder anderen Materials überzogen. In diesem Beispiel einer solchen Elektrode ist die Arbeitselektrodenfläche annähernd $1,35 \text{ cm}^2$. Die gestrichelte Linie in **Fig. 8** stellt die Ebene der schematischen Schnittansicht in **Fig. 9** dar.

[0021] **Fig. 9** ist eine Darstellung einer schematischen Schnittansicht der bimodalen Elektroden, wie sie in Verbindung mit einer Referenzelektrode und einem Hydrogelpolster verwendet werden können. In dieser Figur sind die Komponenten folgende: bimodale Elektroden **90** und **91**; Erfassungselektroden **92** und **93**; Referenzelektroden **94** und **95**; ein Substrat **96**; und Hydrogelpolster **97** und **98**.

Ausführliche Beschreibung der bevorzugten Ausführungsformen

[0022] Bevor die Erfindung ausführlich beschrieben wird, versteht es sich, daß die Erfindung nicht auf bestimmte Zusammensetzungen oder biologische Systeme beschränkt ist, da diese sich natürlich ändern können. Es versteht sich auch, daß die hier verwendete Terminologie nur zum Zwecke der Beschreibung bestimmter Ausführungsformen dient und keinen einschränkenden Charakter hat.

[0023] Die Einzahlformen "ein", "eine" und "der", "die", "das", wie sie in dieser Beschreibung und in den beigefügten Ansprüchen verwendet werden, schließen die Pluralbedeutung ein, wenn der Inhalt nicht eindeutig etwas anderes aussagt. Beispielsweise schließt also "ein Analyt" Analytgemische ein usw.

[0024] Wenn nichts anderes angegeben ist, haben alle technischen und wissenschaftlichen Begriffe, die hier verwendet werden, eine Bedeutung, wie sie vom normalen Fachmann des Fachgebiets verstanden wird, das die Erfindung betrifft. Obwohl alle Verfahren und Materialien, die den hier beschriebenen gleich oder äquivalent sind, in der Praxis zur Prüfung der vorliegenden Erfindung verwendet werden können, sind hier bevorzugte Materialien und Verfahren beschrieben.

[0025] Bei der Beschreibung und Anspruchsformulierung der vorliegenden Erfindung wird die folgende Terminologie entsprechend den nachstehend gegebenen Definitionen verwendet.

Definitionen

[0026] Die Begriffe "Analyt" und "Zielanalyt" werden hier verwendet, um jedes in Betracht kommende physiologische Analyt zu bezeichnen, das eine spezifische Substanz oder Komponente ist, die in einer chemischen, physikalischen, enzymatischen oder optischen Analyse nachgewiesen und/oder gemessen wird. Ein nachweisbares Signal (z. B. ein chemisches Signal oder ein elektrochemisches Signal) kann, entweder direkt oder indirekt, aus einem solchen Analyt oder dessen Derivaten gewonnen werden. Ferner werden die Begriffe "Analyt" und "Substanz" austauschbar verwendet und sollen die gleiche Bedeutung haben und schließen dadurch jede in Betracht kommende Substanz ein. In bevorzugten Ausführungsformen ist der Analyt ein in Betracht

kommender physiologischer Analyt, z. B. Glucose, oder ein chemischer Stoff, der eine physiologische Wirkung hat, z. B. eine Droge oder ein pharmakologisches Mittel.

[0027] Eine "Probenahmeverrichtung" oder ein "Probenahmesystem" bezeichnet jede Vorrichtung zur Gewinnung einer Probe aus einem biologischen System zum Zwecke der Bestimmung der Konzentration des in Betracht kommenden Analyts. Der Begriff "Probenahme", wie er hier verwendet wird, bedeutet invasive, minimal invasive oder nichtinvasive Extraktion einer Substanz aus dem biologischen System, normalerweise durch eine Membran, z. B. Haut oder Schleimhaut. Die Membran kann natürlich oder künstlich sein und kann pflanzlicher oder menschlicher/tierischer Natur sein, z. B. natürliche oder künstliche Haut, Blutgefäßgewebe, Intestinalgewebe und dgl. Normalerweise sind Probenahmeeinrichtungen in betriebsfähigem Kontakt mit einem "Reservoir" oder "Aufnahmereservoir", wobei die Probenahmeeinrichtung zum Extrahieren des Analyts aus dem biologischen System in das Reservoir verwendet wird, um den Analyt im Reservoir aufzunehmen. Ein "biologisches System" weist sowohl lebende als auch künstlich aufrechterhaltene Systeme auf. Beispiele für minimal invasive und nichtinvasive Probenahmetechniken sind u. a. Iontophorese, Sonophorese, Ansaugung, Elektroporation, Thermoporation, passive Diffusion mikrofeine (Miniatur-)Lanzen oder Kanüle, subkutane Implantate oder Einsätze und Laservorrichtungen. Die Sonophorese verwendet Ultraschall, um die Durchlässigkeit der Haut zu erhöhen (siehe z. B. Menon et al. (1994) *Skin Pharmacology* 7 : 130-139). Geeignete Sonophorese-Probenahmesysteme sind in der internationalen Veröffentlichung WO 91/12 772 beschrieben, veröffentlicht am 5. September 1991. Passive Diffusions-Probenahmeverrichtungen sind beispielsweise in den folgenden internationalen Veröffentlichungen beschrieben: WO 97/38 126 (veröffentlicht am 16. Oktober 1997); WO 97/42 888, WO 97/42886, WO 97/42 885 und WO 97/42 882 (alle veröffentlicht am 20. November 1997); und WO 97/43 962 (veröffentlicht am 27. November 1997). Laservorrichtungen verwenden einen kleinen Laserstrahl, um ein Loch durch die obere Schicht der Haut des Probanden zu brennen (siehe z. B. Jacques et al. (1978) *J. Invest. Dermatologie* 88: 88-93). Beispiele für invasive Probenahmetechniken sind u. a. die traditionelle Nadel und Spritze oder Vakuumprobenrohrvorrichtungen.

[0028] Der Begriff "Aufnahmereservoir" wird verwendet, um jede geeignete Behältereinrichtung zur Aufnahme einer Probe zu beschreiben, die aus einem biologischen System extrahiert wird. Beispielweise kann das Aufnahmereservoir ein Behälter sein, der ein Material enthält, das ionenleitend ist (z. B. Wasser mit darin befindlichen Ionen), oder aber es kann ein Material sein, z. B. ein schwammartiges Material oder ein hydrophiles Polymer, das verwendet wird, um Wasser festzuhalten. Solche Aufnahmereservoirs können die Form eines Hydrogels haben (z. B. die Form einer Scheibe oder eines Polsters). Hydrogele werden normalerweise als "Aufnahmeeinsätze" bezeichnet. Andere geeignete Aufnahmereservoirs sind Röhrchen, Ampullen, Kapillaraufnahmeverrichtungen, Kanüle und miniaturisierte geätzte, ablatierte oder geformte Flüssigkeitsstromwege, ohne darauf beschränkt zu sein.

[0029] Ein "Gehäuse" für das Probenahmesystem kann ferner eine geeignete Elektronik, (z. B. Mikroprozessor, Speicher, Anzeige und andere Schaltungskomponenten) und Stromquellen zum automatischen Betrieb des Probenahmesystems aufweisen.

[0030] Ein "Überwachungssystem", wie es hier verwendet wird, bezeichnet ein System, das zum wiederholten oder kontinuierlichen Messen eines in einem biologischen System vorhandenen, physiologischen Analyts. Ein solches System weist normalerweise eine Probenahmeeinrichtung, eine Erfassungseinrichtung und eine Mikroprozessoreinrichtung in betriebsfähiger Kommunikation mit der Probenahmeeinrichtung und der Erfassungseinrichtung auf, ohne darauf beschränkt zu sein.

[0031] Der Begriff "künstlich", wie er hier verwendet wird, bezeichnet eine Anhäufung von Zellen mit einer einschichtigen Dicke oder mehr, die in vivo oder in vitro gezüchtet oder kultiviert werden und die als Gewebe eines Organismus fungieren, aber nicht wirklich aus einer vorher bestehenden Quelle oder einem Wirtsorganismus abgeleitet oder entnommen sind.

[0032] Der Begriff "Proband" umfaßt folgendes, ohne darauf beschränkt zu sein: ein warmblütiges Lebewesen, insbesondere ein Mitglied der Klasse Säugetiere, z. B. Menschen und nichtmenschliche Primaten, z. B. Schimpansen oder andere Menschenaffen oder Affenspezies; landwirtschaftliche Tiere, z. B. Rinder, Schafe, Schweine, Ziegen und Pferde; häusliche Säugetiere, z. B. Hunde und Katzen, Labortiere, einschließlich Nagetiere, z. B. Mäuse, Ratten und Mehrschweinchen und dgl. Der Begriff bezeichnet kein bestimmtes Alter oder Geschlecht. Es gehören also ausgewachsene und neugeborene Probanden sowie Föten, männliche oder weibliche, dazu.

[0033] Der Begriff "wiederholte Messung", wie er hier verwendet wird, bezeichnet eine Reihe von zwei oder mehr Messungen mit Ergebnissen, die aus einem bestimmten biologischen System gewonnen werden, wobei Meßergebnisse unter Verwendung einer einzigen Vorrichtung gewonnen werden, die in betriebsfähigem Kontakt mit dem biologischen System über die Zeitperiode gehalten wird, in der die Reihe von Meßergebnissen gewonnen wird. Der Begriff schließt also kontinuierliche Messungen ein.

[0034] Der Begriff "transdermal", wie er hier verwendet wird, schließt sowohl transdermale als auch transmukosale Techniken ein, z. B. die Extraktion eines Zielanalyts durch Haut- oder Schleimhautgewebe. Aspekte der Erfindung, die hier im Zusammenhang mit "transdermal" beschrieben werden, bezeichnen, wenn nichts ande-

res angegeben ist, sowohl transdermale als auch transmukosale Techniken.

[0035] Der Begriff "transdermale Extraktion" oder "transdermal extrahiert" bezeichnet jedes nichtinvasive oder zumindest minimal invasive Probenahmeverfahren, bei dem es sich um das Extrahieren und/oder Transportieren eines Analyts von Stellen unter einer Gewebefläche durch Haut- oder Schleimhautgewebe hindurch handelt. Der Begriff schließt also Extraktion eines Analyts unter Verwendung von Iontophorese (umgekehrte Iontophorese), Elektroosmose, Sonophorese, Mikrodialyse, Ansaugung und passive Diffusion ein. Diese Verfahren können natürlich mit der Anwendung von Hautdurchdringungsbeschleunigern oder Hautdurchlässigkeitsverbesserungstechniken gekoppelt werden, z. B. mit Bandabziehen oder Stechen mit Mikronadeln. Solche Verfahren sind nicht Teil der Erfindung und sind lediglich zum Zwecke der Erläuterung beschrieben. Der Begriff "transdermal extrahiert" umfaßt auch Extraktionstechniken, die Thermoporation, Elektroporation, mikrofeine Lanzen, mikrofeine Kanüle, subkutane Implantate oder Einsätze und dgl. verwenden.

[0036] Der Begriff "Iontophorese" bedeutet ein Verfahren zum Transport von Substanzen durch Gewebe (ebenfalls nicht Teil der Erfindung) durch Anlegen elektrischer Energie an das Gewebe. Bei der herkömmlichen Iontophorese wird ein Reservoir an der Gewebeoberfläche-bereitgestellt, um als Behälter eines zu transportierenden Materials zu dienen. Iontophorese kann unter Verwendung von Standardverfahren durchgeführt werden, die dem Fachmann bekannt sind, indem beispielsweise ein elektrisches Potential unter Verwendung eines Gleichstroms (DC) zwischen festen "iontophoretischen Elektroden", nämlich einer Anode und einer Kathode, aufgebaut wird, zwischen der iontophoretischen Anoden- und Kathodenelektrode abwechselnd ein Gleichstrom fließt oder eine komplexere Wellenform verwendet wird, z. B. durch Anlegen eines Stroms mit wechselnder Polarität (AP) zwischen iontophoretischen Elektroden (so daß jede Elektrode abwechselnd die Anode oder die Kathode ist).

[0037] Der Begriff "umgekehrte Iontophorese" bezeichnet die Bewegung einer Substanz aus einem biologischen Fluid durch eine Membran mittels eines angelegten elektrischen Potentials oder Stroms. Bei umgekehrter Iontophorese ist ein Reservoir an der Gewebeoberfläche vorgesehen, um das extrahierte Material aufzunehmen.

[0038] "Elektroosmose" bezeichnet die Bewegung einer Substanz durch eine Membran mittels eines durch ein elektrisches Feld induzierten Konvektionsstroms. Die Begriffe Iontophorese, umgekehrte Iontophorese und Elektroosmose werden hier austauschbar verwendet, um die Bewegung irgendeiner ionisch geladenen oder nichtgeladenen Substanz durch eine Membran (z. B. eine Epithelmembran) bei Anlegen eines elektrischen Potentials an die Membran durch ein ionenleitendes Medium zu bezeichnen.

[0039] Der Begriff "Erfassungsvorrichtung", "Erfassungseinrichtung" oder "Biosensorvorrichtung" umfaßt jede Vorrichtung, die verwendet werden kann, um die Konzentration eines in Betracht kommenden Analyts oder seines Derivats zu messen. Bevorzugte Erfassungsvorrichtungen zur Ermittlung von Blutanalysen sind im allgemeinen u. a. elektrochemische Vorrichtungen und chemische Vorrichtungen auf. Beispiele für elektrochemische Vorrichtungen sind u. a. das Clark-Elektrodensystem (siehe z. B. Updike et al., (1967) Nature 214: 986–988) und weitere amperometrische, coulombmetrische oder potentiometrische elektrochemische Vorrichtungen. Beispiele für chemische Vorrichtungen sind u. a. herkömmliche Reaktionen auf Enzymbasis, wie sie in der Glucoseüberwachungseinrichtung von Lifescan[®] verwendet werden (Johnson und Johnson, New Brunswick, NJ) (siehe z. B. US-Patent 4 935 346 von Phillips et al.).

[0040] Ein "Biosensor" oder eine "Biosensorvorrichtung" weist u. a. ein "Sensorelement" auf, das u. a. eine "Biosensorelektrode" oder "Erfassungselektrode" oder "Arbeitselektrode" aufweist, die die Elektrode bezeichnet, die überwacht wird, um die Größe eines elektrischen Signals zu einem Zeitpunkt oder über eine gegebene Zeitperiode zu bestimmen, wobei das Signal dann mit der Konzentration einer chemischen Verbindung korreliert wird. Die Erfassungselektrode umfaßt eine reaktionsfähige Oberfläche, die den Analyt oder sein Derivat in ein elektrisches Signal umwandelt. Die reaktionsfähige Oberfläche kann aus irgendeinem elektrisch leitenden Material, z. B. aus Metallen der Platingruppe (einschließlich Platin, Palladium, Rhodium, Ruthenium, Osmium und Iridium), Nickel, Kupfer, Silber und Kohlenstoff sowie Oxiden, Dioxiden, Kombinationen oder Legierungen daraus bestehen, ohne darauf beschränkt zu sein. Bestimmte katalytische Materialien, Membranen und Herstellungstechnologien, die zum Aufbau von amperometrischen Biosensoren geeignet sind, wurden beschrieben von Newmann, J. D. et al. (Analytical Chemistry 67(24), 4594-4599, 1995).

[0041] Das "Sensorelement" kann zusätzlich zu einer Biosensorelektrode Komponenten aufweisen, es kann nämlich beispielsweise eine "Referenzelektrode" oder eine "Gegenelektrode" aufweisen. Der Begriff "Referenzelektrode" wird hier zur Bezeichnung einer Elektrode verwendet, die ein Referenzpotential bereitstellt, z. B. ein Potential, das zwischen einer Referenzelektrode und einer Arbeitselektrode aufgebaut werden kann. Der Begriff "Gegenelektrode" wird hier zur Bezeichnung einer Elektrode in einem elektrochemischen Schaltkreis verwendet, der als Stromquelle oder Stromsenke wirkt, um den elektrochemischen Schaltkreis zu schließen. Obwohl es nicht von Bedeutung ist, daß eine Gegenelektrode verwendet wird, wenn eine Referenzelektrode im Schaltkreis vorhanden ist und die Elektrode in der Lage ist, die Funktion einer Gegenelektrode durchzuführen, wird bevorzugt, getrennte Gegen- und Referenzelektroden zu haben, da das Referenzpotential, das von der Referenzelektrode bereitgestellt wird, sehr stabil ist, wenn es im Gleichgewicht ist. Wenn die Referenze-

lektrode ferner als Gegenelektrode wirken soll, kann der Strom, der durch die Referenzelektrode fließt, dieses Gleichgewicht stören. Folglich sind getrennte Elektroden, die als Gegen- und Referenzelektroden fungieren, besonders bevorzugt.

[0042] In einer Ausführungsform umfaßt die "Gegenelektrode" des "Sensorelements" eine "bimodale Elektrode". Der Begriff "bimodale Elektrode", wie er hier verwendet wird, bezeichnet eine Elektrode, die in der Lage ist, abwechselnd beispielsweise als Gegenelektrode (des "Sensorelements") und als iontophoretische Elektrode (der "Probenahmeeinrichtung") zu arbeiten.

[0043] Die Begriffe "reaktionsfähige Oberfläche" und "reaktionsfähige Fläche" werden hier austauschbar verwendet und bedeuten Oberfläche der Erfassungselektrode, die (1) mit der Oberfläche eines elektrolythaltigen Materials (z. B. Gel) in Kontakt ist, das einen Analyt enthält oder durch den ein Analyt oder sein Derivat von dessen Quelle wegströmt; (2) aus einem Katalysatormaterial (z. B. Kohlenstoff, Platin, Palladium, Rhodium, Ruthenium oder Nickel und/oder Oxide, Dioxide und Kombinationen oder Legierungen daraus) oder aus einem Material besteht, das Orte für eine elektrochemische Reaktion bereitstellt; (3) ein chemisches Signal (z. B. Wasserstoffperoxid) in ein elektrisches Signal (z. B. einen elektrischen Strom) umwandelt; und (4) die die Elektrodenfläche bildet, die, wenn sie aus einem reaktionsfähigen Material besteht, so groß ist, daß die elektrochemische Reaktion mit einer Rate erfolgt, die ausreicht, um ein nachweisbares, reproduzierbar meßbares elektrisches Signal zu erzeugen, das mit der Menge des im Elektrolyt vorhandenen Analyts korrelierbar ist.

[0044] Die Begriffe "Aufnahmereservoir" und "Aufnahmeeinsatz" werden verwendet, um eine geeignete Behältereinrichtung zum Aufnehmen einer Probe zu beschreiben, die aus einem biologischen System extrahiert ist. Das Reservoir kann u. a. ein Material sein, das ionenleitend ist (z. B. Wasser mit Ionen), wobei ein weiteres Material, z. B. ein schwammähnliches Material oder ein hydrophiles Polymer, verwendet wird, um Wasser festzuhalten. Solche Aufnahmereservoirs können ein Hydrogel sein (z. B. in Form einer Scheibe oder Auflage). Weitere geeignete Aufnahmereservoirs sind u. a. Schläuche, Röhrchen, Kapillaraufnahmeverrichtungen, Kanülen und miniaturisierte, geätzte, ablatierte oder geformte Strömungswege.

[0045] Ein "ionenleitendes Material" bezeichnet jedes Material, das Ionenleitfähigkeit aufweist und durch das elektrochemisch aktive Atomarten diffundieren können. Das ionenleitende Material kann beispielsweise ein festes, flüssiges oder halbfestes (z. B. in Form eines Gels) Material sein, das einen Elektrolyt enthält, der in erster Linie aus Wasser und Ionen besteht (z. B. Natriumchlorid), und im allgemeinen 50 Gew.-% oder mehr Wasser umfaßt. Das Material kann die Form eines Gels, eines Schwamms oder eines Polsters (das z. B. mit einer Elektrolytlösung getränkt ist) haben oder kann jedes andere Material sein, das einen Elektrolyt enthalten kann und das den Durchgang von elektrochemisch aktiven Atomarten durch diesen, insbesondere durch den in Betracht kommenden Analyt ermöglicht.

[0046] Der Begriff "physiologische Wirkung" umfaßt Wirkungen, die beim Probanden entstehen und die den beabsichtigten Zweck einer Therapie erfüllen. In bevorzugten Ausführungsformen bedeutet physiologische Wirkung, daß die Symptome des zu behandelnden Probanden verhindert oder gemildert werden. Beispielsweise würde eine physiologische Wirkung die sein, die zu einer Verlängerung des Überlebens eines Probanden führt.

[0047] Ein "Laminat", wie es hier verwendet wird, bezeichnet Strukturen, die aus mindestens zwei verbundenen Schichten bestehen. Die Schichten können durch Schweißen oder durch Verwendung von Klebern verbunden sein. Beispiele für Schweißen sind folgende, ohne darauf beschränkt zu sein: Ultraschallschweißen, Thermoschweißen und induktiv gekoppeltes lokalisierendes Erwärmen, gefolgt von lokalisierendem Fließen. Beispiele für allgemeine Kleber sind folgende, ohne darauf beschränkt zu sein: Haftkleber, Duroplastkleber, Cyanoacrylatkleber, Epoxidharze, Kontaktkleber und wärmeempfindliche Kleber.

[0048] Eine "Aufnahmeanordnung", wie sie hier verwendet wird, bezeichnet Strukturen, die aus mehreren Schichten bestehen, wobei die Anordnung mindestens einen Aufnahmeeinsatz aufweist, z. B. ein Hydrogel. Ein Beispiel für eine erfindungsgemäße Aufnahmeanordnung ist eine Maskenschicht, Aufnahmeeinsätze und eine Halteschicht, wobei die Schichten in einer entsprechenden funktionalen Beziehung zueinander gehalten werden und nicht unbedingt ein Laminat sind, d. h. die Schichten müssen nicht miteinander verbunden sein. Die Schichten können beispielsweise durch eine Verriegelungsgeometrie oder Reibung zusammengehalten werden.

[0049] Eine "Autosensoranordnung", wie sie hier verwendet wird, bezeichnet Strukturen, die im allgemeinen eine Maskenschicht, Aufnahmeeinsätze, eine Halteschicht, eine Elektrodenanordnung und eine Trägerschale umfassen. Die Autosensoranordnung kann auch Deckschichten aufweisen. Die Schichten der Anordnung werden in einer entsprechenden funktionellen Beziehung zueinander gehalten.

[0050] Die Maske und die Halteschichten bestehen vorzugsweise aus Materialien, die für den Analyt (chemisches Signal), der nachzuweisen ist (z. B. Glucose), im wesentlichen undurchlässig sind; aber das Material kann für andere Substanzen durchlässig sein. "Im wesentlichen undurchlässig" bedeutet, daß das Material den chemischen Signaltransport (z. B. durch Diffusion) reduziert oder verhindert. Das Material kann eine niedrige Stufe des chemischen Signaltransports ermöglichen, mit der Bedingung, daß das chemische Signal, das durch das Material geführt wird, keine erheblichen Randeffekte an der Erfassungselektrode bewirkt.

[0051] Die Formulierung "im wesentlichen planar", wie sie hier verwendet wird, bedeutet eine planare Oberfläche, die mit einer geringfügig gekrümmten Oberfläche in Kontakt tritt, z. B. mit einem Unterarm oder einem Oberarm eines Probanden. Eine "im wesentlichen planare" Oberfläche ist beispielsweise eine Oberfläche mit einer Form, an die sich die Haut anpaßt, wobei nämlich eine Berührung zwischen der Haut und der Oberfläche erfolgt.

[0052] Der Begriff "gedruckt", wie er hier verwendet wird, bedeutet ein im wesentlichen gleichmäßiges Aufbringen einer Elektrodenformulierung auf eine Fläche eines Substrats (d. h. des Basisträgers). Der Fachmann wird anerkennen, daß viele verschiedene Techniken verwendet werden können, um ein im wesentlichen gleichmäßiges Aufbringen eines Materials auf einem Substrat zu bewirken, z. B. Tiefdruck, Extrusionsbeschichtung, Siebdruck, Sprühbeschichtung, Lackieren oder dgl.

[0053] Der Begriff "exponentielle Taylorreihenglättungsfunktion ("TSES")" schließt mathematische Funktionen (Algorithmen) zum Vorhersagen des Verhaltens einer Variablen zu einem anderen Zeitpunkt ein, was sich bei der Neigung und der Änderungsgeschwindigkeit der Neigung auswirkt. Ein Beispiel für eine TSES-Funktion, die in Verbindung mit der Erfindung geeignet ist, ist eine TSES-Funktion, nämlich:

$$y_{n+1} = y_n + \alpha(y_n - y_{n-1}) + \frac{\alpha^2}{2}(y_n - 2y_{n-1} + y_{n-2})$$

wobei α eine optimierbare Variable ist, die eine reelle Zahl zwischen 0 und 1 ist und auf der Grundlage bestimmter ermittelter Messungen und der Beziehung zwischen diesen Messungen und tatsächlichen Ergebnissen korrigiert wird; n ein abstandsgleiches Zeitintervall; und y eine Analytkonzentration oder ein Signal, das in eine Analytkonzentration umgewandelt ist, wobei das Signalmeßergebnis optimiert wird, um sich an die gesuchte Ergebnisse anzupassen, um beispielsweise einer Referenzanalytkonzentration zu entsprechen.

[0054] Ein "künftiger Zeitpunkt" bezeichnet den Zeitpunkt in der Zukunft, zu dem die Konzentration des in Betracht kommenden Analyts vorhergesagt wird. In bevorzugten Ausführungsformen ist dieser Begriff ein Zeitpunkt, der ein Zeitintervall vorher liegt, wobei ein Zeitintervall der Zeitraum zwischen Probenahme- und Erfassungsergebnis ist.

Allgemeine Verfahren

[0055] Die Erfindung betrifft eine Erfassungsvorrichtung zum Messen der Konzentration eines Zielanalyts, das in einem biologischen System vorhanden ist. In bevorzugten Ausführungsformen weist diese Erfassungsvorrichtung einen Biosensor auf.

[0056] Der Analyt kann jede spezifische Substanz oder Komponente sein, die man in einer chemischen, physikalischen, enzymatischen oder optischen Analyse zu erfassen und/oder zu messen wünscht. Solche Analyte sind u. a. Aminosäuren, Enzymsubstrate oder Produkte, die einen Krankheitszustand oder Krankheitsbedingungen anzeigen, andere Marker von Krankheitszuständen oder Krankheitsbedingungen, mißbräuchlich verwendete Drogen, therapeutische und/oder pharmakologische Mittel (z. B. Theophyllin, Anti-HIV-Medikamente, Lithium, Antiepileptika, Cyclosporin, Chemotherapeutika), Elektrolyte, physiologische in Betracht kommende Analyte (z. B. Urat/Harnsäure, Carbonat, Calcium, Kalium, Natrium, Chlorid, Bicarbonat (CO₂), Glucose, Harnstoff (Blutharnstoffstickstoff), Lactat/Milchsäure, Hydroxybutyrat, Cholesterin, Triglyceride, Creatin, Creatinin, Insulin, Hämatocrit und Hämoglobin), Blutgase (Kohlendioxid, Sauerstoff, pH), Lipide, Schwermetalle (z. B. Blei, Kupfer) und dgl. In bevorzugten Ausführungsformen ist der Analyt ein in Betracht kommender physiologischer Analyt, z. B. Glucose, oder eine Chemikalie, die eine physiologische Wirkung hat, z. B. ein Medikament oder ein pharmakologisches Mittel.

[0057] Um die Ermittlung eines Analyts zu fördern, kann ein Enzym im Aufnahmereservoir vorhanden sein, oder das Enzym kann, wenn verschiedene Aufnahmereservoirs verwendet werden, in mehreren oder allen Reservoirs vorhanden sein. Das gewählte Enzym kann die Reaktion mit dem extrahierten Analyt (in diesem Fall Glucose) derartig katalysieren, daß ein Produkt dieser Reaktion erfaßt werden kann, z. B. elektrochemisch aus der Erzeugung eines Stroms ermittelt werden kann, wobei der Strom nachweisbar und proportional zur Konzentration oder Menge des Analyts ist, das zur Reaktion gebracht wird. Ein geeignetes Enzym ist Glucoseoxidase, die Glucose zu Gluconsäure und Wasserstoffperoxid oxidiert. Die anschließende Erfassung von Sauerstoffperoxid auf einer geeigneten Biosensorelektrode erzeugt zwei Elektronen pro Wasserstoffperoxidmolekül, die einen Strom erzeugen, der erfaßt und auf die Menge der Glucose bezogen werden kann, die in die Vorrichtung eintritt. Glucoseoxidase (GOx) ist ohne weiteres im Handel erhältlich und hat eine bekannte katalytische Charakteristik. Es können jedoch auch andere Enzyme verwendet werden, solange sie eine Reaktion mit einem in Betracht kommenden Analyt oder einer Substanz spezifisch katalysieren, um ein erfaßbares Produkt im Verhältnis zur Menge des derartig zur Reaktion gebrachten Analyts zu erzeugen.

[0058] Auf gleiche Weise kann eine Anzahl weiterer analytspezifischer Enzymsysteme erfindungsgemäß verwendet werden, wobei diese Enzymsysteme auf der Grundlage der gleichen allgemeinen Techniken wirken.

Beispielsweise kann eine Biosensorelektrode, die Wasserstoffperoxid erfaßt, verwendet werden, um unter Verwendung eines Alkoholoxidaseenzymsystems Ethanol zu erfassen, oder ebenso Harnsäure mit einem Uratoxidasesystem, Harnstoff mit einem Ureasesystem, Cholesterin mit einem Cholesterinoxidasesystem und Thephyllin mit einem Xanthinoxidasesystem.

[0059] Zusätzlich kann das Oxidasesystem (das zur Erfassung von Stoffen auf der Grundlage von Wasserstoffperoxidase dient) durch ein anderes Redox-System, z. B. das Dehydrogenase-Enzym-NAD-NADH-System ersetzt werden, das einen gesonderten Weg zur Erfassung zusätzlicher Analyte bietet. Auf Dehydrogenase beruhende Sensoren können Arbeitselektroden verwenden, die aus Gold oder Kohlenstoff bestehen (durch vermittelte Chemie). Beispiele von Analyten, die für diesen Typ der Überwachung geeignet sind, sind u. a. Cholesterin, Ethanol, Hydroxybutyrat, Phenylalanin, Triglyceride und Harnstoff. Ferner kann auf das Enzym verzichtet werden, und die Erfassung kann sich auf eine direkte elektrochemische oder potentiometrische Erfassung eines Analyts stützen. Solche Analyte sind u. a. Schwermetalle (z. B. Cobalt, Eisen, Blei, Nickel, Zink), Sauerstoff, Carbonat/Kohlendioxid, Chlorid, Fluorid, Lithium, pH, Kalium, Natrium und Harnstoff. Außerdem kann das hier beschriebene Probenahmesystem zu einer therapeutischen Medikamentenüberwachung verwendet werden, z. B. zur Überwachung von Medikamenten gegen Epilepsie (z. B. Phenyton), zur Chemotherapie (z. B. Adriamycin), gegen Hyperaktivität (z. B. Ritalin) und zur Organabstoßungsbekämpfung (z. B. Cyclosporin).

[0060] In dem hier beschriebenen allgemeinen Verfahren wird ein Rohsignal von einer Erfassungsvorrichtung bezogen, wobei sich das Signal auf ein im biologischen System vorhandenen Zielanalyt bezieht. Das Rohsignal kann unter Verwendung einer geeigneten Erfassungsmethodologie gewonnen werden, z. B. durch Verfahren, die auf direktem Kontakt einer Erfassungsvorrichtung mit dem biologischen System beruhen; Verfahren, die auf indirektem Kontakt der Erfassungsvorrichtung mit dem biologischen System beruhen; und dgl. Die Erfassungsvorrichtung, die mit jedem der oben angeführten Verfahren verwendet wird, kann jedes geeignete Erfassungselement verwenden, um das Signal bereitzustellen, nämlich folgende, ohne darauf beschränkt zu sein: physikalische, chemische, elektrochemische, photochemische, spektrophotometrische, polarimetrische, kolorimetrische, radiometrische oder ähnliche Elemente. In bevorzugten Ausführungsformen der Erfindung wird ein Biosensor verwendet, der ein elektrochemisches Erfassungselement umfaßt.

[0061] In einer weiteren Ausführungsform der Erfindung wird eine Nah-Infrarot-Glucose-Erfassungsvorrichtung verwendet, um Blutzucker bei einem Probanden zu ermitteln und dabei das Rohsignal zu erzeugen. Eine Anzahl von Nah-Infrarot-Glucose-Erfassungsvorrichtungen, die zur erfindungsgemäßen Verwendung geeignet sind, sind dem Fachmann bekannt und stehen ohne weiteres zur Verfügung. Beispielsweise ist eine Nah-Infrarot-Diffusreflexionslaserspektroskopie-Vorrichtung im US-Patent 5 267 152 von Yang et al. beschrieben. Ähnliche Nah-Infrarot-Spektrometrie-Vorrichtungen sind auch in den US-Patenten 5 086 229 von Rosenthal et al. und 4 975 581 von Robinson et al. beschrieben. Diese Nah-Infrarot-Vorrichtungen verwenden traditionelle Verfahren der Nah-Infrarot-(Nah-IR-)Reflexions- oder Durchgangsanalyse, um das Absorptionsvermögen bei einer oder mehreren glucosespezifischen Wellenlängen zu messen, und können mit dem Probanden an einer entsprechenden Stelle, z. B. an der Fingerspitze, einer Hautfalte, einem Augenlid oder einer Unterarmfläche, in Kontakt gebracht werden, um das Rohsignal zu gewinnen.

[0062] Das Rohsignal, das unter Verwendung einer der oben beschriebenen Methodologien gewonnen wird, wird dann in einen analytspezifischen Wert bekannter Einheiten umgewandelt, um eine Interpretation des Signals, das von der Erfassungsvorrichtung bezogen wird, zu ermöglichen. Die Interpretation verwendet eine mathematische Transformation, um die Beziehung zwischen einer gemessenen Antwort in der Erfassungsvorrichtung und einem entsprechenden analytspezifischen Wert zu modellieren. Es wird also hier ein Kalibrierungsschritt verwendet, um beispielsweise ein elektrochemisches Signal (das von einem Biosensor ermittelt wird) oder Nah-IR-Absorptionsspektren (die mit einem Nah-IR-Detektor ermittelt werden) mit der Konzentration eines Zielanalyts in einem biologischen System zu korrelieren.

[0063] Analytspezifische Werte werden dann verwendet, um künftige (Zeitvorhersage-) oder vergangene (Kalibrierungs-)Meßergebnisse der Zielanalytkonzentration im biologischen System vorherzusagen. Insbesondere wird eine Reihe von analytspezifischen Werten ermittelt, und diese Meßreihe wird dann verwendet, um nicht gemessene Analytwerte zu verschiedenen Zeitpunkten vorherzusagen, z. B. zu künftigen oder vergangenen Zeitpunkten. Auf diese Weise können Verzögerungszeiten, die bestimmten Probenahme- und/oder Erfassungstechniken eigen sind, beseitigt werden, um Echtzeitmeßergebnisvorhersagen durchzuführen.

[0064] Die vorhergesagten Analytwerte können wahlweise in einem nachfolgenden Schritt verwendet werden, um einen Aspekt des biologischen Systems zu steuern. In einer Ausführungsform werden vorhergesagte Analytwerte verwendet, um zu bestimmen, wann und bei welchem Wert eine Konstituente dem biologischen System hinzugesetzt werden sollte, um einen Aspekt des biologischen Systems zu steuern. In einer bevorzugten Ausführungsform kann der Analytwert in einer Rückkopplungsschleife verwendet werden, um eine physiologische Wirkung im biologischen System zu steuern.

[0065] Die oben beschriebenen allgemeinen Verfahren und Vorrichtungen können natürlich mit vielen verschiedenen biologischen Systemen, Zielanalyten oder Erfassungstechniken verwendet werden. Die Bestim-

mung besonders geeigneter Kombinationen beruht auf der Begabung des normalen Fachmanns, wenn er sich von der hier vorliegenden Offenbarung leiten läßt. Obwohl diese Vorrichtungen im breiten Maß auf die Messung jedes chemischen Analyts und/oder jeder chemischen Substanz in einem biologischen System anwendbar sind, wird die Erfindung hier ausdrücklich in einem nichtinvasiven, transdermalen Probenahmesystem dargestellt, das einen elektrochemischen Biosensor verwendet, um Glucose oder ein Glucosestoffwechselprodukt zu quantifizieren oder zu qualifizieren.

Gewinnung des Rohsignals

[0066] Das Rohsignal kann unter Verwendung einer Erfassungsvorrichtung gewonnen werden, die mit dem biologischen System betriebsfähig in Kontakt ist. Solche Erfassungsvorrichtungen können physikalische, chemische, elektrochemische, spektrophotometrische, polarimetrische, kolorimetrische, radiometrische oder dgl. Meßtechniken verwenden. Außerdem kann die Erfassungsvorrichtung in direktem oder indirektem Kontakt mit dem biologischen System sein oder mit einer Probenahmervorrichtung verwendet werden, die unter Verwendung invasiver, minimal invasiver oder nichtinvasiver Probenahmetechniken Proben aus dem biologischen System extrahiert. In bevorzugten Ausführungsformen wird eine minimal invasive oder nichtinvasive Probenahmervorrichtung verwendet, um Proben vom biologischen System zu beziehen, und die Erfassungsvorrichtung umfaßt einen Biosensor mit einem elektrochemischen Erfassungselement. In besonders bevorzugten Ausführungsformen wird eine Probenahmervorrichtung verwendet, um wiederholte transdermale und transmuskuläre Proben aus einem biologischen System zu gewinnen, und der in Betracht kommende Analyt ist Glucose.

[0067] Insbesondere wird eine nichtinvasive Glucoseüberwachungsvorrichtung verwendet, um Änderungen der Glucosewerten bei einem menschlichen oder tierischen Probanden über einen großen Bereich von Glucosekonzentrationen zu messen. Die Probenahmervorrichtung beruht auf der transdermalen Glucoseextraktion, und die Erfassungseinrichtung beruht auf einer elektrochemischen Erfassungstechnologie. Die Überwachungsvorrichtung kann mit dem biologischen System kontinuierlich in Kontakt sein und entnimmt automatisch Glucoseproben, um die Glucosekonzentration in vorprogrammierten Intervallen zu messen.

[0068] Die Probenahme erfolgt wiederholt durch nichtinvasive Extraktion von Glucose durch die Haut des Probanden unter Verwendung eines iontophoretischen Stroms. Insbesondere wird der iontophoretische Strom einer Oberfläche der Haut eines Probanden zugeführt. Wenn der Strom zugeführt wird, ziehen Ionen oder geladene Moleküle andere ungeladene Moleküle oder Partikel, z. B. Glucose, mit sich, die in ein Aufnahmereservoir gezogen werden, das auf der Oberfläche der Haut angeordnet ist. Das Aufnahmereservoir kann ein ionenleitendes Material umfassen und hat vorzugsweise die Form eines Hydrogels, das aus einem hydrophilen Material, Wasser und einem Elektrolyt besteht. Das Aufnahmereservoir kann ferner ein Enzym enthalten, das eine Reaktion zwischen Glucose und Sauerstoff katalysiert. Das Enzym ist vorzugsweise Glucoseoxidase (GOx), die die Reaktion zwischen Glucose und Sauerstoff katalysiert und zur Erzeugung von Wasserstoffperoxid führt. Das Wasserstoffperoxid reagiert an einer katalytischen Oberfläche einer Biosensorelektrode, was zur Erzeugung von Elektronen führt, die einen nachweisbaren Biosensorstrom (Rohsignal) erzeugen. Auf der Grundlage der Größe des Biosensorstroms, der über eine gegebene Zeitperiode erzeugt wird, wird eine Messung durchgeführt, wobei sich die Messung auf die Menge der Glucose bezieht, die über eine gegebene Zeitperiode in das Aufnahmereservoir gezogen wird. In einer bevorzugten Ausführungsform kann die Reaktion andauern, bis im wesentlichen die gesamte Glucose im Aufnahmereservoir einer Reaktion unterzogen worden ist und daher nicht länger nachweisbar ist, und der gesamte erzeugte Biosensorstrom wird auf die Konzentration der Glucose im Probanden bezogen.

[0069] Wenn die Reaktion beendet ist, wird der Prozeß wiederholt und eine nachfolgende Messung durchgeführt. Insbesondere wird der iontophoretische Strom wieder zugeführt, Glucose wird durch die Hautoberfläche in das Aufnahmereservoir gezogen, und die Reaktion wird katalysiert, um einen Biosensorstrom zu erzeugen. Diese Probenahme (Extraktion) und die Erfassungsvorgänge sind so integriert, daß Glucose aus einem interstitiellen Fluid direkt unter der Hautoberfläche in das Hydrogelaufnahmepolster extrahiert wird, wo es mit dem GOx-Enzym in Kontakt kommt. Das GOx-Enzym wandelt Glucose und Sauerstoff in dem Hydrogel in Wasserstoffperoxid um, das zu einem Pt-basierten Sensor diffundiert und mit dem Sensor reagiert, um Sauerstoff zu regenerieren und Elektronen zu bilden. Die Elektronen erzeugen ein elektrisches Signal, das gemessen, analysiert und mit dem Blutzucker korreliert werden kann.

[0070] Ein verallgemeinertes Verfahren zum ständigen Überwachen eines physiologischen Analyts ist in der internationalen Veröffentlichung WO 97/24 059 offenbart, veröffentlicht am 10. Juli 1997. Wie in dieser Veröffentlichung ausgeführt, wird der Analyt in ein Reservoir extrahiert, das ein Hydrogel enthält, das vorzugsweise aus einem hydrophilen Material des in der internationalen Veröffentlichung WO 97/02 811, veröffentlicht am 30. Januar 1997, beschriebenen Materials enthalten ist. Geeignete Hydrogelmateriale sind u. a. Polyethylenoxid, Polyacrylsäure, Polyvinylalkohol und entsprechende hydrophile polymere Materialien, die mit Wasser kombiniert werden, um ein wäßriges Gel zu bilden.

[0071] Bei der oben beschriebenen nichtinvasiven Glucoseüberwachungsvorrichtung wird eine Biosensorelektrode auf der Oberfläche des Hydrogels gegenüber der Fläche, die die Haut berührt, positioniert. Die Sensorelektrode wirkt als Detektor, der einen Strom ermittelt, der durch Wasserstoffperoxid in der Redox-Reaktion erzeugt wird, oder der insbesondere einen Strom ermittelt, der von den Elektroden erzeugt wird, die in der Redox-Reaktion entstehen, die durch die Platinoberfläche der Elektrode katalysiert wird. Näheres zu solchen Elektrodenanordnungen und Vorrichtungen zur iontophoretischen Extraktion von Glucose ist in der internationalen Veröffentlichung WO 96/00 110, veröffentlicht am 4. Januar 1996, und in der internationalen Veröffentlichung WO 97/10 499, veröffentlicht am 2. März 1997, offenbart.

[0072] Mit Bezug auf **Fig. 1A** und **1B** ist eine iontophoretische Aufnahmereservoir/Elektrodenanordnung zur Verwendung in einer transdermalen Erfassungsvorrichtung insgesamt mit **2** bezeichnet. Die Anordnung weist zwei iontophoretische Aufnahmereservoirs **4** und **6** mit jeweils einem darin angeordneten leitenden Medium **8** und **10** (vorzugsweise Hydrogelaufgaben) auf. Eine erste (**12**) und eine zweite (**14**) ringförmige iontophoretische Elektrode sind jeweils mit dem leitenden Medium **8** und **10** in Kontakt. Die erste iontophoretische Elektrode **12** umschließt drei Biosensorelektroden, die auch mit dem leitenden Medium **8** in Kontakt sind, eine Arbeitselektrode **16**, eine Referenzelektrode **18** und eine Gegenelektrode **20**. Ein Schutzring **22** trennt die Biosensorelektroden von der iontophoretischen Elektrode **12**, um Störungen durch die iontophoretische Schaltung zu minimieren. Leitende Kontakte ermöglichen die Kommunikation zwischen den Elektroden und einer zugehörigen Stromquelle und zugehörigen Steuereinrichtung, wie nachstehend ausführlich beschrieben wird. Eine ähnliche Biosensorelektrodenanordnung kann mit dem leitenden Medium **10** in Kontakt sein, oder das Medium hat keine Sensoreinrichtung, die mit ihm in Kontakt ist.

[0073] Mit Bezug auf **Fig. 2** ist die iontophoretische Aufnahmereservoir/Elektrodenanordnung **2** aus **Fig. 1A** und **1B** in Kombination mit einem geeigneten iontophoretischen Probenahmegerät **32** auseinandergesogen dargestellt. Das Gehäuse kann ein Kunststoffgehäuse oder eine geeignete Struktur sein, die vorzugsweise so konfiguriert ist, daß sie nach Art einer Armbanduhr von einem Probanden am Arm getragen werden kann. Wie man sehen kann, sind die leitenden Medien **8** und **10** (Hydrogelaufgabe) von der Anordnung **2** getrennt, aber wenn die Anordnung **2** und das Gehäuse **32** zusammengefügt sind, um eine betriebsfähige iontophoretische Probenahmegerät **30** zu bilden, sind die Medien mit den Elektroden in Kontakt, um einen elektrischen Kontakt mit ihnen herzustellen.

[0074] Mit Bezug auf **Fig. 7** ist eine auseinandergesogene Ansicht der wichtigsten Komponenten einer Ausführungsform eines iontophoretischen Probenahmesystems dargestellt. Die Probenahmesystemkomponenten sind u. a. zwei Biosensor/iontophoretische Elektrodenanordnungen **704** und **706**, die jeweils eine ringförmige iontophoretische Elektrode haben, jeweils mit **708** und **710** bezeichnet, die einen Biosensor **712** und **714** umgeben. Die Elektrodenanordnungen **704** und **706** sind auf ein Polymersubstrat **716** aufgedruckt, das in einen Sensoraufnahmerahmen **718** gehalten wird. Eine Aufnahmereservoiranordnung **720** ist über der Elektrodenanordnung angeordnet, wobei die Aufnahmereservoiranordnung zwei Hydrogeleinsätze **722** und **724** aufweist, die von einer gelhaltigen Schicht **726** und einer Maskenschicht **728** gehalten werden.

[0075] In einer Ausführungsform können die Elektrodenanordnungen bimodale Elektroden aufweisen, wie in **Fig. 8** gezeigt und nachstehend beschrieben.

[0076] Die in einer auseinandergesogenen Ansicht in **Fig. 7** gezeigten Komponenten sind zur Verwendung in einer automatischen Probenahmegerät bestimmt, die so konfiguriert ist, daß sie wie eine normale Armbanduhr getragen werden kann. Wie in der internationalen Veröffentlichung WO 96/00 110, veröffentlicht am 4. Januar 1996, beschrieben, enthält das Armbanduhrgehäuse (nicht dargestellt) leitfähige Leitungen, die mit den iontophoretischen Elektroden und den Biosensorelektroden in Verbindung stehen, um den zyklischen Ablauf zu steuern und den iontophoretischen Elektroden Leistung zuzuführen und elektrochemische Signale zu erfassen, die in den Biosensorelektrodenflächen erzeugt werden. Das Armbanduhrgehäuse kann ferner geeignete Elektronik (z. B. Mikroprozessor, Speicheranzeige u. a. Schaltkreis Komponenten) und Stromquellen zum Betreiben des automatischen Probenahmesystems aufweisen.

[0077] Modifikationen und Zusätze zu der Ausführungsform in **Fig. 7** sind für den Fachmann im Lichte der Lehren der vorliegenden Beschreibung erkennbar.

[0078] Eine Stromquelle (z. B. eine oder mehrere wiederaufladbare oder nichtwiederaufladbare Batterien) kann im Gehäuse **32** oder in den Bändern **34** angeordnet sein, die die Vorrichtung mit der Haut- oder der Schleimhautoberfläche eines Probanden in Kontakt halten. Bei Verwendung wird ein elektrisches Potential (entweder Gleichstrom oder eine komplexere Wellenform) zwischen die beiden iontophoretischen Elektroden **12** und **14** angelegt, so daß der Strom von der ersten iontophoretischen Elektrode **12** über das erste leitende Medium **8** in die Haut- oder Schleimhautoberfläche fließt und dann durch das zweite leitende Medium **10** zur zweiten iontophoretischen Elektrode **14** zurückfließt. Der Stromfluß ist so groß, daß Substanzen, einschließlich eines in Betracht kommenden Analyts, durch die Haut in eines oder in beide Aufnahmereservoirs **5** und **6** extrahiert werden. Das elektrische Potential kann unter Verwendung jeder geeigneten Technik angelegt werden, und die angelegte Stromdichte kann beispielsweise im Bereich von etwa 0,01 bis 0,5 mA/cm² liegen. In einer bevorzugten Ausführungsform wird die Vorrichtung zur wiederholten oder kontinuierlichen Überwachung ver-

wendet, und die Polarität der iontophoretischen Elektroden **12** und **14** wird mit einer Frequenz von etwa einer Umschaltung pro 10 Sekunden bis etwa zu einer Umschaltung pro Stunde gewechselt, so daß jede Elektrode abwechselnd Kathode oder Anode ist. Das Gehäuse **32** kann ferner ein optionales Temperaturerfassungselement (z. B. einen Thermistor, ein Thermometer oder eine Thermoelementvorrichtung) aufweisen, die die Temperatur in den Aufnahmereservoirien überwacht, um eine Temperaturkorrektur der Sensorsignale zu ermöglichen. Das Gehäuse kann ein wahlfreies Leitfähigkeitserfassungselement aufweisen (z. B. ein integriertes Elektrodenpaar), das die Leitfähigkeit an der Haut- oder Schleimhautoberfläche überwacht, um eine Datenaussonderungskorrektur oder eine Bewertung der Sensorsignale als ungültig zu ermöglichen.

[0079] Unter einem weiteren Aspekt kann die Probenahmeverrichtung in einem Modus wechselnder Polarität unter Verwendung einer ersten und einer zweiten bimodalen Elektrode (**Fig. 9, 90 und 91**) und zweier Aufnahmereservoirie (**Fig. 9, 97 und 98**) arbeiten. Jede bimodale Elektrode (**Fig. 8, 80; Fig. 9, 90 und 91**) erfüllt zwei Funktionen in Abhängigkeit von der Phase des Betriebs: (1) eine elektroosmotische Elektrode (oder iontophoretische Elektrode), die verwendet wird, um einen Analyt elektrisch aus einer Quelle in ein Aufnahmereservoir, das Wasser und einen Elektrolyt enthält, auf die Fläche der Elektrodenanordnung zu ziehen; und (2) als Gegenelektrode zu der ersten Erfassungselektrode, bei der die chemische Verbindung an der Fläche der Erfassungselektrode katalytisch umgewandelt wird, um ein elektrisches Signal zu erzeugen.

[0080] Die Referenzelektroden (**Fig. 9, 94 und 95; Fig. 8, 82**) und die Erfassungselektroden (**Fig. 9, 92 und 93; Fig. 8, 81**) sowie die bimodale Elektrode (**Fig. 9, 90 und 91; Fig. 8, 80**) sind mit einer normalen Potentiostatschaltung während der Erfassung verbunden. Im allgemeinen erfordern praktische Begrenzungen des Systems, daß die bimodale Elektrode nicht gleichzeitig als Gegenelektrode und als iontophoretische Elektrode wirkt.

[0081] Der allgemeine Betrieb eines iontophoretischen Probenahmesystems in dieser Ausführung ist die zyklische Wiederholung von zwei Phasen: (1) eine umgekehrte iontophoretische Phase; gefolgt von (2) einer Erfassungsphase. Während der umgekehrten iontophoretischen Phase arbeitet die erste bimodale Elektrode (**Fig. 9, 90**) als iontophoretische Kathode und die zweite bimodale Elektrode (**Fig. 9, 91**) als iontophoretische Anode, um den Stromkreis zu schließen. Der Analyt wird in den Reservoirien gesammelt, z. B. in einem Hydrogel (**Fig. 9, 97 und 98**). Am Ende der umgekehrten iontophoretischen Phase wird der iontophoretische Strom ausgeschaltet. Während der Erfassungsphase wird im Falle von Glucose ein Potential zwischen die Referenzelektrode (**Fig. 9, 94**) und die Erfassungselektrode (**Fig. 9, 92**) angelegt. Das chemische Signal reagiert katalytisch auf der katalytischen Fläche der ersten Erfassungselektrode (**Fig. 9, 92**), wobei ein elektrischer Strom entsteht, während die erste bimodale Elektrode (**Fig. 9, 90**) als Gegenelektrode wirkt, um den elektrischen Stromkreis zu schließen.

[0082] Die beschriebene Elektrode ist besonders zur Verwendung in Verbindung mit einem Hydrogelaufnahmereservoirsystem zur Überwachung von Glucosewerten bei einem Probanden durch die Reaktion von gesammelter Glucose mit der Enzymglucoseoxidase geeignet, die in der Hydrogelmatrix vorhanden ist.

[0083] Die bimodale Elektrode besteht vorzugsweise aus Ag/AgCl. Die elektrochemische Reaktion, die an der Oberfläche dieser Elektrode auftritt, dient als einfache Quelle oder Senke für elektrischen Strom. Diese Eigenschaft ist besonders wichtig für die Iontophoresefunktion der Elektrode. Wenn diese Reaktion ausbleibt, könnte der Iontophoresestrom bewirken, daß die Hydrolyse des Wassers an den Iontophoreseelektroden auftritt, wodurch pH-Änderungen und eine mögliche Gasblasenbildung bewirkt werden. Die pH-Veränderungen zu einem sauren oder basischen pH-Wert könnten Hautreizungen oder Verbrennungen bewirken. Die Fähigkeit einer Ag/AgCl-Elektrode, auf einfache Weise als Quell- oder Senkestrom zu wirken, ist auch ein Vorteil für ihre Gegenelektrodenfunktion. Damit eine elektrochemische Zelle mit drei Elektroden richtig funktioniert, darf die Stromerzeugungskapazität der Gegenelektrode nicht die Geschwindigkeit der Reaktion an der Erfassungselektrode begrenzen. Bei einer großen Erfassungselektrode sollte die Gegenelektrode in der Lage sein, entsprechend größere Ströme abzugeben.

[0084] Die Konstruktion des Probenahmesystems sorgt für eine größere Erfassungselektrode (siehe beispielsweise **Fig. 8**), als sie bisher konstruiert wurde. Folglich muß die bimodale Elektrode so groß sein, daß die Gegenelektrode, wenn sie als Gegenelektrode in Bezug auf die Erfassungselektrode wirkt, nicht zur Begrenzung für die Rate der katalytischen Reaktion auf der katalytischen Fläche der Erfassungselektrode wird.

[0085] Es gibt zwei Verfahren, die sicherstellen, daß die Gegenelektrode den Strom in der Erfassungselektrode nicht begrenzt: (1) die bimodale Elektrode wird viel größer ausgeführt als die Erfassungselektrode, oder (2) eine leichte Gegenreaktion ist vorgesehen.

[0086] Während der umgekehrten iontophoretischen Phase stellt die Stromquelle einen Stromfluß zur ersten bimodalen Elektrode bereit, um die Extraktion des chemischen Signals in das Reservoir zu fördern. Während der Erfassungsphase wird die Stromquelle verwendet, um eine Spannung für die erste Erfassungselektrode bereitzustellen, um die Umkehrung des chemischen Signals, das im Reservoir festgehalten wird, zu einem elektrischen Signal auf der katalytischen Fläche der Erfassungselektrode zu bewirken. Die Stromquelle behält auch ein festes Potential an der Elektrode bei, wo beispielsweise Wasserstoffperoxid in molekularen Sauerstoff, Wasserstoffionen und Elektronen umgewandelt wird, der während der Erfassungsphase mit dem Poten-

tial der Referenzelektrode verglichen wird. Während eine Erfassungselektrode im Erfassungsmodus arbeitet, ist sie elektrisch mit der benachbarten bimodalen Elektrode verbunden, die als Gegenelektrode wirkt und an der Elektronen, die an der Erfassungselektrode erzeugt werden, verbraucht werden.

[0087] Die Elektroden-Teilanzordnung kann betrieben werden, indem die bimodalen Elektroden elektrisch so verbunden werden, daß jede Elektrode in der Lage ist, sowohl als iontophoretische Elektrode als auch als Gegenelektrode zusammen mit einer geeigneten Erfassungselektrode bzw. geeigneten Erfassungselektroden und einer Referenzelektrode bzw. Referenzelektroden zu fungieren, um eine normale Potentiostat-Schaltungsanordnung zu erzeugen.

[0088] Ein Potentiostat ist eine elektrische Schaltung, die bei elektrochemischen Messungen in elektrochemischen Zellen mit drei Elektroden verwendet wird. Ein Potential wird zwischen die Referenzelektrode und die Erfassungselektrode angelegt. Der Strom, der in der Erfassungselektrode erzeugt wird, fließt durch die Schaltung zur Gegenelektrode (d. h. es fließt kein Strom durch die Referenzelektrode zur Änderung ihres Gleichgewichtspotentials). Zwei unabhängige Potentiostat-Schaltungen können verwendet werden, um zwei Biosensoren zu betreiben. Zum Zwecke des vorliegenden Probenahmesystems ist der elektrische Strom, der an der Erfassungselektroden-Teilanzordnung gemessen wird, der Strom, der mit einer Größe eines chemischen Signals korreliert wird.

[0089] Bei einem wiederholten Betrieb mit verlängerte Zeitperioden sind hier Ag/AgCl-Elektroden vorgesehen, die in der Lage sind, wiederholt ein reversibles Paar zu bilden, das ohne unerwünschte elektrochemische Nebenreaktionen arbeitet (die für Änderungen des pH und die Freisetzung von Wasserstoff oder Sauerstoff infolge von Wasserhydrolyse Anlaß geben könnten). Die Ag/AgCl-Elektroden des vorliegenden Probenahmesystems sind also so formuliert, daß sie wiederholten Zyklen des Stromdurchgangs der Elektrodenfläche im Bereich von etwa 0,01 bis 1,0 mA/cm² standhalten. Was die hohe elektrochemische Reinheit betrifft, so sind die Ag/AgCl-Komponenten in einem geeigneten Polymerbinder dispergiert, um eine Elektrodenverbindung bereitzustellen, die nicht empfänglich für einen Einfluß (z. B. Plastifizierung) durch Komponenten im Aufnahme-reservoir, z. B. die Hydrogelverbindung. Die Elektrodenverbindungen sind ebenfalls unter Verwendung von Reagenzien und Lösemitteln analytischer und elektronischer Qualität formuliert, und die Polymerbinderverbindung ist so gewählt, daß sie von elektrochemisch aktiven Verunreinigungssubstanzen frei ist, die zum Biosensor diffundieren könnten, um einen Hintergrundstrom zu erzeugen.

[0090] Da die iontophoretischen Ag/AgCl-Elektroden für wiederholte Zyklen über verlängerte Zeitperioden in der Lage sein müssen, können die absoluten Mengen von Ag und AgCl, die in den Elektroden verfügbar sind, und das Ag/AgCl-Gesamterfügbarkeitsverhältnis reguliert werden, um für den Durchgang hoher Ladungsmengen zu sorgen. Obwohl das Ag/AgCl-Verhältnis in dem hier beschriebenen Probenahmesystem keine Beschränkung darstellt, kann es sich dem Wert 1 nähern. Um im bevorzugten System zu arbeiten, das einen Biosensor mit einer geometrischen Fläche von 0,1 bis 3 cm² verwendet, sind die iontophoretischen Elektroden so konfiguriert, daß eine annähernde Elektrodenfläche von 0,3 bis 1,0 cm², vorzugsweise etwa 0,85 cm², bereitgestellt wird. Diese Elektroden sorgen für reproduzierbare, wiederholte Zyklen von Ladungsdurchgängen bei Stromdichten, die von etwa 0,01 bis 1,0 mA/cm² Elektrodenfläche reichen. Insbesondere sind die Elektroden, die entsprechend den oben ausgeführten Formulierungsparametern aufgebaut sind und eine annähernde Elektrodenfläche von 0,85 cm² haben, für einen reproduzierbaren Gesamtladungsdurchgang (sowohl in der anodischen als auch in der kathodischen Richtung) von 270 mC bei einem Strom von etwa 0,3 mA (Stromdichte 0,35 mA/cm²) für 48 Zyklen in einer Periode von 24 h geeignet.

[0091] Wenn die Ag/AgCl-Elektrodenverbindung formuliert ist, wird sie auf eine geeignete starre oder flexible nichtleitende Oberfläche befestigt, wie oben mit Bezug auf die Biosensorelektrodenverbindung beschrieben. Eine Silber-(Ag-)Unterschicht wird zuerst auf die Oberfläche aufgebracht, um eine gleichmäßige Stromleitung bereitzustellen. Die Ag/AgCl-Elektrodenverbindung wird dann auf die Ag-Unterschicht in irgendeiner geeigneten Struktur oder Geometrie aufgebracht unter Verwendung verschiedener Dünnschichttechniken, z. B. Kathodenzerstäubung, Verdampfung, Gasphasenbeschichtung oder dgl., oder unter Verwendung verschiedener Dickfilmtechniken, z. B. Filmlaminierung, Galvanisierung oder dgl. Als Alternative kann die Ag/AgCl-Verbindung unter Verwendung von Siebdruck-, Tampondruck-, Tintenstrahlverfahren, Umdruck- oder ähnlicher Techniken aufgebracht werden. Vorzugsweise werden sowohl die Ag-Unterschicht als auch die Ag/AgCl-Elektrode unter Verwendung eines Niedrigtemperatursiebdrucks auf ein Polymersubstrat aufgebracht. Dieser Niedrigtemperatursiebdruck kann bei etwa 125 bis 160°C durchgeführt werden, und der Siebvorgang kann unter Verwendung eines geeigneten Siebs durchgeführt werden, das etwa eine Maschenzahl von 100 bis 400 hat.

[0092] Nach einer geeigneten iontophoretischen Extraktionsperiode können eine oder beide Sensorelektrodengruppen aktiviert werden, um extrahierte Substanzen, einschließlich des in Betracht kommenden Analyts, zu erfassen. Der Betrieb der iontophoretischen Probenahmeverrichtung **30** kann durch eine Steuereinrichtung **36** (z. B. ein Mikroprozessor) gesteuert werden, die mit den iontophoretischen Elektroden, den Sensorelektroden, der Stromversorgung, den wahlfreien Temperatur- und/oder Leitfähigkeitserfassungselementen, einer Anzeige und sonstiger Elektronik verbunden ist. Beispielsweise kann die Steuereinrichtung **36** eine programmierbare gesteuerte Schaltungsquelle/Senke-Ansteuerungseinrichtung zum Ansteuern der iontophoretischen

Elektroden aufweisen. Strom und Referenzspannung werden an die Sensorelektroden geliefert, und Signalverstärker können verwendet werden, um das Signal von der Arbeitselektrode oder den Arbeitselektroden zu verarbeiten. Im allgemeinen unterbricht die Steuereinrichtung die iontophoretische Stromsteuerungseinrichtung während der Erfassungsperioden. Eine Sensorkonfidenzschleife kann zur ständigen Überwachung des Probenahmesystems vorgesehen sein, um den richtigen Betrieb sicherzustellen.

[0093] Anwendersteuerung kann unter Verwendung von Tasten erfolgen, die am Gehäuse **32** angeordnet sind, und eine wahlfreie Flüssigkristallanzeige (LCD) kann optische Aufforderungen, Anzeigen und optische Warnanzeigen bereitstellen. Der Mikroprozessor verwendet im allgemeinen eine Reihe von Programmfolgen, um die Arbeitsschritte der Probenahmeverrichtung zu steuern, wobei die Programmfolgen in einem Festwertspeicher (ROM) des Mikroprozessors gespeichert sind. Eingebettete Software (Firmware) steuert die Aktivierung der Messung und der Anzeigeschritte, die Kalibrierung der Analytanzeigen, die Einstellung und die Warnanzeige für hohe und niedrige Analytwerte, die Anzeige und Einstellung von Zeit- und Datumsfunktionen, Warnzeit und die Anzeige von gespeicherten Anzeigen. Sensorsignale, die von den Sensorelektroden bezogen werden, können vor einer Speicherung verarbeitet werden und durch eine oder mehrere Signalverarbeitungsfunktionen oder Algorithmen, die in der eingebetteten Software gespeichert sind, angezeigt werden. Der Mikroprozessor kann auch einen elektronisch löschbaren, programmierbaren Festwertspeicher (EEPROM) zur Speicherung von Kalibrierparametern, Anwendereinstellungen und aller herunterladbaren Sequenzen aufweisen. Ein serieller Kommunikationsanschluß ermöglicht es, daß die Vorrichtung mit der zugeordneten Elektronik kommuniziert, wobei beispielsweise die Vorrichtung in einer Rückkopplungsanwendung verwendet wird, um eine Pumpe zur Abgabe eines Medikaments zu steuern.

Umwandlung in einen analytspezifischen Wert

[0094] In einer Ausführungsform können ein oder mehrere zusätzliche "aktive" Aufnahmereservoirs (z. B. jeweils mit dem GOx-Enzym) verwendet werden, um Meßergebnisse, einschließlich eines Rohsignals, zu erlangen. In einer Ausführungsform werden zwei aktive Aufnahmereservoirs verwendet, und es wird zwischen Signalen aus den Reservoirs für jeden Meßzeitpunkt ein Mittelwert ermittelt. Die Gewinnung mehrerer Signale und die anschließende Mittelwertbildung aus jedem Signal ermöglicht die Signalglättung ungewöhnlicher Datenpunkte von einem Sensor, die ansonsten durch Datenauswahltechniken nicht ermittelt werden könnten. Ferner kann eine Variabilität der Hautstellen ermittelt werden, und die "Verzögerungs"- und/oder "Voreil"-Differenz der Blutzuckeränderungen relativ zu den extrahierten Blutzuckeränderungen kann gemäßigt werden. In einer weiteren Ausführungsform kann ein zweites Aufnahmereservoir vorgesehen sein, das als Leerreservoir dient (z. B. kein GOx-Enzym enthält). Dieses zweite Reservoir kann als interne Referenz (Leerreservoir) für die Erfassungsvorrichtung dienen, wobei ein Biosensor verwendet wird, um das "Leerreservoir"-Signal aus dem Referenzreservoir zu messen, wobei das Signal dann in einem Leerreservoirs-Subtraktionsschritt verwendet wird, wie nachstehend beschrieben.

[0095] Ein verallgemeinertes Verfahren zur wiederholten Überwachung eines physiologischen Analyts ist in der internationalen Veröffentlichung WO 97/24 059, veröffentlicht am 10. Juli 1997, offenbart.

[0096] Das Rohsignal wird dann in einen analytspezifischen Wert umgewandelt, und zwar unter Verwendung eines Kalibrierschritts, der das Signal, das von der Erfassungsvorrichtung bezogen wird, mit der Konzentration des im biologischen System vorhandenen Analyts korreliert. Viele verschiedene Kalibriertechniken können verwendet werden, um solche Signale zu interpretieren. Diese Kalibriertechniken verwenden mathematische, statistische und/oder Mustererkennungstechniken für das Problem der Signalverarbeitung in chemischen Analysen, beispielsweise unter Verwendung neuronaler Netzwerke, genetischer Algorithmen, Signalverarbeitung, linearer Regression, mehrfach linearer Regression oder Hauptkomponentenanalyse statistischer (Prüf-)Messungen.

[0097] Ein Verfahren zur Kalibrierung schließt Schätztechniken ein. Um ein Instrument unter Verwendung von Schätztechniken zu kalibrieren, muß eine Menge von exemplarischen Meßergebnissen mit bekannten Konzentrationen vorhanden sein, die als Kalibriermenge (z. B. Referenzmenge) bezeichnet werden.

[0098] Diese Menge besteht aus m Proben, jeweils mit n Instrumentenvariablen, die in einer m-mal-n-Matrix (X) enthalten sind, und einem $m \times 1$ -Vektor (y), der die Konzentrationen enthält. Wenn eine a-priori-Information anzeigt, daß die Beziehung zwischen der Messung und der Konzentration linear ist, versucht die Kalibrierung eine n-mal-1-Transformation oder **Abb. (b)** zu bestimmen, so daß

$$y = Xb$$

in optimaler Schätzwert von y entsprechend einem bevorzugten Kriterium ist. Zahlreiche geeignete Schätztechniken, die in der Praxis der Erfindung geeignet sind, sind dem Fachmann bekannt. Diese Techniken können verwendet werden, um Korrelationsfaktoren (z. B. Konstante) bereitzustellen, wobei die Korrelationsfaktoren dann in einer mathematischen Transformation verwendet werden, um einen Meßwert zu ermitteln, der die

Konzentration eines Analyts anzeigt, die zur Zeit der Messung im biologischen System vorhanden ist.

[0099] In einer bestimmten Ausführungsform kann der Kalibrierschritt unter Verwendung künstlicher neuronaler Netzwerke oder genetischer Algorithmen durchgeführt werden. Die Struktur eines bestimmten neuronalen Netzwerkalgorithmus, die in der Praxis der Erfindung verwendet wird, kann sehr unterschiedlich sein; das Netzwerk sollte jedoch eine Eingabeschicht, ein oder mehrere versteckte Schichten und eine Ausgabeschicht enthalten. Solche Netzwerke können mit einer Prüfdatenmenge trainiert und dann auf eine Population angewendet werden. Es gibt eine unbegrenzte Anzahl von geeigneten Netzwerktypen, Übergangsfunktionen, Trainingskriterien, Prüf- und Anwendungsverfahren, die für den normalen Fachmann bei der Lektüre der vorliegenden Beschreibung erkennbar sind.

[0100] In bestimmten Ausführungsformen der Erfindung kann der ermittelte Strom mit der Blutzuckerkonzentration des Probanden (normalerweise unter Verwendung statistischer Algorithmen in Verbindung mit einem Mikroprozessor) korreliert werden, so daß die Systemsteuereinrichtung die tatsächliche Blutzuckerkonzentration anzeigen kann, wie sie vom Probenahmesystem gemessen wird. Beispielsweise kann das System auf die tatsächliche Blutzuckerkonzentration des Probanden kalibriert werden, indem während einer normalen Zuckertoleranzprüfung eine Probe vom Blut des Probanden genommen wird und der Blutzucker unter Verwendung eines normalen Blutzuckerüberwachungssystems und des erfindungsgemäßen Probenahmesystems analysiert wird. Zusätzlich dazu oder als Alternative kann das Probenahmesystem zu einem Kalibrierzeitpunkt kalibriert werden, wo das Signal, das aus dem Probenahmesystem zu diesem Zeitpunkt gewonnen wird, mit der Blutzuckerkonzentration zu diesem Zeitpunkt kalibriert wird, wie sie durch direkte Blutprüfung bestimmt wird (beispielsweise kann die Blutzuckerkonzentration unter Verwendung eines klinischen Analysegeräts HemoCue® (HemoCue AB, Schweden) bestimmt werden). Auf diese Weise können Meßergebnisse, die vom Probenahmesystem gewonnen werden, mit tatsächlichen Werten unter Verwendung bekannter statistischer Techniken korreliert werden. Solche statistischen Techniken können als Algorithmus/Algorithmen formuliert und in Verbindung mit dem Probenahmesystem in einen Mikroprozessor einbezogen sein.

[0101] Im Zusammenhang mit der oben beschriebenen iontophoretischen Glucoseprobenahmeverrichtung könnte eine bevorzugter neuronaler Netzwerkalgorithmus beispielsweise die folgenden Eingangsgrößen verwenden, um eine Blutzuckermessung durchzuführen: Zeit; Signal aus dem aktiven Reservoir/Signal vom Leerreservoir; Signal aus zwei aktiven Reservoiren (gemittelt oder kumulativ); Kalibrierzeit; Hauttemperatur; Spannung; Hautleitfähigkeit; und, wenn der Betrieb Trainingsmodus erfolgt, gemessene Glucose.

[0102] Beispielsweise enthält Schweiß Glucose, und Schweiß, der schnell und in ausreichenden Mengen auftritt, kann das ermittelte Signal entweder vor oder während der Biosensormessung beeinträchtigen. Demzufolge kann ein Sensor verwendet werden, um Schweißwerte für einen gegebenen Meßzyklus zu Zeitpunkten vor, während und/oder nach der Iontophorese und vor, während und/oder nach der Glucoseerfassung zu überwachen. Obwohl eine Anzahl verschiedener Mechanismen verwendet werden kann, kann die Hautleitfähigkeit ohne weiteres mit einer Vorrichtung gemessen werden, die mit der Haut in Kontakt ist. Die Hautleitfähigkeit hängt mit der Schweißbildung zusammen.

[0103] Auf gleiche Weise kann ein Sensor verwendet werden, um die Hauttemperatur für einen gegebenen Meßzyklus zu Zeitpunkten vor, während und/oder nach der Iontophorese und vor, während und/oder nach der Glucoseerfassung zu messen.

[0104] Ferner kann das Probenahmesystem so vorprogrammiert werden, daß die Ausführung seiner Signalmessungen (oder anderer Funktionen) zu einer bestimmten Zeit beginnt. Eine Anwendung dieses Merkmals besteht darin, daß das Probenahmesystem in Kontakt mit einem Probanden ist und das Probenahmesystem so programmiert wird, daß eine Sequenzausführung während der Nacht beginnt, so daß diese für eine Kalibrierung unmittelbar nach dem Aufwachen verfügbar ist. Ein Vorteil dieses Merkmals besteht darin, daß man nicht mehr darauf warten muß, daß das Probenahmesystem vor seiner Kalibrierung warmläuft.

Vorhersage künftiger oder vergangener Meßergebnisse

[0105] Die analytspezifischen Werte, die unter Verwendung der oben beschriebenen Techniken gewonnen werden, werden hier verwendet, um künftige (z. B. Zeitvorhersage) oder vergangene (z. B. Kalibrierung) Zielanalytkonzentration im biologischen System vorherzusagen. In einer bevorzugten Ausführungsform werden Reihen von Analytwerten ermittelt, und diese Meßergebnisse werden dann verwendet, um nichtgemessene Analytwerte zu verschiedenen Zeitpunkten, in der Zukunft oder in der Vergangenheit, vorherzusagen.

[0106] Insbesondere wird der oben beschriebene iontophoretische Probenahme-prozeß durchgeführt, um drei oder mehr Meßergebnisse des Zielanalyts zu gewinnen. Unter Verwendung dieser Meßergebnisse kann ein zusätzliches Meßergebnis berechnet werden. Das zusätzliche Meßergebnis wird vorzugsweise unter Verwendung einer Reihenfunktion errechnet, wie nachstehend ausführlicher beschrieben wird.

[0107] Im Zusammenhang mit der Blutzuckerüberwachung ist festgestellt worden, daß sich der tatsächliche (Echzeit-)Glucosewert bei einem Probanden von dem gemessenen Glucosewert unterscheidet, der unter Verwendung einer Probenahmeverrichtung gewonnen wird, die Glucose mittels Iontophorese aus dem Probanden

extrahiert. Die Differenz ist teilweise auf eine Verzögerungszeit zwischen der Extraktion des Glucoseanalyts und der Gewinnung des Meßergebnisses aus der extrahierten Glucose zurückzuführen. Diese Verzögerungszeit kann sich in Abhängigkeit von folgenden Faktoren ändern: z. B. in Abhängigkeit von dem bestimmten Probanden, der die Vorrichtung verwendet, von der bestimmten Hautfläche, aus der Glucose extrahiert wird, vom Typ des verwendeten Aufnahmereservoirs und von der Menge des zugeführten Stroms. Um diese spezifische Verzögerungszeit zu kompensieren, verwendet die Erfindung Daten, die aus vorherigen Messungen gewonnen werden, und eine mathematische Funktion, um vorherzusagen, wie eine künftige Analytkonzentration sein wird. In diesem Fall kann der vorhergesagte künftige Wert als "Echtzeitwert" des Analyts verwendet werden.

[0108] In einer weiteren Ausführungsform können die beschriebenen Verfahren verwendet werden, um vergangene Messungen vorherzusagen, z. B. im Zusammenhang mit der Durchführung einer Kalibrierung. Insbesondere können Messungen, die unter Verwendung der oben beschriebenen transdermalen Probenahmeverrichtung gewonnen werden, anhand eines oder mehrerer Referenzmeßergebnisse kalibriert werden, die nach herkömmlichen (Blutentnahme-)Verfahren gewonnen werden. Bei solchen Kalibrierprozessen werden tatsächliche Blutzuckerwerte unter Verwendung herkömmlicher Verfahren (z. B. kolorimetrische Verfahren, spektrophotometrische Verfahren oder dgl.) bestimmt, um eine extrahierte Blutprobe zu analysieren. Diese tatsächlichen Meßergebnisse werden dann mit entsprechenden Meßergebnissen verglichen, die mit der transdermalen Probenahmeverrichtung gewonnen werden, und dann wird ein Umrechnungsfaktor bestimmt. Bei normalen Betriebsabläufen wird die transdermale Probenahmeverrichtung nach dem Erwachen im allgemeinen zuerst mit dem biologischen System in Kontakt gebracht (auf die Oberfläche der Haut eines Probanden aufgelegt). Nachdem die Vorrichtung an der entsprechenden Stelle angeordnet ist, wird vorzugsweise eine Zeitperiode gewartet, damit die Vorrichtung ihre normalen Betriebsparameter annehmen kann, woraufhin die Vorrichtung kalibriert werden kann. Wenn eine Blutprobe jedoch zu der Zeit extrahiert wird, wo die Vorrichtung zum ersten Mal angelegt worden ist (wie es normalerweise am bequemsten wäre), ist möglicherweise kein entsprechender Glucosewert vom transdermalen Probenahmesystem vorhanden, der mit dem Referenzwert verglichen werden kann, der aus der extrahierten Blutprobe ermittelt wird. Das vorliegende Verfahren löst dieses Problem, indem es eine herkömmliche Blutzuckerprobe (durch Blutprobeentnahme) durchführen läßt, wenn die Vorrichtung zum ersten Mal angelegt wird, und kalibriert die Vorrichtung zu einem späteren Zeitpunkt.

[0109] Eine Anzahl mathematischer Verfahren zur Vorhersage künftiger oder vergangener Meßergebnisse kann erfindungsgemäß verwendet werden. Beispielsweise können lineare oder polynomische Regressionsanalysen, Zeitreihenanalysen oder neuronale Netzwerke verwendet werden, um solche Messungen vorherzusagen. Es wird jedoch bevorzugt, daß eine neuartige Kombination aus exponentieller Glättung und einer Taylorreihenanalyse hier verwendet wird, um die künftige oder vergangene Meßergebnisse vorherzusagen. Diese Kombination wird als exponentielle Taylorreihenglättungsfunktion (TSES) bezeichnet.

[0110] Die erfindungsgemäße TSES-Funktion wurde aus einer exponentiellen Glättungsfunktion abgeleitet. Das Verfahren zur exponentiellen Glättung berechnet den vorhergesagten Wert einer Variablen (y) zur Zeit ($n+1$) als Funktion dieser Variablen zur einer aktuellen Zeit (n) sowie zu zwei vorherigen Zeiten ($n-1$) und ($n-2$). Eine exponentielle Glättungsgleichung, die normalerweise für abstandsgleiche Zeitpunkte verwendet wird, ist in Gleichung (1) unten dargestellt,

$$Y_{n+1} + \beta y_n + \beta(1 - \beta)y_{n-1} + \beta(1 - \beta)^2 y_{n-2} \quad (1)$$

wobei die Variable (β) ein empirischer Parameter ist, der aus experimentellen Daten gewonnen wird und normalerweise zwischen 0 und 1 liegt. Der Wert der Variablen β kann verändert werden, indem experimentelle Ergebnisse zurückberechnet werden und die Gleichung (1) verwendet wird. Eine Verbesserung an Gleichung (1) wurde dann folgendermaßen durchgeführt. Da eine Ähnlichkeit zwischen der Gleichung (1) und der folgenden herkömmlichen Taylorreihenexpansionsfunktion (als Gleichung (2) bezeichnet) besteht, nämlich

$$f(x) = f(a) + f'(a)(x - a) + \frac{f''(a)(x - a)^2}{2!} + \dots + \frac{f^{(n-1)}(a)(x - a)^{(n-1)}}{(n - 1)!} \quad (2)$$

wurde die Variable (y_{n-1}) in Gleichung (1) ersetzt durch eine Variable (y'_n), die die erste Ableitung bei y_n in Bezug auf die Zeit ist, und die Variable (y_{n-2}) wurde ersetzt durch eine Variable ($y''_n/2$), die die zweite Ableitung y_n in Bezug auf die Zeit ist. Dies führte zur Gleichung (3), nämlich

$$y_{n+1} = \beta y_n + \beta(1 - \beta)y'_n + \frac{\beta(1 - \beta)^2}{2} y''_n \quad (3)$$

wobei die Ableitungen folgendermaßen mit den Gleichungen (4) und (5) berechnet werden:

$$y'_n = \frac{y_n - y_{n-1}}{\Delta t} \quad (4)$$

$$y''_n = \frac{y_n - 2y_{n-1} + y_{n-2}}{\Delta t} \quad (5)$$

und (Δt) das abstandsgleiche Zeitintervall ist.

[0111] Die Analogie zwischen Gleichung (3) und der Taylorreihenexpansionsfunktion der Gleichung (2) wurde weiter verbessert, indem die rechte Seite der Gleichung (3) durch β geteilt wurde, um die Gleichung (6) zu ergeben, wobei die Definition $\alpha = 1 - \beta$ verwendet wurde.

$$y_{n+1} = y_n + \alpha y'_n + \frac{\alpha^2}{2} y''_n \quad (6)$$

[0112] Schließlich wurde durch Einsetzung der Gleichung (4) und (5) in die Gleichung (6) die folgende endgültige Formel für die TSES-Funktion ermittelt:

$$y_{n+1} = y_n + \alpha(y_n - y_{n-1}) + \frac{\alpha^2}{2}(y_n - 2y_{n-1} + y_{n-2}) \quad (7)$$

[0113] Die TSES-Funktion der Gleichung (7) ist im wesentlichen eine exponentielle geglättete Gleitmittelwert-Taylorreihenexpansion, die die ersten beiden Glieder der Taylorreihe verwendet. Diese Funktion kann verwendet werden, um y_{n+1} , einen nicht gemessenen Wert der Variablen y (z. B. Blutzuckerkonzentration) zur Zeit $n+1$ vorherzusagen. Die Vorhersage beruht auf y_n , y_{n-1} und y_{n-2} , einer Reihe von drei Messungen für y , die vorzugsweise in abstandsgleichen Zeitintervallen Δt durchgeführt werden. Die Meßreihe, die in der TSES-Funktion verwendet wird, kann mit beliebigen gewählten Zeitintervallen durchgeführt werden und muß nicht in abstandsgleichen Zeitintervallen durchgeführt werden. Die Funktion kann natürlich mit einer größeren Meßreihe unter Verwendung zusätzlicher Glieder der Taylorreihe verwendet werden. Im Zusammenhang mit der Blutzuckerüberwachung mit einer iontophoretischen Probenahmevorrichtung ermöglicht die TSES-Funktion die genaue Vorhersage einer künftigen (z. B. einer "Echzeit"-)Glucosekonzentration. In dieser Hinsicht wird während eines normalen iontophoretischen Meßzyklus eine iontophoretische Extraktion des Analyts für eine geeignete Zeitdauer, z. B. etwa 1 bis 30 Minuten, durchgeführt, woraufhin der extrahierte Analyt für eine geeigneten Zeitdauer, z. B. etwa 1 bis 30 Minuten, ermittelt wird. Diese Extraktions- und Ermittlungszeitperioden erzeugen eine spezifische Verzögerungsperiode von etwa 2 bis 60 Minuten zwischen der Zeit, zu der der Analyt zum ersten Mal extrahiert wird, und der Zeit, zu der ein Rohsignal erzeugt und mit der Analytkonzentration im biologischen System korreliert worden ist.

[0114] Diese spezifische Verzögerungsperiode kann folgendermaßen beseitigt werden. In einem exemplarischen iontophoretischen Meßzyklus wird eine Iontophorese für ein Zeitintervall von 5 Minuten durchgeführt, um den Glucoseanalyt durch die Haut zu extrahieren, gefolgt von einem Intervall von 10 Minuten für die elektrochemische Erfassung der Glucose durch den Biosensor, um das Rohsignal zu gewinnen. Dies ergibt eine Verzögerungsperiode von 15 Minuten. Wenn jedoch eine Reihe dieser Meßzyklen von 15 Minuten durchgeführt wird und dann die TSES-Funktion der Gleichung (7) auf die Meßreihe angewendet wird, ermöglicht das beschriebene Verfahren eine genaue Vorhersage eines künftigen, nicht gemessenen Wertes für y zur Zeit $n+1$ (y_{n+1}), wobei die Verzögerungsperiode, die diesen iontophoretischen Meßperioden anhafte, reduziert oder sogar beseitigt wird (indem dieser künftige vorhergesagte Wert als der aktuelle Echtzeitwert verwendet wird). In bevorzugten Anwendungen der Erfindung sollte das Datenabstastintervall (im vorstehenden Beispiel 15 Minuten) kleiner sein als die Periode, über die große Änderungen des Wertes von y (z. B. Blutzuckerkonzentration) erwartet werden, und die Daten sollten ausreichend glatt sein, so daß eine erste und zweite Ableitung sinnvoll berechnet werden kann.

[0115] Unter Verwendung ähnlicher mathematischer Techniken kann die TSES-Funktion der Gleichung (7) verwendet werden, um einen vergangenen, nicht gemessenen Wert auf der Grundlage einer Reihe abstandsgleicher Messungen vorherzusagen. Bei der Blutzuckerüberwachung unter Verwendung der oben beschriebenen iontophoretischen Probenahmevorrichtung kann eine Blutprobe bequem zur gleichen Zeit ermittelt werden, zu der die Vorrichtung zum ersten Mal mit der Haut des Probanden in Kontakt kommt, d. h. zum Zeitpunkt null. Nachdem eine Reihe von drei Messungen (entsprechend drei Meßzyklen) mit der iontophoretischen Vorrichtung durchgeführt worden ist, kann die TSES-Funktion für einen vergangenen, nicht gemessenen Wert y_{n+1} (in diesem Fall eine Messung zum Zeitpunkt null) gelöst werden, indem die gemessenen Werte für y_n , y_{n-1} und y_{n-2} (die Reihe aus drei Messungen) in die Gleichung (7) eingesetzt werden. Die tatsächliche Blutzuckerkon-

zentration zum Zeitpunkt null (die aus der extrahierten Blutprobe gewonnen wird) kann dann als Kalibrierreferenzwert verwendet und mit dem vorhergesagten Zeitpunkt-null-Meßergebnis verglichen werden. Mit Bezug auf Fig. 3 wird die Zeit in der TSES-Funktion von Gleichung (7) in der umgekehrten Richtung verwendet, um den vergangenen Wert (y_{n+1}) vorherzusagen. Dies ermöglicht eine genaue und zuverlässige Kalibrierung der Probenahmevorrichtung unter Verwendung der gemessenen und vorhergesagten Zeitpunkt-null-Werte.

[0116] Eine Anzahl weiterer physiologischer Variablen kann unter Verwendung der oben beschriebenen Funktionen vorhergesagt werden. Beispielsweise kann die erfindungsgemäße TSES-Funktion verwendet werden, um solche physiologischen Variablen zeitlich vorherzusagen, die nicht in Echtzeit gemessen werden können oder die häufige Schwankungen in ihren Daten haben. Beispiele für physiologische Funktionen und für die Variablen, die diese kennzeichnet, sind u. a. zerebraler Blutfluß (bei der Behandlung von Schlaganfallpatienten), der auf die Blutviskosität und die Konzentrationen von Plasmaproteinen und Gerinnungsfaktoren im Blutstrom bezogen ist (Hachinski, V. und Norris, J. W., "The Acute Stroke", Philadelphia, FA Davis, 1985); Pulmonarfunktion (bei Asthmapatienten), wie sie anhand des Lungenvolumens in den verschiedenen Atmungsphasen gemessen wird (Thurlbeck, W. M. (1990) Clin. Chest Med. 11: 389); und Herzaktivität (bei Wiederauftreten dem Herzstillstand), wie sie anhand der elektrischen Aktivität des Herzes gemessen wird (Marriott, HJL, "Practical Electrocardiography", 8th Ed., Baltimore, Williams & Wilkins, 1983). Weitere Beispiele für physiologische Variable, die unter Verwendung der beschriebenen Verfahren vorhergesagt werden können, sind u. a. Nierendialyse, bei der die Blutkonzentrationen des Harnstoffs und der Blutgase verfolgt werden (Warnock, D. G. (1988) Kidney Int. 34: 278); und Anästhesiebehandlung, bei der verschiedene Parameter (z. B. Herzfrequenz, Blutdruck, Blutkonzentration des Anästhetikums) überwacht werden, um zu bestimmen, wann die Anästhesie zu wirken aufhört (Vender, J. S. und Gilbert, H. C., "Monitoring the Anesthetized Patient", in Clinical Anesthesia, 3rd Ed., by Barash et al., Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1996).

Steuerung einer physiologischen Wirkung

[0117] Vorhergesagte Analytwerte, die mit den oben beschriebenen Techniken gewonnen werden, können auch verwendet werden, um einen Aspekt des biologischen Systems zu steuern, z. B. eine physiologische Wirkung. In einer Ausführungsform wird der vorhergesagte Analytwert verwendet, um zu bestimmen, wann und bei welchem Wert ein Bestandteil einem biologischen System hinzugefügt werden sollte, um die Konzentration des Zielanalyts zu steuern.

[0118] Insbesondere im Zusammenhang mit Blutzuckerüberwachung ermöglicht die Verwendung der TSES-Funktion von Gleichung (7) genaue Vorhersagen entweder von Echtzeit- oder von künftigen Blutzuckerwerten. Dies ist von besonderem Wert bei der Vorhersage hypoglycemischer Episoden, die zu einem Zuckerschock oder sogar zu einem Koma führen können. Mit einer Meßreihe, die aus der iontophoretischen Dauerprobenahmevorrichtung gewonnen wird und mit der Möglichkeit zur Vorhersage künftiger Werte unter Verwendung der Gleichung (7) kann ein Proband Blutzuckerschwankungen oder Trends erkennen, die hypoglycemische oder hyperglycemische Episoden anzeigen, bevor sie ihren kritischen Wert erreichen, und diese durch Leibesübungen, Diät oder Insulinverabreichung kompensieren.

[0119] Eine erfindungsgemäße Anwendung mit Rückkopplung führt dazu, daß die TSES-Funktion nach Gleichung (7) verwendet wird, um Echtzeit-Blutzuckerwerte oder die Messung künftiger Blutzuckerwerte vorherzusagen, und daß diese vorhergesagten Signalen verwendet werden, um eine Pumpe zur Insulinverabreichung zu steuern, um Hyperglycämie zu behandeln.

Beispiele

[0120] Die folgenden Beispiele sind aufgeführt, um den Fachmann eine vollständige Offenbarung und Beschreibung darüber zu geben, wie die erfindungsgemäßen Vorrichtungen und Formeln aufgestellt und verwendet werden, und schränken den Schutzbereich dessen, was der Erfinder als seine Erfindung erachtet, nicht ein. Es hat Bemühungen gegeben, die Genauigkeit in Bezug auf die verwendete Zahlen (z. B. Mengen, Temperatur usw.) sicherzustellen, aber bestimmte experimentelle Fehler und Abweichungen sollten berücksichtigt werden. Wenn nichts anderes angegeben ist, sind Teile hier Gewichtsteile, Molekulargewicht ist gewichtsmitteltes Molekulargewicht, Temperatur ist Temperatur in Grad Celsius und der Druck gleich oder nahe dem atmosphärischen Druck.

Beispiel 1

Vorhersage von Meßwerten

[0121] Es wurde eine iontophoretische Extraktion von Glucose unter Verwendung eines schwachen iontophoretischen Stroms durchgeführt, um Glucose durch die Haut eines Patienten und durch einen elektrochemi-

schen Biosensor zu extrahieren, um die extrahierte Glucose zu erfassen. Die Iontophorese wurde in Intervallen von 5 Minuten durchgeführt, und die elektrochemische Erfassung erfolgte in Intervallen von 10 Minuten, um Meßzyklen von 15 Minuten zu ergeben.

[0122] Die derartig gewonnenen Daten des iontophoretischen Flusses sind in **Fig. 4 bis 6** dargestellt. Diese gemessenen Daten sind durch die Datenpunkte \blacksquare dargestellt. Mit diesen überlagert ist in diesen Figuren der vorhergesagte iontophoretische Fluß zur Zeit $n+1$, dargestellt durch die Datenpunkte (?), wobei die vorhergesagten Werte unter Verwendung der TSES-Funktion von Gleichung (7) ermittelt wurden. Ebenfalls dargestellt sind vorhergesagte Werte, die unter Verwendung der exponentiellen Glättungsfunktion nach Gleichung (1) ermittelt wurden, die durch die Datenpunkte (X) dargestellt sind. Der Wert α , der in der TSES-Funktionsvorhersage verwendet wurde, war $\alpha = 0,5$, und der Wert β , der in der exponentiellen Glättungsfunktion verwendet wurde, war $\beta = 0,8$. Es wurde festgestellt, daß mittlere quadratische Fehler zwischen vorhergesagten Flußdaten, die unter Verwendung der TSES-Funktion nach Gleichung (7) ermittelt wurden, und den tatsächlichen Flußdaten 10,2% betrug und daß der mittlere quadratische Fehler zwischen den vorhergesagten Flußdaten, die unter Verwendung der Glättungsfunktion nach Gleichung (1) ermittelt wurden, und den tatsächlichen Flußdaten 12,3% betrug. Die Ergebnisse zeigen, daß die erfindungsgemäße TSES-Funktion eine 20%ige Verbesserung der Genauigkeit der vorhergesagten Analytwerte im Vergleich zu herkömmlichen exponentiellen Glättungstechniken ermöglicht.

Patentansprüche

1. Mikroprozessor (36) zur Verwendung in einem Überwachungssystem zur Gewinnung einer Serie von Analytmeßwerten aus einem biologischen System, wobei der Mikroprozessor (36) in betriebsfähige Kommunikation mit einer Probenahmeeinrichtung (8, 10, 12, 14) und einer Erfassungseinrichtung (16, 18, 20) versetzt werden kann und wobei der Mikroprozessor (36) (i) verwendet werden kann, um die Probenahmeeinrichtung (8, 10, 12, 14) und die Erfassungseinrichtung (16, 18, 20) zu steuern, um in gewählten Zeitintervallen während einer dauernden oder kontinuierlichen Meßperiode eine Serie von Rohsignalen zu gewinnen, (ii) die Rohsignale mit Meßwerten korreliert, die die Analytmenge, die in der Probenahmeeinrichtung (8, 10, 12, 14) vorliegt, oder die Analytkonzentration, die im biologischen System vorliegt, anzeigen, um eine Serie von Meßwerten zu gewinnen, und (iii) in einem weiteren Zeitintervall, das entweder ein Zeitintervall vor oder ein Zeitintervall nach der Gewinnung die Serie von Meßwerten auftritt, einen Meßwert vorhersagt.

2. Überwachungssystem zur dauernden oder kontinuierlichen Messung eines Analyts, das in einem biologischen System vorhanden ist, wobei das Überwachungssystem aufweist:

(a) eine Erfassungseinrichtung (16, 18, 20) zur Gewinnung eines Rohsignals, das sich spezifisch auf den Analyt im biologischen System bezieht; und

(b) den Mikroprozessor (36) nach Anspruch 1, wobei der Mikroprozessor (36) in betriebsfähiger Kommunikation mit der Erfassungseinrichtung (16, 18, 20) ist und wobei der Mikroprozessor (36) (i) die Erfassungseinrichtung (16, 18, 20) steuert, um in gewählten Zeitintervallen während einer dauernden oder kontinuierlichen Meßperiode eine Serie von Rohsignalen zu gewinnen, und (ii) die Rohsignale mit Meßwerten korreliert, die die Analytmenge, die in der Probenahmeeinrichtung (8, 10, 12, 14) vorliegt, oder die Analytkonzentration, die im biologischen System vorliegt, anzeigen, um eine Serie von Meßwerten zu gewinnen, dadurch gekennzeichnet, das der Mikroprozessor (36) (iii) in einem weiteren Zeitintervall, daß entweder ein Zeitintervall vor oder ein Zeitintervall nach der Gewinnung der Serie von Meßwerten auftritt, einen Meßwert vorhersagt.

3. Überwachungssystem nach Anspruch 2, mit:

(a) einer Probenahmeeinrichtung (8, 10, 12, 14) zum dauernden oder kontinuierlichen Extrahieren des Analyts aus dem biologischen System, wobei die Probenahmeeinrichtung (8, 10, 12, 14) zum Extrahieren des Analyts durch eine Haut- oder Schleimhautoberfläche des biologischen Systems geeignet ist;

(b) der Erfassungseinrichtung (16, 18, 20) nach Anspruch 2, wobei die Erfassungseinrichtung (16, 18, 20) in betriebsfähigem Kontakt mit dem von der Probenahmeeinrichtung (8, 10, 12, 14) extrahierten Analyt ist und wobei die Erfassungseinrichtung (16, 18, 20) ein Rohsignal aus dem extrahierten Analyt gewinnt und das Rohsignal sich spezifisch auf den Analyt bezieht;

(c) dem Mikroprozessor (36) nach Anspruch 2.

4. Überwachungssystem nach Anspruch 2 oder 3, wobei die Erfassungseinrichtung (16, 18, 20) einen Biosensor mit einem elektrochemischen Erfassungselement aufweist.

5. Überwachungssystem nach Anspruch 2 oder 3, wobei die Erfassungseinrichtung (16, 18, 20) ein Spektrometer für den nahen Infrarotbereich aufweist.

6. Überwachungssystem nach Anspruch 3, wobei die Probenahmeeinrichtung (**8, 10, 12, 14**) ein oder mehrere Aufnahmereservoire (**8, 10**) zum Aufnehmen des extrahierten Analyts aufweist.

7. Überwachungssystem nach Anspruch 6, wobei das Aufnahmereservoir (**8, 10**) ein Enzym aufweist, das mit dem extrahierten Analyt reagiert, um ein elektrochemisch detektierbares Signal zu erzeugen.

8. Überwachungssystem nach Anspruch 7, wobei der Analyt Glucose und das Enzym Glucoseoxidase ist.

9. Überwachungssystem nach Anspruch 3, wobei die Probenahmeeinrichtung (**8, 10, 12, 14**) einen iontophorischen Strom zum Extrahieren des Analyts aus dem biologischen System aufweist.

10. Mikroprozessor (**36**) nach Anspruch 1 oder Überwachungssystem nach Anspruch 2 oder 3, wobei die gewählten Zeitintervalle gleichmäßig beabstandet sind.

11. Mikroprozessor (**36**) nach Anspruch 1 oder Überwachungssystem nach Anspruch 2 oder 3, wobei die Serie von Meßwerten drei oder mehr diskrete Werte umfaßt.

12. Mikroprozessor (**36**) nach Anspruch 1 oder Überwachungssystem nach Anspruch 3, wobei der Analyt Glucose ist. 13. Mikroprozessor (**36**) oder Überwachungssystem nach Anspruch 12, wobei die Serie von Meßwerten drei oder mehr diskrete Blutzuckerwerte umfaßt.

13. Mikroprozessor (**36**) oder Überwachungssystem nach Anspruch 11 oder 13, wobei das weitere Zeitintervall ein Zeitintervall nach der Serie von Meßwerten auftritt.

14. Mikroprozessor (**36**) oder Überwachungssystem nach Anspruch 11 oder 13, wobei das weitere Zeitintervall ein Zeitintervall vor der Serie von Meßwerten auftritt.

15. Mikroprozessor (**36**) oder Überwachungssystem nach Anspruch 11 oder 13, wobei die Vorhersage eines Meßwertes in einem weiteren Zeitintervall unter Verwendung der Serie von drei oder mehr Meßwerten in einer Serienfunktion erfolgt, die wie folgt dargestellt ist:

$$y_{n+1} = y_n + \alpha(y_n - y_{n-1}) + \frac{\alpha^2}{2}(y_n - 2y_{n-1} + y_{n-2}) \quad (7)$$

wobei y der Meßwert des Analyts, n das Zeitintervall zwischen den Meßwerten und α eine reelle Zahl zwischen 0 und 1 ist.

16. Mikroprozessor (**36**) oder Überwachungssystem nach Anspruch 16, wobei die Serienfunktion verwendet wird, um den Wert y_{n+1} vorherzusagen, und das Zeitintervall $n+1$ ein Zeitintervall nach der Serie von Meßwerten auftritt.

17. Mikroprozessor (**36**) oder Überwachungssystem nach Anspruch 16, wobei die Serienfunktion verwendet wird, um den Wert y_{n+1} vorherzusagen, und das Zeitintervall $n+1$ ein Zeitintervall vor der Serie von Meßwerten auftritt.

18. Mikroprozessor (**36**) oder Überwachungssystem nach Anspruch 18, wobei ein Referenzanalytmeßergebnis aus dem biologischen System für das Zeitintervall $n+1$ bereitgestellt wird.

19. Mikroprozessor (**36**) oder Überwachungssystem nach Anspruch 19, wobei das Referenzanalytmeßergebnis mit dem vorhergesagten Wert y_{n+1} verglichen wird und verwendet wird, um den Mikroprozessor (**36**) oder das Überwachungssystem zu kalibrieren.

20. Mikroprozessor (**36**) oder Überwachungssystem nach Anspruch 18, wobei der Analyt Glucose ist und ein Referenzblutzuckermeßergebnis aus dem biologischen System für das Zeitintervall $n+1$ durchgeführt wird.

21. Mikroprozessor (**36**) oder Überwachungssystem nach Anspruch 21, wobei das Referenzblutzuckermeßergebnis mit dem vorhergesagten Wert y_{n+1} verglichen wird und verwendet wird, um den Mikroprozessor (**36**) oder das Überwachungssystem zu kalibrieren.

Es folgen 7 Blatt Zeichnungen

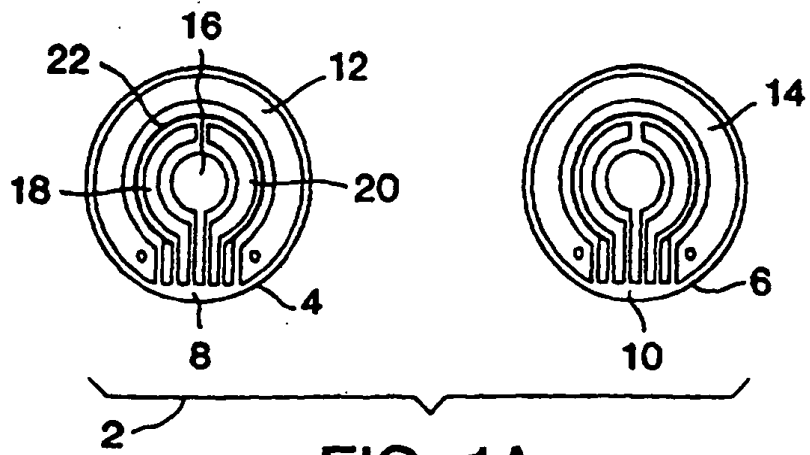


FIG. 1A

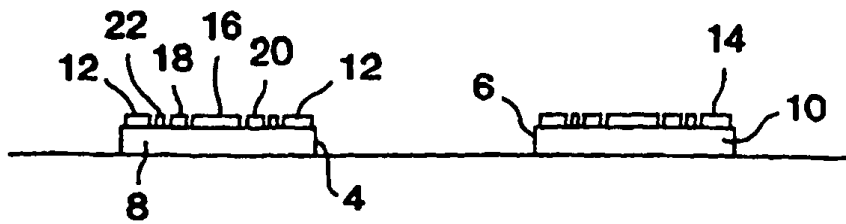


FIG. 1B

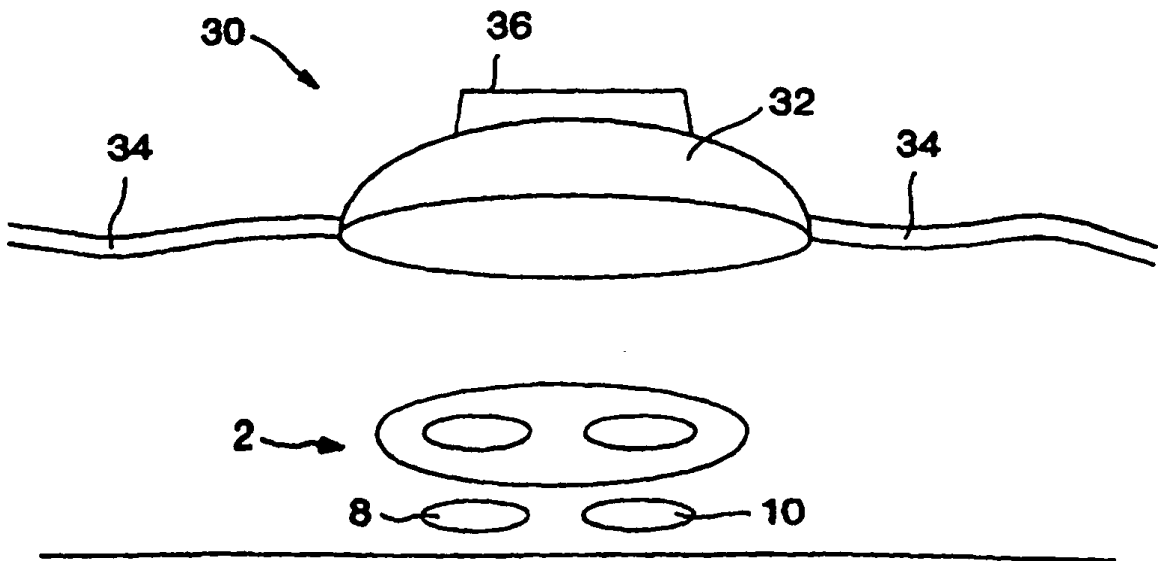


FIG. 2

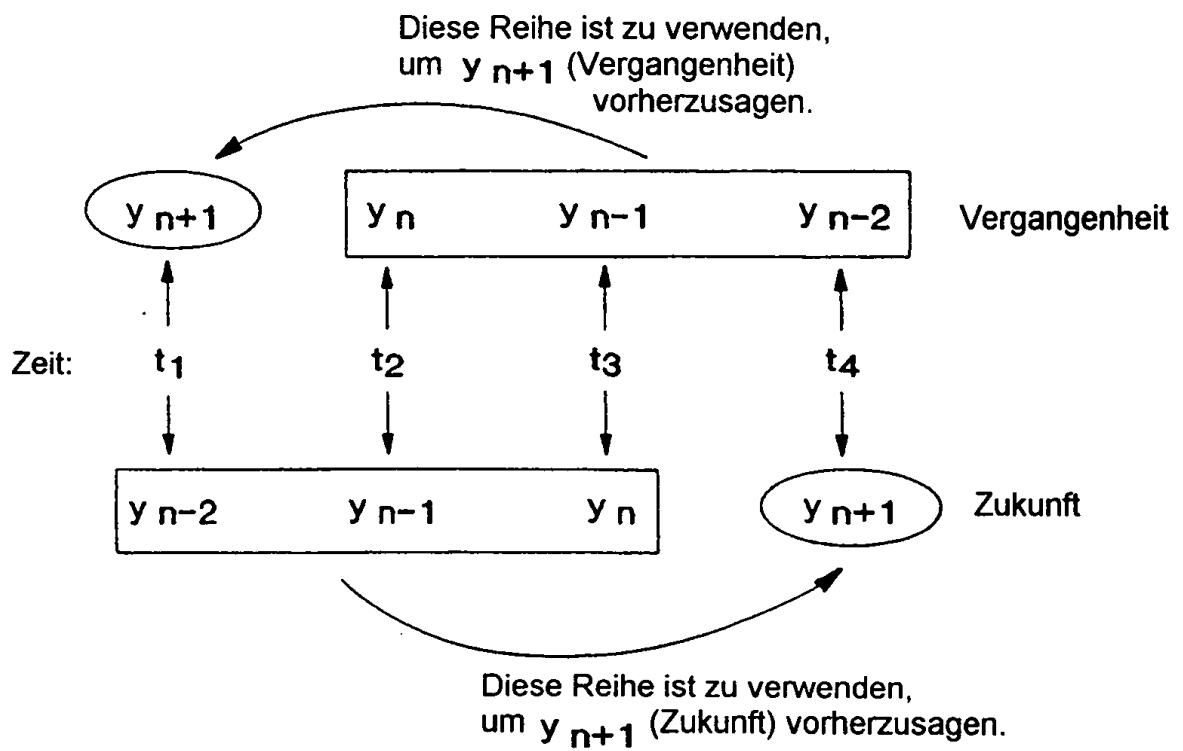


FIG. 3

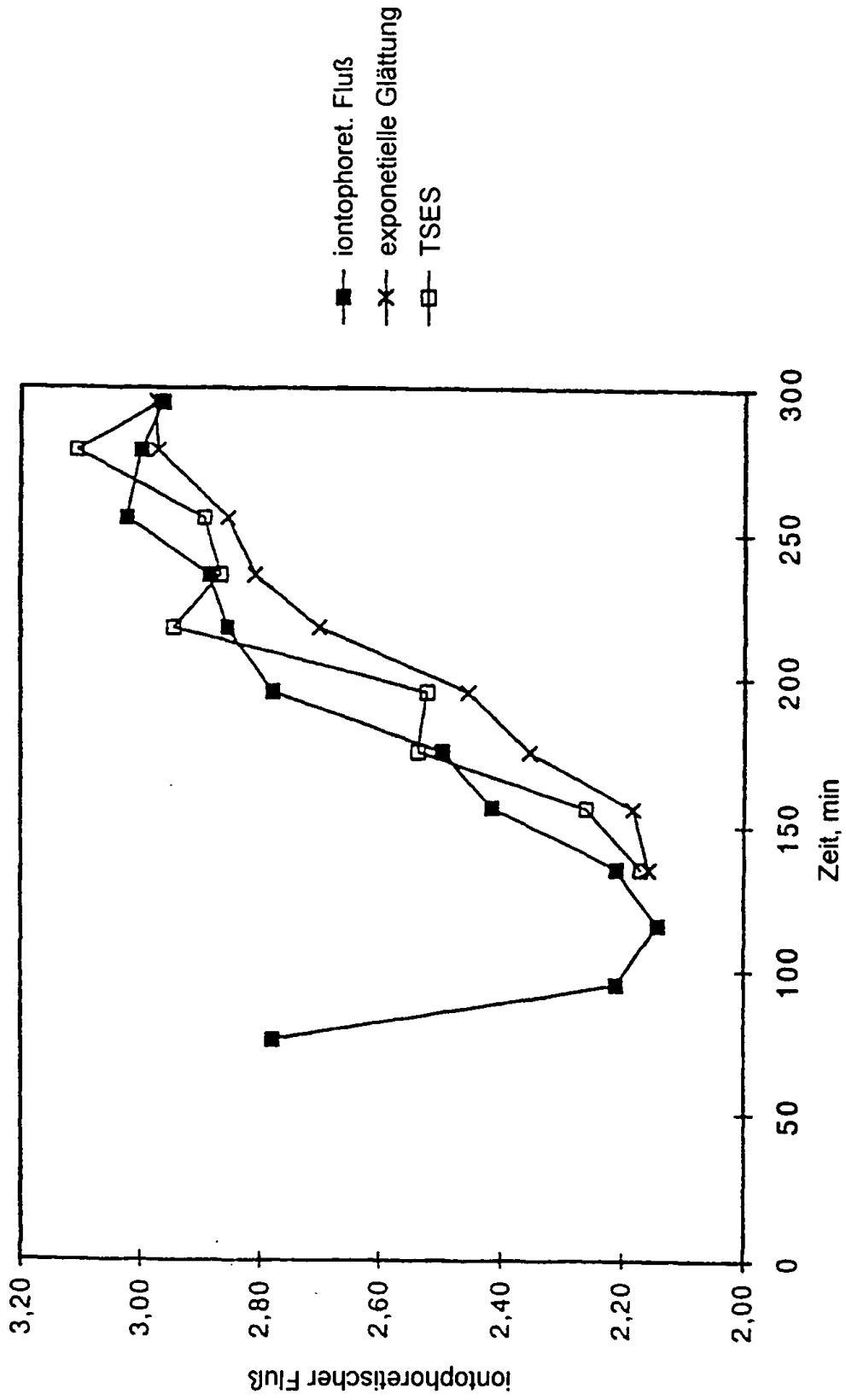


FIG. 4

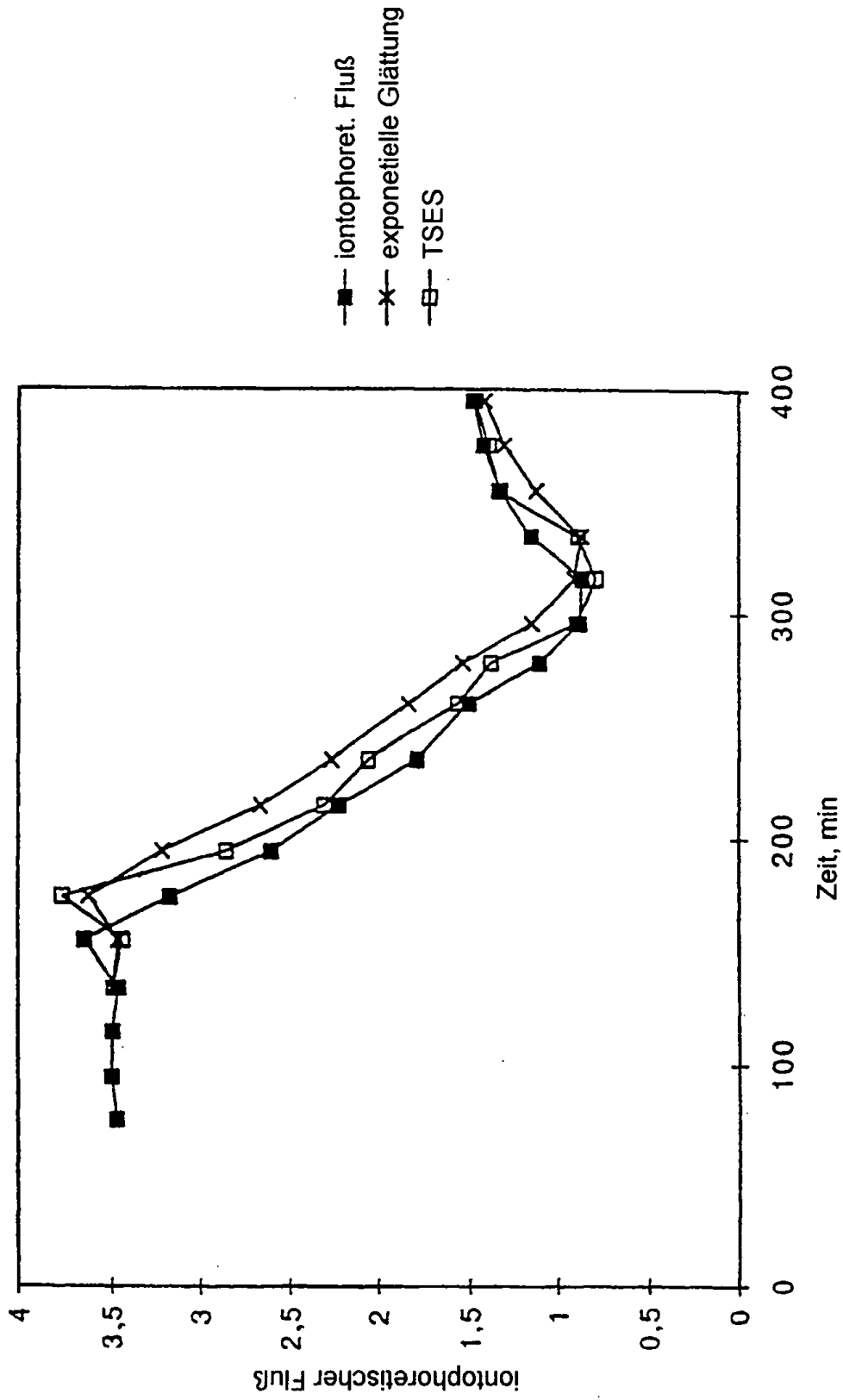


FIG. 5

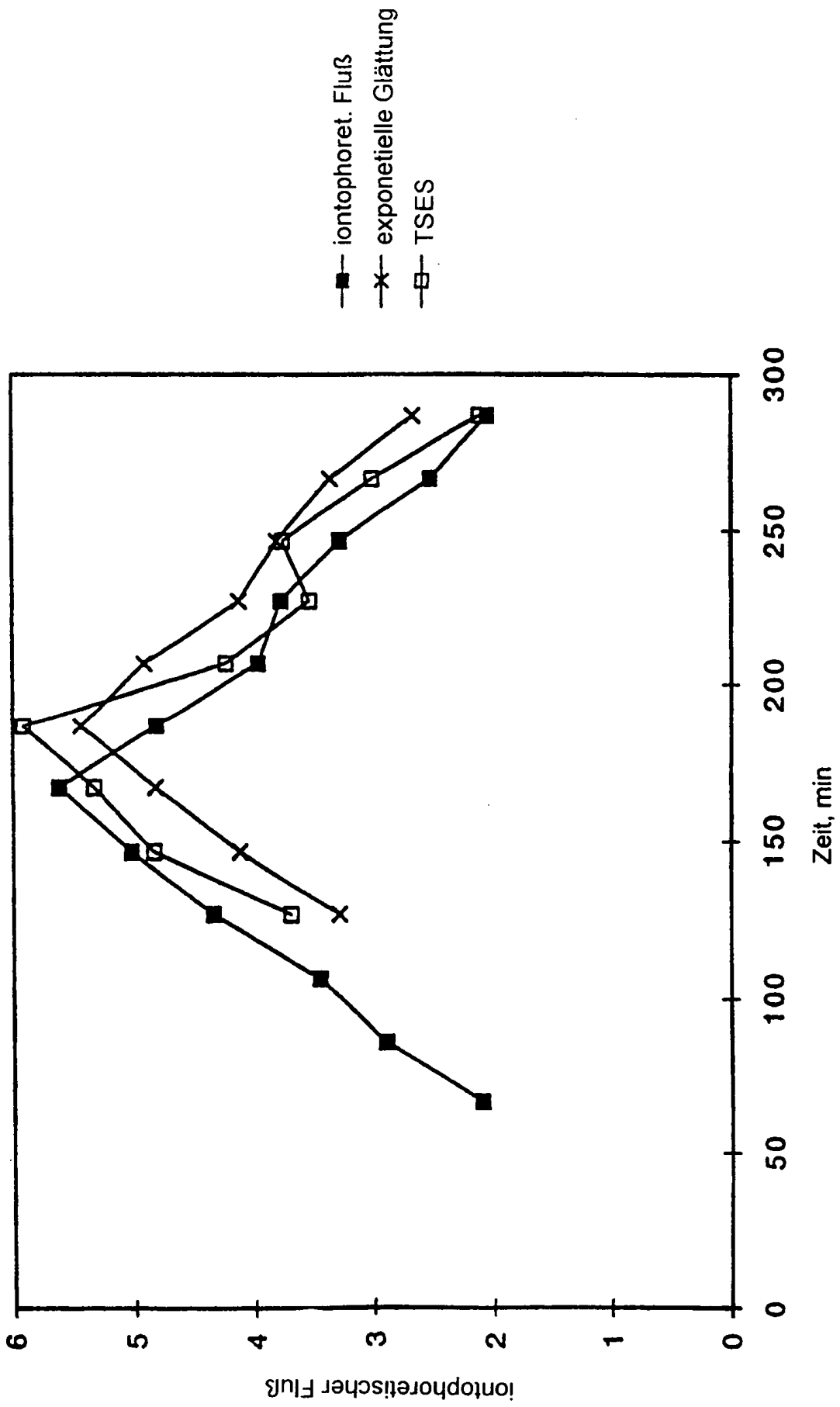


FIG. 6

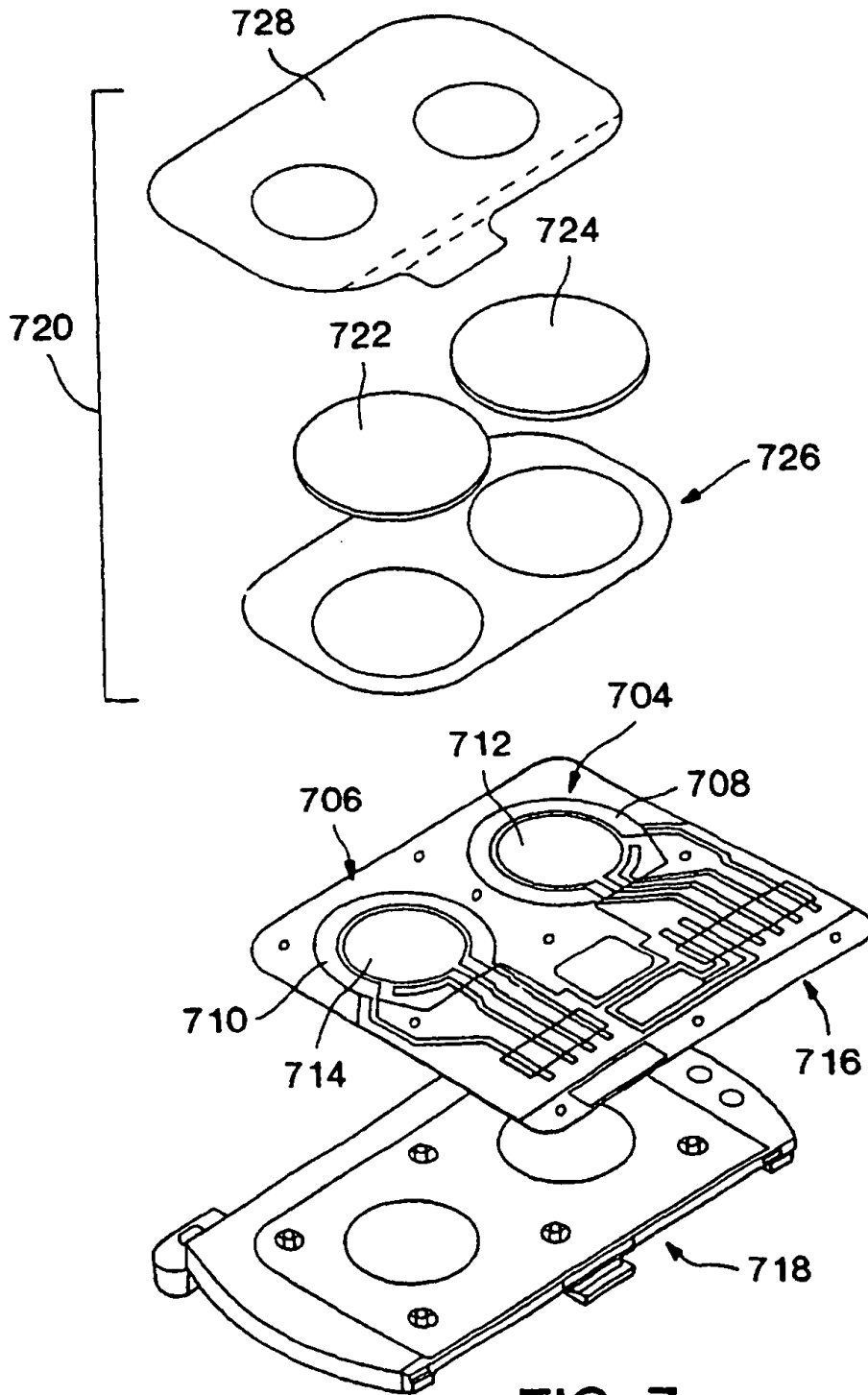


FIG. 7

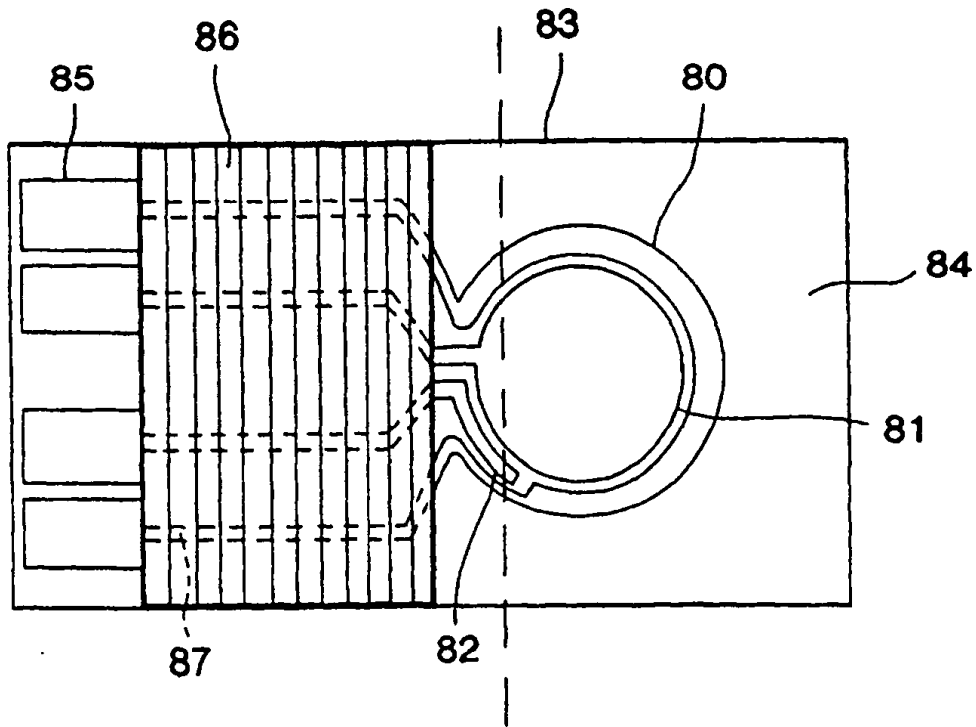


FIG. 8

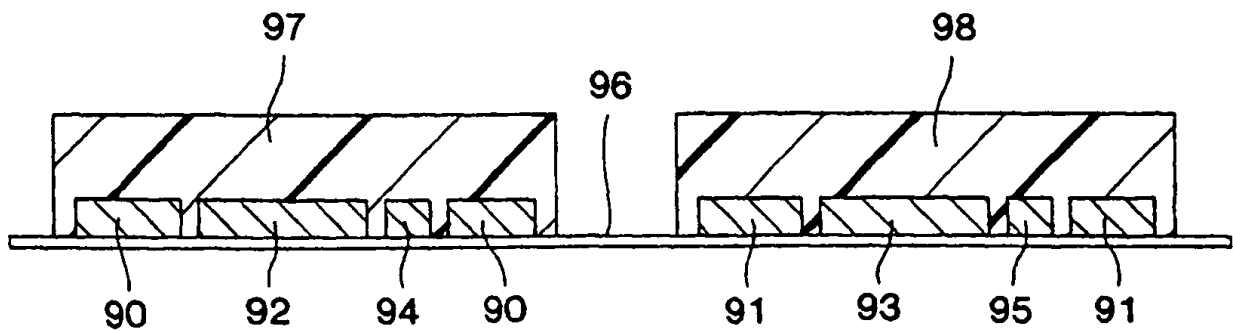


FIG. 9