



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 357 318**

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

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **03716792 .1**

96 Fecha de presentación : **21.03.2003**

97 Número de publicación de la solicitud: **1489961**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **29.12.2004**

54 Título: **Mejora del rendimiento de un dispositivo monitorizador de analito.**

30 Prioridad: **22.03.2002 US 367087 P**
25.09.2002 US 413989 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
25.04.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
25.04.2011

73 Titular/es: **ANIMAS TECHNOLOGIES L.L.C.**
200 Lawrence Drive
West Chester, Pennsylvania 19380, US

72 Inventor/es: **Tamada, Janet, A.;**
Bartkowiak, Miroslaw;
Lesho, Matthew, J.;
Harper, Wesley, S. y
Kulcu, Eray

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 357 318 T3

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

DESCRIPCIÓN

Campo técnico

La presente invención incluye, pero sin estar limitada a, uno o más microprocesadores que comprenden programación para controlar la ejecución de procedimientos para mejorar el rendimiento de un sistema monitorizador de analito que proporciona una serie de señales relacionadas con analito a lo largo del tiempo; uno o más microprocesadores programados para ejecutar los procedimientos y controlar un dispositivo detector; uno o más microprocesadores programados para ejecutar los procedimientos, controlar un dispositivo detector y controlar un dispositivo de muestreo y sistemas monitorizadores que emplean los procedimientos de la presente invención. Están relacionados con la presente invención los propios procedimientos, así como algoritmos para una optimización mejorada de los parámetros de uso en modelos de predicción que requieren la optimización de parámetros ajustables. En una realización, los procedimientos se refieren a sistemas monitorizadores de glucosa, por ejemplo, sistemas monitorizadores tales como dispositivos monitorizadores GlucoWatch® Biographer (Cygnus, Inc., RedwoodCity, CA), para hacer predicciones más exactas y robustas de los niveles de analito, por ejemplo los niveles de glucosa sanguínea (GS), utilizando una constante de tiempo predicha más lenta ($1/k_2$). Dicha constante de tiempo más lenta puede derivar, por ejemplo, de un modelo empírico biexponencial, por ejemplo, de datos de corriente de biosensor basada en una reacción enzimática frente al tiempo o de carga calculada frente al tiempo de un dispositivo monitorizador GlucoWatch Biographer. En otro ejemplo, el valor de $(1/c_2)$ (en la que c_2 (concretamente $c_{\text{reacción_lenta}}$) es un coeficiente preexponencial) proporciona una corrección de la degradación de señal que puede aparecer en una serie de señales relacionadas con analito a lo largo del tiempo. En otros aspectos, la presente invención se refiere a uno o más microprocesadores que comprenden programación para controlar la ejecución de (i) procedimientos para el cribado condicional de puntos de datos para reducir las medidas omitidas en un dispositivo monitorizador de analito, (ii) procedimientos para cribar valores de medida de analito interpolados y/o extrapolados, (iii) diversos procedimientos de integración que pueden usarse solos o en combinación para obtener las integrales máximas de señales relacionadas con analito; así como dispositivos monitorizadores de analito que comprenden dichos microprocesadores. Están relacionados con la presente invención los algoritmos para una optimización mejorada de parámetros para uso en modelos de predicción (por ejemplo, mezclas de expertos (MOE) que requieren la optimización de parámetros ajustables.

Antecedentes de la invención

Los enfoques de medida y procesamientos de datos relacionados con biosensores basados en reacciones enzimáticas se han basado históricamente en la evaluación de perfiles de corriente frente al tiempo. Las limitaciones de dichos análisis incluyen influencias adversas sobre los valores medidos debido a cambios en las variables experimentales que influyen en (a) las velocidades de las reacciones químicas y (b) los procesos físicos que controlan la respuesta.

Se han encontrado problemas similares en procedimientos convencionales basados en la cinética cuando se aplican a determinaciones enzimáticas de analitos en disoluciones homogéneas (Chen, W., y col., Analytica Chimica Acta 388:231-241, 1999). Los resultados de dichos análisis tienen generalmente intervalos de linealidad limitados y están influenciados por variables experimentales que afectan a la actividad enzimática. Los procedimientos de análisis de datos aplicados a sensores basados en reacciones enzimáticas están influenciados por variables que afectan a las velocidades de reacción y a las velocidades de transporte de masa. Sin embargo, la aplicación de procedimientos de velocidad inicial usando enzimas en disolución homogénea (concretamente, procedimientos en disolución basados en la cinética) tiende a estar influenciada sólo por variables que afectan a las velocidades de las reacciones.

Se ha usado una variedad de enfoques de medida y procesamiento de datos para intentar reducir o eliminar los problemas de la medida en disolución homogénea de concentraciones de analito incluyendo, pero sin limitación, los siguientes enfoques. Engh, y col., (Anal. Chem. 60:545, 1988), usaron aplicaciones alternativas de un enfoque basado en la velocidad y mostraron una mejora de la reproducibilidad de los procedimientos enzimáticos, pero demostraron también que los procedimientos hacían poco por mejorar la sensibilidad a altas concentraciones de sustrato. Para análisis en disolución homogénea, un procedimiento de dos velocidades (Wentzell, P.D., y col., Anal. Chem. 58:2851, 1986) y procedimientos de pseudoequilibrio (Meiling, G.E., y col., Anal. Chem. 50:1611, 1978; Harris, R.C., Clin. Chem. 29:2079, 1983) han demostrado el potencial de reducir las dependencias de variables experimentales en un grado similar al observado con los procedimientos en equilibrio.

Se han aplicado procedimientos de dos velocidades y en pseudoequilibrio (basados en procedimientos de sistema homogéneo) a procedimientos biosensores basados en reacciones enzimáticas para determinar si estos procedimientos podían adaptarse a biosensores de tal modo que se observaran mejoras de la medida que fueran similares a las conseguidas en disolución homogénea (Chen, y col., Analytica Chimica Acta 388:231-241, 1999; Wentzell, P.D., y col., Anal. Chem. 58:2851, 1986; Meiling, G.E., y col., Anal. Chem. 50:1611, 1978; Harris, R.C., Clin. Chem. 29:2079, 1983). El biosensor basado en reacción enzimática usado

típicamente en dichos estudios consistía en una enzima y un mediador electrónico inmovilizado sobre la superficie de un electrodo de carbón vitrificado (por ejemplo, Chen, y col., Analytica Chimica Acta 388:231-241, 1999). Aunque se observaron ciertas mejoras de las características de rendimiento del biosensor basado en reacción enzimática, se mostró que ambos procedimientos tenían limitaciones cuando se aplicaban a datos de biosensor basado en reacción enzimática.

La solicitud de patente de EE.UU. nº US/2002/0026110 y la solicitud de patente internacional PCT nº WO 01SS534 publicadas describen procedimientos para mejorar el rendimiento y la fiabilidad de biosensores que usan un procedimiento cinético predictivo (CP) para el procesamiento de datos de una señal generada por un sensor. En estos procedimientos, se usan los datos de una región transitoria de una señal con modelos y procedimientos de ajuste de curva adecuados para predecir la señal que mediría el sistema a la terminación de la reacción.

En dispositivos monitorizadores de analito que emplean un sensor electroquímico, la degradación de señal a lo largo del tiempo puede ser un problema significativo. Ha sido un procedimiento para tratar la degradación de señal usar algoritmos que proporcionan un procesamiento de señal que permite la compensación de la degradación de señal. Uno de dichos algoritmos de procesamiento de señal se denomina mezcla de expertos (MOE) (véanse, por ejemplo, Kumik, R.T., Sensors and Actuators B 60, 1 (1999) y las patentes de EE.UU. nº 6.180.416 y 6.326.160). Sin embargo, incluso los procedimientos de MOE actuales compensan sólo en cierta medida la degradación de señal. Típicamente, la compensación por MOE estándar se vuelve insuficiente, por ejemplo, hacia el final de periodos de monitorización largos.

La presente invención ofrece microprocesadores configurados para llevar a cabo procedimientos de mejora del rendimiento de sistemas monitorizadores de analito que, por ejemplo, suministran una serie de señales relacionadas con analito a lo largo del tiempo. Aunque aspectos de la presente invención usan inicialmente un principio y técnicas de procesamiento similares para ajustar una curva y modelizar los datos transitorios, la presente invención emplea las variables ajustadas de manera diferente para extraer la información relevante. Al contrario que los procedimientos anteriores que emplean cinética predictiva (CP), un aspecto de los procedimientos llevados a cabo por la presente invención emplea información de las constantes de tiempo de funciones exponenciales y términos preexponenciales para proporcionar correcciones de la degradación de señal y predecir los valores de analito. Se dan a conocer también procedimientos adicionales de mejora del rendimiento de sistemas monitorizadores de analito.

Resumen de la invención

La presente invención se refiere a uno o más microprocesadores que comprenden programación para controlar los procedimientos descritos en la presente memoria y a sistemas monitorizadores de analito que comprenden estos uno o más microprocesadores. Se dan a conocer también los procedimientos mismos que incluyen, pero sin limitación, procedimientos para compensar la degradación de señal, para reducir los tiempos de desfase, para prolongar la funcionalidad, para mejorar la exactitud, para reducir el ruido, para reducir las señales omitidas y para mejorar la eficacia. Adicionalmente, la presente invención hace uso de algoritmos para la optimización mejorada de parámetros para uso en modelos de predicción que requieren la optimización de parámetros ajustables.

La presente invención se refiere a microprocesadores y a sistemas monitorizadores de analito que emplean el "efecto de $1/k_2$ " descrito a continuación en la presente memoria. La presente invención comprende uno o más microprocesadores que comprenden programación para controlar etapas de los procedimientos de $1/k_2$ descritos en la presente memoria. Por ejemplo, el uno o más microprocesadores se programan para controlar la obtención de una señal de carga medida a lo largo del tiempo, que comprende una curva de respuesta de señal de carga medida relacionada específicamente con la cantidad o concentración de glucosa extraída del sujeto. La curva de respuesta de señal de carga medida comprende una región cinética. El uno o más microprocesadores usan (i) un modelo matemático como se presenta en la Ec. (3A)

$$Q_t = S_0 + \frac{c_1}{k_1}(1 - e^{-k_1 t}) + \frac{c_2}{k_2}(1 - e^{-k_2 t}) \quad (\text{Ec. 3A})$$

en la que "Q" representa la carga, "t" representa el tiempo transcurrido, "S₀" es un parámetro ajustado, "c₁" y "c₂" son términos preexponenciales que corresponden a la contribución de la corriente eléctrica a t= 0 para la primera y segunda reacciones, respectivamente, "k₁" y "k₂" son constantes de velocidad para la primera y segunda reacciones, respectivamente, y (ii) un procedimiento de minimización de errores, para estimar de forma iterativa los valores de los parámetros S₀, c₁, c₂, k₁ y k₂ usando el modelo y un procedimiento de minimización de errores para ajustar una curva de respuesta predicha a la región cinética (o al menos una porción de la región cinética) de la curva de respuesta de señal de carga medida. El procedimiento de minimización de errores proporciona un error calculado basándose en las diferencias entre las regiones cinéticas de las curvas de respuesta de señal de carga predicha y medida. La estimación se efectúa de forma iterativa por uno o más microprocesadores hasta que el error calculado entre las curvas de respuesta de señal de carga predicha y medida se minimiza o hasta que no se observan cambios estadísticamente significativos adicionales en el error calculado, en cuyo momento se detiene la estimación iterativa de los parámetros. La

estimación iterativa y la minimización de errores dan como resultado valores estimados de los parámetros. El uno o más microprocesadores correlacionan entonces a $1/k_2$ con una cantidad o concentración de glucosa para proporcionar una medida de la cantidad o concentración de glucosa en el sujeto. Adicionalmente, el parámetro $1/k_2$ puede usarse como parámetro de entrada para otros cálculos (por ejemplo, algoritmos predictivos tales como mezcla de expertos (MOE)) para proporcionar una medida de la cantidad o concentración de glucosa. El uno o más microprocesadores pueden programarse adicionalmente para controlar el funcionamiento de dispositivos asociados que están en combinación operativa, por ejemplo un dispositivo detector, para obtener una señal de carga medida a lo largo del tiempo. Adicionalmente, el uno o más microprocesadores pueden programarse para controlar un ciclo de medida que comprende (a) hacer funcionar un dispositivo de muestreo para extraer una muestra del sujeto, comprendiendo dicha muestra glucosa y (b) hacer funcionar un dispositivo detector para obtener una señal de carga medida a lo largo del tiempo.

El uno o más microprocesadores pueden programarse adicionalmente para efectuar una serie de ciclos de medida que dan como resultado una serie de curvas de respuesta de señal de carga medida. Cuando se obtienen una serie de ciclos de medida, después de la estimación de cada curva de respuesta predicha para cada curva de respuesta de señal de carga medida en la serie de medidas, se calcula una cantidad o concentración de glucosa por el uno o más microprocesadores basándose en cada parámetro $1/k_2$ estimado. Este cálculo puede ser, por ejemplo, un procedimiento que comprende aplicar un valor de calibración.

Cuando la curva de respuesta de señal de carga medida se obtuvo mediante la integración de una curva de respuesta de señal de corriente medida, el uno o más microprocesadores pueden programarse adicionalmente para controlar la integración. Adicionalmente, antes de efectuar la integración, el uno o más microprocesadores pueden programarse adicionalmente para controlar una corrección por sustracción del fondo de la curva de respuesta de señal de corriente medida.

La presente invención incluye también sistemas monitorizadores que comprenden el uno o más microprocesadores descritos anteriormente, en los que el sistema monitorizador comprende adicionalmente un dispositivo detector usado para obtener la curva de respuesta de señal de carga medida, y el uno o más microprocesadores se programan adicionalmente para controlar el funcionamiento del dispositivo detector. Además, el sistema monitorizador puede comprender también un dispositivo de muestreo, y el uno o más microprocesadores pueden programarse adicionalmente para controlar el funcionamiento de los dispositivos de muestreo y detección.

El uno o más microprocesadores pueden programarse también para controlar la

extracción de una muestra que comprende glucosa del sujeto, por ejemplo, en uno o más recipientes colectores usando un dispositivo de muestreo para obtener una concentración de glucosa en el recipiente, y el uno o más microprocesadores se programan para controlar el funcionamiento del dispositivo de muestreo. Los recipientes colectores pueden estar en contacto con piel o una superficie mucosa del sujeto y la glucosa puede extraerse a través de la superficie de piel o superficie mucosa usando, por ejemplo, una corriente iontoforética aplicada a la piel o superficie de mucosa, sonoforesis o un dispositivo láser. Los recipientes colectores pueden comprender una enzima que reacciona con la glucosa extraída produciendo una señal detectable electroquímicamente. En una realización, la enzima comprende glucosa oxidasa. Cuando se usa glucosa oxidasa, la señal detectable electroquímicamente es peróxido, la señal puede detectarse en una superficie reactiva de un electrodo biosensor y la detección puede realizarse usando un dispositivo detector. El uno o más microprocesadores pueden programarse adicionalmente para controlar el funcionamiento del dispositivo detector. En esta realización, la región cinética de la curva de respuesta de señal de carga medida puede corresponder, por ejemplo, a un periodo de tiempo de medida de 0 a aproximadamente 180 s.

En este aspecto, la presente invención incluye sistemas monitorizadores para una medida frecuente de la cantidad o concentración de glucosa presente en un sujeto. El sistema monitorizador puede comprender, en combinación operativa, un dispositivo detector y uno o más microprocesadores que comprenden programación para controlar un procedimiento de $1/k_2$ (por ejemplo, como se describe anteriormente). El dispositivo detector está en contacto operativo con una muestra que comprende glucosa. El dispositivo detector obtiene una señal de carga medida a lo largo del tiempo, que comprende una curva de respuesta de señal de carga medida, de la glucosa, en el que la señal de carga medida está relacionada específicamente con la cantidad o concentración de glucosa. La curva de respuesta de señal de carga medida comprende una región cinética. El uno o más microprocesadores están en comunicación operativa con el dispositivo detector. El uno o más microprocesadores son capaces de controlar el dispositivo detector para obtener una serie de señales de carga medida en forma de curvas de respuesta de señal de carga medida en intervalos de tiempo seleccionados. Adicionalmente, el uno o más microprocesadores se programan para controlar la estimación de un valor de $1/k_2$ para cada señal de carga medida en la serie.

Además, el uno o más microprocesadores del dispositivo monitorizador de analito pueden programarse para controlar el funcionamiento de un dispositivo de muestreo para extraer frecuentemente una muestra que comprende glucosa del sujeto, en el que el dispositivo de muestreo está adaptado para extraer la glucosa a través de la piel o una superficie mucosa del sujeto, en el que el dispositivo de muestreo está en combinación

operativa con los demás componentes. Cuando el sistema monitorizador comprende un dispositivo de muestreo, el dispositivo de muestreo puede comprender uno o más recipientes colectores en los que se recogen las muestras. Los dispositivos de muestreo a modo de ejemplo incluyen, pero sin limitación, un dispositivo iontoforético, un dispositivo sonoforético o un dispositivo láser para extraer muestras que comprenden glucosa del sujeto en uno o más recipientes colectores. Uno o más recipientes colectores pueden comprender una enzima que reacciona con la glucosa extraída produciendo una señal detectable electroquímicamente, por ejemplo, glucosa oxidasa. Cuando se usa la glucosa oxidasa, la señal detectable electroquímicamente es peróxido, la señal puede detectarse en una superficie reactiva de un electrodo biosensor y la detección puede realizarse usando un dispositivo detector. En esta realización, la región cinética de la respuesta de señal de carga medida puede corresponder a un periodo de tiempo de medida de 0 a aproximadamente 180 s.

Se proporciona también un procedimiento para proporcionar la cantidad o concentración de glucosa en un sujeto. En el procedimiento, se obtiene una señal de carga medida a lo largo del tiempo que comprende una curva de respuesta de señal de carga medida relacionada específicamente con la cantidad o concentración de glucosa extraída del sujeto. La curva de respuesta de señal de carga medida comprende una región cinética. El procedimiento usa (i) un modelo matemático, por ejemplo el modelo presentado en la Ec. (3A)

$$Q_t = S_0 + \frac{c_1}{k_1}(1 - e^{-k_1 t}) + \frac{c_2}{k_2}(1 - e^{-k_2 t}) \quad (\text{Ec. 3A})$$

en la que “Q” representa la carga, “t” representa el tiempo transcurrido, “S₀” es un parámetro ajustado, “c₁” y “c₂” son términos preexponenciales que corresponden a la contribución de la corriente eléctrica a t= 0 para la primera y segunda reacciones, respectivamente, “k₁” y “k₂” son constantes de velocidad para la primera y segunda reacciones, respectivamente. El procedimiento usa también un procedimiento de minimización de errores para estimar de forma iterativa los valores de los parámetros c₁, c₂, k₁ y k₂ usando el modelo y el procedimiento de minimización de errores para ajustar una curva de respuesta predicha a la región cinética de la curva de respuesta de señal de carga medida. El procedimiento de minimización de errores proporciona un error calculado basándose en las diferencias entre las regiones cinéticas de las curvas de respuesta de señal de carga predicha y medida. También, la estimación se efectúa de forma iterativa hasta que el error calculado entre las curvas de respuesta de señal de carga predicha y medida se minimiza o hasta que no se observa un cambio estadísticamente significativo adicional en el error calculado, en cuyo momento se detiene la estimación iterativa de los parámetros. La estimación iterativa y la minimización de errores dan como resultado valores estimados de los parámetros. El procedimiento correlaciona entonces a 1/k₂ con una cantidad o concentración de glucosa para proporcionar una medida de la cantidad o

concentración de glucosa en el sujeto.

En una realización, se correlaciona $1/k_2$ con una cantidad o concentración de glucosa para proporcionar una medida de la cantidad o concentración de glucosa mediante un procedimiento que comprende aplicar un valor de calibración, por ejemplo, usando la siguiente ecuación:

$$[Glu]_t = \frac{[Glu]_{cal}}{(1/k_2)_{cal}} (1/k_2)_t$$

en la que Glu_t es la concentración de glucosa a tiempo t , Glu_{cal} es la concentración de glucosa en el momento de calibración que corresponde a un $1/k_2$ estimado en el momento de calibración, y $(1/k_2)_t$ es el $1/k_2$ estimado a tiempo t .

Se da a conocer también una técnica para emplear un valor de $1/c_2$ en la corrección de la degradación de señal, por ejemplo, corrigiendo la degradación de señal de un sensor electroquímico usado para la detección de una cantidad o concentración de glucosa en un sujeto. Esta técnica puede utilizar uno o más microprocesadores para llevar a cabo procedimientos de corrección de la degradación de señal de un sensor electroquímico. El uno o más microprocesadores comprenden programación para controlar la obtención de una señal de carga medida a lo largo del tiempo usando un sensor electroquímico, en el que la señal de carga medida comprende una curva de respuesta de señal de carga medida relacionada específicamente con una cantidad o concentración de glucosa extraída de un sujeto. La curva de respuesta de señal de carga medida comprende una región cinética. El uno o más microprocesadores se programan para usar (i) un modelo matemático como se presenta en la Ec. (3A)

$$Q_t = S_0 + \frac{c_1}{k_1} (1 - e^{-k_1 t}) + \frac{c_2}{k_2} (1 - e^{-k_2 t}) \quad (Ec. 3A)$$

en la que "Q" representa la carga, "t" representa el tiempo transcurrido, "S₀" es un parámetro ajustado, "c₁" y "c₂" son términos preexponenciales que corresponden a la contribución de corriente eléctrica a $t=0$ para la primera y segunda reacciones, respectivamente, "k₁" y "k₂" son constantes de velocidad para la primera y segunda reacciones, respectivamente, y (ii) un procedimiento de minimización de errores, para estimar de forma iterativa los valores de los parámetros S₀, c₁, c₂, k₁ y k₂ usando el modelo y el procedimiento de minimización de errores para ajustar una curva de respuesta predicha a la región cinética (o al menos una porción de la región cinética) de la curva de respuesta de señal de carga medida. El procedimiento de minimización de errores proporciona un error calculado basándose en las diferencias entre las regiones cinéticas de las curvas de respuesta de señal de carga predicha y medida. La estimación se efectúa de forma iterativa hasta que el error calculado entre las curvas de respuesta de señal de carga predicha y medida se minimiza o hasta que no se observa un

cambio estadísticamente significativo adicional en el error calculado, en cuyo momento se detiene la estimación iterativa de los parámetros. La estimación iterativa y la minimización de errores dan como resultado valores estimados de los parámetros. El uno o más microprocesadores comprenden programación para corregir la degradación de señal del sensor electroquímico, por ejemplo, multiplicando la señal de carga medida por un factor de ganancia estimado a partir de $1/c_2$.

El uno o más microprocesadores pueden programarse adicionalmente para controlar un ciclo de medida. El ciclo de medida puede comprender hacer funcionar un dispositivo detector para obtener una señal de carga medida a lo largo del tiempo. Como alternativa, el ciclo de medida puede comprender (a) hacer funcionar un dispositivo de muestreo para extraer una muestra del sujeto, comprendiendo la muestra glucosa y (b) hacer funcionar un dispositivo detector para obtener una señal de carga medida a lo largo del tiempo. El uno o más microprocesadores pueden programarse para efectuar una serie de ciclos de medida que dan como resultado una serie de curvas de respuesta de señal de carga medida. Cuando se usa una serie de medidas, después de la estimación de cada curva de respuesta predicha para cada curva de respuesta de señal de carga medida en la serie de medidas, el uno o más microprocesadores pueden programarse para determinar un factor de ganancia de cada parámetro $1/c_2$ estimado y multiplicar cada factor de ganancia por la señal de carga medida correspondiente a la curva de respuesta predicha a partir de la que se estimó el factor de ganancia. Dicha serie de medidas puede comprender curvas de respuesta de señal de carga medida, por ejemplo, a los tiempos t , $t-1$, $t-2$, etc. El uno o más microprocesadores pueden programarse para normalizar y/o suavizar dos o más factores de ganancia de la serie de medidas para obtener un factor de ganancia normalizado y/o suavizado, y corregir la degradación de señal del sensor electroquímico multiplicando la señal de carga medida a tiempo t por el factor de ganancia normalizado y/o suavizado. Por ejemplo, cuando la serie comprende al menos cinco curvas de respuesta de señal de carga medida, el factor de ganancia normalizado y/o suavizado puede calcularse basándose en $(1/c_2)_t$, $(1/c_2)_{t-1}$, $(1/c_2)_{t-2}$, $(1/c_2)_{t-3}$, $(1/c_2)_{t-4}$ y $(1/c_2)_{t-5}$.

Cuando la curva de respuesta de señal de señal de carga medida se obtuvo mediante la integración de una curva de respuesta de señal de corriente medida, el uno o más microprocesadores pueden programarse para controlar la integración. Adicionalmente, antes de efectuar la integración, el uno o más microprocesadores pueden programarse para controlar una corrección por sustracción del fondo de la curva de respuesta de señal de corriente medida.

La obtención de una señal de carga medida a lo largo del tiempo comprende extraer

una muestra que comprende glucosa del sujeto en uno o más recipientes colectores usando un dispositivo de muestreo para obtener una concentración de glucosa en uno o más recipientes. El uno o más microprocesadores pueden programarse para controlar el funcionamiento del dispositivo de muestreo. Los recipientes colectores pueden ser para contacto con la piel o una superficie mucosa del sujeto y la glucosa puede extraerse a través de la piel o superficie mucosa usando, por ejemplo, una corriente iontoforética aplicada a la piel o superficie mucosa, sonoforesis o un dispositivo láser. Uno o más de los recipientes colectores puede comprender una enzima, por ejemplo, glucosa oxidasa, que reacciona con la glucosa extraída produciendo una señal detectable electroquímicamente. Cuando la enzima es glucosa oxidasa, la señal detectable electroquímicamente es peróxido, y la señal puede detectarse en una superficie reactiva del sensor electroquímico, la detección puede realizarse usando un dispositivo detector y el uno o más microprocesadores pueden programarse para controlar el funcionamiento del dispositivo detector. En la región cinética de la curva de respuesta de señal de carga medida, puede corresponder a un periodo de tiempo de medida de 0 a aproximadamente 180 s.

El uno o más microprocesadores descritos anteriormente pueden usarse en un sistema monitorizador. Dicho sistema monitorizador puede comprender el uno o más microprocesadores y puede comprender adicionalmente, en combinación operativa, un dispositivo detector usado para obtener la curva de respuesta de señal de carga medida, en el que el uno o más microprocesadores se programan adicionalmente para controlar el funcionamiento del dispositivo detector. Como alternativa, el sistema monitorizador puede comprender uno o más microprocesadores, un dispositivo de muestreo y un dispositivo detector usado para obtener la curva de respuesta de señal de carga medida, todos en combinación operativa, en el que el uno o más microprocesadores se programan adicionalmente para controlar el funcionamiento de los dispositivos de muestreo y detector.

En una realización de esta técnica, un sistema monitorizador puede comprender, en combinación operativa, un dispositivo detector y uno o más microprocesadores. El dispositivo detector está en contacto operativo con una muestra que comprende glucosa. El dispositivo detector obtiene una señal de carga medida a lo largo del tiempo usando un sensor electroquímico. La señal de carga medida comprende una curva de respuesta de señal de carga medida de la glucosa extraída, en la que la señal de carga medida está relacionada específicamente con la cantidad o concentración de glucosa. La curva de respuesta de señal de carga medida comprende una región cinética. El uno o más microprocesadores están en comunicación operativa con el dispositivo detector. El uno o más microprocesadores son capaces de controlar el dispositivo detector para obtener una serie de señales de carga

medida, en forma de curvas de respuesta de señal de carga medida, a intervalos de tiempo seleccionados y de estimar un valor de $1/c_2$ para cada señal de carga medida en la serie. El sistema monitorizador puede incluir también, en combinación operativa, un dispositivo de muestreo para extraer frecuentemente una muestra que comprende glucosa de un sujeto, en el que el dispositivo de muestreo, por ejemplo, está adaptado para extraer la glucosa a través de la piel o una superficie mucosa del sujeto. El uno o más microprocesadores se programan adicionalmente para controlar el funcionamiento del dispositivo de muestreo. Por ejemplo, el uno o más microprocesadores pueden programarse para controlar un ciclo de medida que comprende (a) hacer funcionar el dispositivo de muestreo para extraer la muestra del sujeto y (b) hacer funcionar un dispositivo detector para obtener una señal de carga medida a lo largo del tiempo.

En el sistema monitorizador, el dispositivo de muestreo puede comprender uno o más recipientes colectores en los que se recoge la muestra. El dispositivo de muestreo puede comprender un dispositivo iontoforético para extraer la muestra que comprende glucosa del sujeto en al menos un recipiente colector. Uno o más recipientes colectores pueden comprender una enzima, por ejemplo glucosa oxidasa, que reacciona con la glucosa extraída produciendo una señal detectable electroquímicamente. Cuando la enzima es glucosa oxidasa, la señal detectable electroquímicamente es peróxido, la señal puede detectarse en una superficie reactiva del sensor electroquímico y la detección se realiza usando el dispositivo detector.

El procedimiento asociado a esta técnica comprende obtener una señal de carga medida a lo largo del tiempo usando el sensor electroquímico. La señal de carga medida comprende una curva de respuesta de señal de carga medida relacionada específicamente con la cantidad o concentración de glucosa extraída del sujeto. La curva de respuesta de señal de carga medida comprende una región cinética. El procedimiento usa (i) un modelo matemático como se presenta en la Ec. (3A)

$$Q_t = S_0 + \frac{c_1}{k_1}(1 - e^{-k_1 t}) + \frac{c_2}{k_2}(1 - e^{-k_2 t}) \quad (\text{Ec. 3A})$$

en la que "Q" representa la carga, "t" representa el tiempo transcurrido, "S₀" es un parámetro ajustado, "c₁" y "c₂" son términos preexponenciales que corresponden a la contribución de la corriente eléctrica a t= 0 para la primera y segunda reacciones, respectivamente, "k₁" y "k₂" son constantes de velocidad para la primera y segunda reacciones, respectivamente, y (ii) un procedimiento de minimización de errores, para estimar de forma iterativa los valores de los parámetros S₀, c₁, c₂, k₁ y k₂ usando el modelo y un procedimiento de minimización de errores para ajustar una curva de respuesta predicha a la región cinética de la curva de respuesta de señal de carga medida. El procedimiento de minimización de errores proporciona un error

calculado basándose en las diferencias entre las regiones cinéticas de las curvas de respuesta de señal de carga predicha y medida. La estimación se efectúa de forma iterativa hasta que el error calculado entre las curvas de respuesta de señal de carga predicha y medida se minimiza o hasta que no se observan cambios estadísticamente significativos adicionales en el error calculado, en cuyo momento se detiene la estimación iterativa de los parámetros. La estimación iterativa y la minimización de errores dan como resultado valores estimados de los parámetros. Se realiza una corrección de la degradación de señal del sensor electroquímico multiplicando la señal de carga medida por un factor de ganancia estimado a partir de $1/c_2$.

Se da a conocer también un procedimiento para aumentar el tiempo de monitorización eficaz de un dispositivo monitorizador de analito, por ejemplo, un dispositivo monitorizador Gluco Watch Biographer, empleando los parámetros $1/k_2$ y/o $1/c_2$ en la determinación de la cantidad o concentración de analito. Por ejemplo, el tiempo de monitorización eficaz de un dispositivo monitorizador Gluco Watch Biographer con un solo Gluco Watch® AutoSensor (Cygnus, Inc., Redwood City, CA) puede prolongarse hasta y más allá de 24 horas. Adicionalmente, estos parámetros ($1/k_2$ y/o $1/c_2$) pueden usarse como parámetros de entrada en otros algoritmos, por ejemplo MOE, para refinar las estimaciones de cantidad o concentración de analito.

Se da a conocer también una técnica para calificar las medidas de conductancia cutánea (concretamente, lecturas de sudor). Esta técnica comprende uno o más microprocesadores que comprenden programación para controlar la provisión de un valor de medida relacionado con la cantidad o concentración de glucosa en un sujeto, una lectura de conductancia cutánea asociada en el tiempo con el valor de medida de glucosa y uno o más cribados de integridad de datos adicionales asociados al valor de medida de glucosa. El valor de medida es aceptado cuando (i) la lectura de conductancia cutánea y el uno o más cribados de integridad de datos adicionales entran dentro de intervalos aceptables predeterminados o dentro de valores umbral predeterminados, o (ii) la lectura de conductancia cutánea cae fuera del intervalo aceptable predeterminado o más allá del valor umbral predeterminado y el uno o más cribados de integridad de datos adicionales entran dentro de intervalos aceptables predeterminados o dentro de valores umbral predeterminados. Se omite el valor de medida (concretamente se filtra) cuando la lectura de conductancia cutánea cae fuera del intervalo aceptable predeterminado o más allá del valor umbral predeterminado y uno o más de los cribados de integridad de datos adicionales cae fuera de los intervalos aceptables predeterminados o más allá de los valores umbral predeterminados. Los cribados de integridad de datos adicionales incluyen, pero sin limitación, la corriente de sensor máxima y/o la corriente de fondo. Se da a conocer también un sistema monitorizador de analito. El sistema

monitorizador de analito comprende típicamente uno o más microprocesadores recién descritos y un dispositivo detector usado para proporcionar el valor de medida relacionado con la cantidad o concentración de glucosa y un dispositivo de medida de conductancia cutánea usado para proporcionar la lectura de conductancia cutánea, en el que el uno o más
5 microprocesadores se programan adicionalmente para controlar el funcionamiento del dispositivo detector y del dispositivo de medida de conductancia cutánea. El dispositivo monitorizador puede comprender adicionalmente un dispositivo de muestreo, en el que el uno o más microprocesadores se programan adicionalmente para controlar el funcionamiento del dispositivo de muestreo para proporcionar una muestra que comprende glucosa. Se dan a
10 conocer también procedimientos para calificar las medidas de conductancia cutánea.

Se da a conocer también una técnica para calificar señales relacionadas con analito, que comprenden típicamente puntos de datos que tienen una tendencia monotónica, en la que uno o más puntos de datos son no monotónicos. En una realización, esta técnica comprende uno o más microprocesadores que comprenden programación para controlar la provisión de
15 una señal de medida, que comprende puntos de datos, relacionada con la cantidad o concentración de glucosa en un sujeto, en la que los puntos de datos tienen típicamente una tendencia monotónica. Los puntos de datos se evalúan para uno o más eventos no monotónicos, en los que (i) si los puntos de datos tienen una tendencia monotónica aceptable, se acepta la señal de medida para procesamiento adicional, o (ii) si los puntos de datos
20 comprenden uno o más eventos no monotónicos, entonces se evalúa adicionalmente una contribución porcentual del uno o más eventos monotónicos respecto a la señal de medida total. En la situación (ii), si la contribución porcentual del uno o más eventos no monotónicos es menor de un valor umbral predeterminado o entra dentro de un intervalo predeterminado respecto a la señal de medida total, entonces se acepta la señal de medida para
25 procesamiento adicional. Sin embargo, si la contribución porcentual del uno o más eventos no monotónicos es mayor que un valor umbral predeterminado, o cae fuera de un intervalo predeterminado respecto a la señal de medida total, entonces no se acepta la señal de medida para procesamiento adicional y se omite la señal de medida. Dichas señales de medida relacionadas con analito incluyen, pero sin limitación, la medida de corriente o la medida de
30 carga. Se da a conocer también un sistema monitorizador de analito. El sistema monitorizador de analito comprende típicamente uno o más microprocesadores recién descritos y un dispositivo detector usado para proporcionar la señal de medida (por ejemplo, relacionada con la cantidad o concentración de glucosa), en el que el uno o más microprocesadores se programan adicionalmente para controlar el funcionamiento del dispositivo detector. El
35 dispositivo monitorizador puede comprender adicionalmente un dispositivo de muestreo, en el

que el uno o más microprocesadores se programan adicionalmente para controlar el funcionamiento del dispositivo de muestreo para proporcionar una muestra que comprende el analito, por ejemplo glucosa. En una realización, la presente invención se refiere a procedimientos para calificar señales relacionadas con analito, que comprenden típicamente puntos de datos que tienen una tendencia monotónica, en los que uno o más puntos de datos son no monotónicos.

Se da a conocer también una técnica para calificar si una señal relacionada con analito inutilizable (por ejemplo, asociada a error) de un ciclo de medida dado debería reemplazarse por interpolación o extrapolación. Este aspecto de la técnica comprende uno o más microprocesadores que comprenden programación para controlar la calificación de si una señal de corriente electroquímica relacionada con analito inutilizable de un ciclo de medida dado debería reemplazarse por interpolación o extrapolación aplicando uno o más de los siguientes criterios: (i) si un valor de comprobación de consistencia del sensor para el ciclo de medida entra dentro de un intervalo aceptable predeterminado o dentro de un umbral predeterminado, entonces puede reemplazarse la correspondiente señal relacionada con analito; (ii) si un cambio en la corriente de fondo para el ciclo de medida entra dentro de un intervalo aceptable predeterminado o dentro de un umbral predeterminado, entonces la correspondiente señal relacionada con analito puede reemplazarse; (iii) si un cambio de temperatura entra dentro de un intervalo aceptable predeterminado o dentro de un umbral predeterminado, entonces puede reemplazarse la correspondiente señal relacionada con analito y (iv) cualquier relación entre sensores que se use en el cálculo de la interpolación/extrapolación debe calcularse dentro de un periodo de tiempo predeterminado respecto a las señales en las que está basada dicha relación de reemplazo. Entonces, si la señal inutilizable va a reemplazarse en la serie de señales relacionadas con analito, en la señal relacionada con analito inutilizable se estima: (A) si una o más señales relacionadas con analito anteriores a la señal relacionada con analito inutilizable y una o más de las señales relacionadas con analito posteriores a la señal relacionada con analito inutilizable están disponibles, entonces se usa la interpolación para estimar la señal relacionada con analito intermedia inutilizable, o (B) si dos o más señales relacionadas con analito anteriores a la señal relacionada con analito inutilizable están disponibles, entonces se usa la extrapolación para estimar la señal relacionada con analito posterior inutilizable. La serie de señales relacionadas con analito se obtiene típicamente a partir de un dispositivo monitorizador de analito a lo largo del tiempo y cada señal relacionada con analito se relaciona con una cantidad o concentración de analito (por ejemplo, glucosa) en un sujeto que se está monitorizando con el dispositivo monitorizador de analito. El uno o más microprocesadores pueden programarse adicionalmente para controlar el funcionamiento del

dispositivo detector que proporciona la señal relacionada con analito. Adicionalmente, el uno o más microprocesadores pueden programarse adicionalmente para controlar el funcionamiento del dispositivo de muestreo que proporciona una muestra que comprende el analito al dispositivo detector. Se da a conocer también un sistema monitorizador de analito. El sistema monitorizador de analito comprende típicamente uno o más microprocesadores recién descritos y un dispositivo detector usado para proporcionar la señal relacionada con analito (por ejemplo, relacionada con la cantidad o concentración de glucosa), en el que el uno o más microprocesadores se programan adicionalmente para controlar el funcionamiento del dispositivo detector. El dispositivo monitorizador puede comprender adicionalmente un dispositivo de muestreo, en el que el uno o más microprocesadores se programan adicionalmente para controlar el funcionamiento del dispositivo de muestreo para proporcionar una muestra que comprende el analito, por ejemplo glucosa. Se dan a conocer también procedimientos para calificar si una señal relacionada con analito inutilizable (por ejemplo, asociada a error) de un ciclo de medida dado debería reemplazarse por interpolación o extrapolación.

Se da a conocer también una técnica para seleccionar un procedimiento de integración para una señal de corriente relacionada con analito. Esta técnica comprende uno o más microprocesadores que comprenden programación para controlar la selección de un procedimiento de integración de corriente para una señal de corriente relacionada con analito, en la que la señal de corriente relacionada con analito comprende puntos de datos. Se usa un sistema de dos sensores para detectar la señal de corriente relacionada con analito y cada uno de los dos sensores es un sensor electroquímico. Cada sensor actúa alternadamente como cátodo y ánodo. Se detecta una señal de corriente, que comprende puntos de datos, en un semiciclo de medida del ánodo y el cátodo y se obtiene la señal de corriente relacionada con analito del cátodo. Se determina un valor inicial de fondo para un sensor dado cuando actúa como cátodo, por ejemplo, a partir de los dos últimos puntos de datos de la señal de corriente detectada para el mismo sensor en un semiciclo anterior cuando el sensor actuaba como ánodo. Este valor inicial de fondo se resta de la señal de corriente relacionada con analito y, si aparece una sobresustracción de la señal de corriente relacionada con analito, se usa uno de los siguientes procedimientos de integración para determinar la señal de carga relacionada con analito basada en la señal de corriente relacionada con analito: (i) detener la integración cuando se alcanza la integral máxima y usar la integral máxima como señal de carga relacionada con analito; o (ii) recalcular el valor inicial de fondo basado en los dos últimos puntos de datos de la señal de corriente relacionada con analito en el cátodo, restar el valor inicial de fondo recalculado de la señal de corriente relacionada con analito, e integrar la señal

de corriente relacionada con analito con sustracción del fondo para obtener la señal de carga relacionada con analito. Se da a conocer también un sistema monitorizador de analito. El sistema monitorizador de analito comprende típicamente uno o más microprocesadores recién descritos y un dispositivo detector usado para proporcionar la señal relacionada con analito (por ejemplo, relacionada con la cantidad o concentración de glucosa), en el que el uno o más microprocesadores se programan adicionalmente para controlar el funcionamiento del dispositivo detector. El dispositivo detector puede comprender, por ejemplo, un sistema de dos sensores. El dispositivo monitorizador puede comprender adicionalmente un dispositivo de muestreo, en el que el uno o más microprocesadores se programan adicionalmente para controlar el funcionamiento del dispositivo de muestreo para proporcionar una muestra que comprende el analito, por ejemplo, glucosa. Se dan a conocer también procedimientos para seleccionar un procedimiento de integración para una señal de corriente relacionada con analito.

Se da a conocer también una técnica para la optimización de parámetros para uso en un modelo que requiere la optimización de parámetros ajustables. Esta técnica comprende uno o más programas informáticos que ejecutan uno o más algoritmos para optimizar parámetros para uso en un modelo que requiere la optimización de parámetros ajustables, comprendiendo el uno o más algoritmos dividir un conjunto de datos en un conjunto de entrenamiento y un conjunto de validación. Se entrena entonces el modelo para determinar los parámetros ajustables usando el conjunto de entrenamiento. Se detiene el entrenamiento antes de que los parámetros del modelo hayan convergido completamente y se validan los parámetros usando el conjunto de validación, en el que los parámetros validados son parámetros optimizados para uso en el modelo. La etapa de validación asegura que las predicciones del modelo sean exactas respecto a los datos independientes del conjunto de validación. Un modelo a modo de ejemplo que requiere optimización de parámetros ajustables es el modelo de MOE. Se da a conocer también software o firmware que comprende dichos uno o más algoritmos.

Se da a conocer también hardware (por ejemplo, sistemas informáticos) para uso de dicho software. Se dan a conocer también procedimientos para la optimización de parámetros para uso en un modelo que requiere la optimización de parámetros ajustables.

Se da a conocer también una técnica para la optimización de parámetros para uso en un modelo de predicción usado por un dispositivo monitorizador de analito, en la que el modelo de predicción requiere la optimización de parámetros ajustables. Esta técnica comprende uno o más programas informáticos que ejecutan uno o más algoritmos, en la que el uno o más algoritmos comprenden optimizar los parámetros basándose en múltiples lecturas de analito que cuantifican dos o más regiones correspondientes a diversos niveles de exactitud para el

modelo de predicción usado por el dispositivo monitorizador de analito. Una o más de las regiones tienen un mayor riesgo asociado (por ejemplo, respecto a un resultado clínico tal como deficiencia grave o muerte) respecto a una o más de otras regiones (por ejemplo, regiones diana de analito). La optimización de los parámetros se lleva a cabo hasta que se minimiza el error asociado al modelo de predicción en las regiones asociadas a mayor riesgo y es aceptable en una o más de las demás regiones. La optimización comprende optimizar una distribución de puntos emparejados, por ejemplo, construyendo un plano x-y de puntos emparejados que representa (i) una cantidad o concentración de analito diana medida independientemente como coordenada x, y (ii) una correspondiente predicción del modelo de la cantidad o concentración de analito diana como coordenada y emparejada. Se emplea el modelo por un dispositivo monitorizador de analito típicamente para la estimación o predicción de los valores relacionados con analito. Se divide el plano x-y en dos o más regiones correspondientes a diversos niveles de exactitud para la predicción del modelo del dispositivo monitorizador de analito. Se construyen funciones de riesgo matemático individuales (F) que asignan un valor numérico a cada punto emparejado (pp) para una región particular. Se suman las funciones de riesgo individuales para proporcionar una función de riesgo total y se minimiza la función de riesgo para dar como resultado parámetros optimizados para el modelo. Es uno de dichos modelos a modo de ejemplo el modelo de MOE. Es un analito a modo de ejemplo la glucosa. Cuando el analito a modo de ejemplo es glucosa, las dos o más regiones correspondientes a diversos niveles de exactitud para el modelo de predicción pueden comprender una región hipoglucémica, un intervalo diana de glucosa y una región hiperglucémica, y la una o más regiones que tienen un mayor riesgo asociado respecto a las una o más de demás regiones comprenden la región hipoglucémica y la región hiperglucémica.

Se dan a conocer también software o firmware que comprenden dichos uno o más algoritmos. Se da a conocer también hardware (por ejemplo, sistemas informáticos) para uso de dicho software o firmware. Se dan a conocer también procedimientos para la optimización de parámetros para uso en un modelo de predicción usado por un dispositivo monitorizador de analito, en los que el modelo de predicción requiere la optimización de parámetros ajustables.

La presente invención y las demás realizaciones descritas anteriormente resultarán fácilmente evidentes para los expertos en la técnica a la vista de la descripción de la presente memoria.

Breve descripción de las figuras

La Figura 1 muestra una gráfica de corriente (nA) frente a tiempo transcurrido (TT; minutos)) de un ciclo de medido completo típico (ánodo y cátodo; concretamente, ciclos

anódico y catódico de muestra) de datos brutos de GlucoWatch Biographer.

La Figura 2 muestra una gráfica de corriente (nA) frente a tiempo transcurrido (TT; minutos)) de datos de ciclo catódico con sustracción del valor inicial previo.

La Figura 3 muestra una gráfica de carga (nC) (eje vertical izquierdo) (carga real (nC) representada por rombos) y corriente (nA) (eje vertical derecho) (corriente medida (nA) representada por cuadrados) frente al tiempo transcurrido (TT; segundos)) de datos de ciclo catódico con sustracción del valor inicial previo.

La Figura 4 muestra una gráfica de glucosa sanguínea de referencia (GS) en mg/dl (eje vertical izquierdo) (valores de GS representados por rombos) y K_{\min} (eje vertical derecho) (este es un valor de $1/k_2$; 1/segundos; representado por cuadrados) frente al tiempo transcurrido (horas)) de datos a modo de ejemplo obtenidos de un GlucoWatch Biographer.

La Figura 5 muestra una gráfica de glucosa sanguínea de referencia (GS) en mg/dl (eje vertical izquierdo) (valor de GS representados por rombos) y relación (eje vertical derecho) ($K_{\text{relación}} = k_1/k_2 + k_2/k_1$; adimensional; $K_{\text{relación}}$ representada por cuadrados) frente al tiempo transcurrido (horas) de datos a modo de ejemplo obtenidos de un GlucoWatch Biographer.

La Figura 6 muestra una gráfica de valores de $1/c_2$ normalizados (eje vertical izquierdo) (norm(suav(media ($1/c_2$))) representado por rombos) y relación de calibración (eje vertical derecho) (valor de glucosa sanguínea de referencia/carga a los 7 minutos en el mismo punto temporal, representado por cuadrados) frente al tiempo transcurrido (horas).

La Figura 7 muestra una gráfica de los valores de glucosa sanguínea de referencia (GS) en mg/dl (valores de GS representados por rombos) y carga en nC (valores de carga corregidos (compensados por degradación de señal) estimados por CP (nC; representados por triángulos) y valores de carga no corregidos estimados por CP (nC; representados por cuadrados)) frente al tiempo transcurrido en horas (h).

La Figura 8 presenta un esquema de un plano de despiece de los componentes a modo de ejemplo que comprenden una realización de un AutoSensor para uso en un sistema monitorizador.

La Figura 9 presenta una representación esquemática de iontoforesis inversa que muestra el ánodo y cátodo asociados con receptores (por ejemplo, recipientes colectores) y las moléculas que se extraen a través de la dermis y epidermis que se recogen en el ánodo (por ejemplo, Cl^- , aniones tales como ascorbato y urato) y el cátodo (por ejemplo, Na^+ , cationes, especies neutras tales como glucosa).

La Figura 10 presenta un diagrama esquemático de los componentes a modo de ejemplo de GlucoWatch Biographer que incluyen almohadillas de hidrogel (A y B), sensor, electrodo iontoforético (ionto), montaje de electrodo y componentes electrónicos.

La Figura 11 presenta un esquema del perfil de corriente iontoforética de los ciclos de extracción (ionto) y detección (biodetección) (1º semiciclo, 2º semiciclo, 3º semiciclo, 4º semiciclo) en ambos sensores (A y B) a lo largo del tiempo (en minutos) del GlucoWatch Biographer. Se ilustran en la parte inferior de la figura la medida 1 del GlucoWatch Biographer (correspondiente al 1º y 2º semiciclos) y la medida 2 del GlucoWatch Biographer (correspondiente a los semiciclos 3º y 4º).

La Figura 12 presenta una ilustración de las señales de corriente brutas del sensor A para los ciclos anódico (rombos, curva del lado izquierdo) y catódico (círculos, curva del lado derecho). La línea en el ciclo catódico representa el valor inicial de fondo anódico basado en las dos últimas lecturas del ciclo anódico en el sensor A. En la figura, el eje vertical es la corriente del biosensor (nA) frente a TT (tiempo transcurrido) en horas:minutos (hh:mm) del eje horizontal.

La Figura 13 presenta un ejemplo de perfil de glucosa sanguínea medido por un GlucoWatch Biographer calibrado a las 3 horas emparejando la glucosa sanguínea conocida con la señal de carga (panel (a))- estos datos se muestran conjuntamente con los datos de glucosa sanguínea (GS) por punción digital reales. Puede observarse que la señal desciende a lo largo del tiempo. El panel (b) presenta un ejemplo de compensación de la degradación de señal por el algoritmo de mezcla de expertos (MOE). En la figura, las lecturas del GlucoWatch Biographer se indican por una línea (estando representadas las medidas individuales por rombos), las lecturas de GS se indican por círculos y el punto de calibración se indica por un asterisco. En la figura, el eje vertical es glucosa sanguínea (GS) en mg/dl y el eje horizontal es tiempo transcurrido en horas:minutos (hh/mm).

La Figura 14 presenta un ejemplo de perfil de glucosa sanguínea medida por un GlucoWatch Biographer calibrado a las 3 horas emparejando la glucosa sanguínea conocida con la señal de carga (panel (a))- estos datos se muestran conjuntamente con los datos de glucosa sanguínea (GS) por punción digital reales. Puede observarse que la señal desciende a lo largo del tiempo. El panel (b) presenta un ejemplo de compensación de la degradación de señal por el algoritmo de MOE. La compensación por MOE se vuelve insuficiente hacia el final de este periodo de monitorización. En la figura, las lecturas del GlucoWatch Biographer se indican por una línea (estando representadas las medidas individuales por rombos), las lecturas de GS se indican por círculos y el punto de calibración se indica por un asterisco. En la figura, el eje vertical es glucosa sanguínea (GS) en mg/dl y el eje horizontal es tiempo transcurrido en horas:minutos (hh/mm).

La Figura 15 presenta datos de señal de carga a modo de ejemplo de GlucoWatch Biographer obtenidos a partir de la integración directa de la señal de corriente con corrección

de fondo (puntos) y ajustando un modelo de CP a los primeros tres minutos de datos. En la figura, el eje vertical es carga (nC) y el eje horizontal es tiempo (segundos). La línea representa la integral máxima. Los cuadrados representan los puntos de datos.

La Figura 16 presenta un ejemplo del efecto de $1/k_2$. Las curvas representan una señal de carga integrada de 7 minutos con calibración simple (panel a) y una señal de $1/k_2$ con calibración simple (panel b) (ambas calibradas a 1 h de tiempo transcurrido emparejando las señales con el valor de glucosa sanguínea (GS)). El asterisco representa el punto de calibración. Los puntos circulares (sin línea) corresponden al perfil de GS de referencia. Obsérvese que la señal de 7 minutos se degrada considerablemente, mientras que la señal de $1/k_2$ no exhibe una degradación de señal aparente en puntos temporales posteriores. En la figura, las lecturas del GlucoWatch Biographer se indican por una línea (representándose las medidas individuales por rombos), las lecturas de GS se indican por círculos y el punto de calibración se indica por un asterisco. En la figura, el eje vertical es glucosa sanguínea (GS) en mg/dl y el eje horizontal es tiempo transcurrido en horas (h).

La Figura 17, panel (a), presenta datos relacionados con el factor de ganancia (rombos), el mismo factor de ganancia suavizado por media móvil de 5 puntos (curva que sigue la trayectoria de los puntos romboidales) y factor de ganancia normalizado suavizado (G normalizado suavizado; triángulos). En el panel (a), el factor de ganancia normalizado es el eje vertical izquierdo (G normalizado) y el factor de ganancia es el eje vertical derecho (G; $1/nA$), ambos se representan respecto al tiempo transcurrido en horas (h), que es el eje horizontal. La Figura 17, panel (b), presenta datos de señal de carga calibrada integral de 7 minutos (correspondiente a la Figura 16, panel (a)) con compensación de degradación de señal por el factor de ganancia normalizado. En este panel, las lecturas del GlucoWatch Biographer se indican por una línea (estando representadas las medidas individuales por rombos), las lecturas de GS se indican por círculos y el punto de calibración se indica por un asterisco. En el panel, el eje vertical es glucosa sanguínea (GS) en mg/dl y el eje horizontal es tiempo transcurrido en horas (h).

La Figura 18 proporciona curvas de datos a modo de ejemplo. Los tiempos de partida se presentan como T_{s1} y T_{s2} . Los tiempos finales se presentan como T_{f1} y T_{f2} . Los tiempos de partida y finales se representan por líneas verticales con flechas en cada extremo. La carga real (nC) se presenta como una curva diseñada con rombos y la corriente medida (nA) se presenta como una curva diseñada con cuadrados. El eje vertical izquierdo es carga (nC) y el eje vertical derecho es corriente (nA), ambos representados frente al tiempo de medida en segundos (eje horizontal).

La Figura 19 ilustra una serie de puntos de datos obtenidos a partir de un sensor, en la

que los puntos de datos se relacionan con un valor de medida de analito, y uno de los puntos de datos (a un tiempo transcurrido de 0:01 minutos) muestra no monotonidad con la tendencia de los demás puntos de datos. El área sombreada bajo este punto muestra la contribución de este punto a la señal global. El eje vertical es corriente (nA) y el eje horizontal es tiempo transcurrido (TT) en minutos.

5 Las Figuras 20A-20F presentan ilustraciones de una variedad de procedimientos de integración. La Figura 20A (integración normal) ilustra una lectura de biosensor en la que se usa el valor inicial anódico previo (basado en las dos últimas lecturas de corriente del sensor cuando actuaba como ánodo, sensor B, representado por rombos) para restar a la señal de corriente cuando el sensor actúa como cátodo (sensor B, representado por círculos blancos). Si se usa el valor inicial anódico para la sustracción del valor inicial, aparece una sobresustracción que da como resultado, después de la integración de los datos con sustracción del valor inicial, la integral (representada por círculos blancos y la curva asociada) presentada en la Figura 20B (integral: 2005 nC). En la Figura 20A, el eje vertical es la lectura de corriente del biosensor y el eje horizontal es el tiempo transcurrido (TT) en horas:minutos (hh:mm). La Figura 20C presenta un enfoque alternativo a la integración (integración acumulada máxima) e ilustra una lectura de biosensor en la que se usa el valor inicial anódico previo (basado en las dos últimas lecturas de corriente del sensor cuando actuaba como ánodo, sensor B, representado por rombos) para restar a la señal de corriente cuando el sensor actúa como cátodo (sensor B, representado por círculos blancos). Sin embargo, no se permite la sobresustracción. En este caso, se emplea la integración acumulada máxima para proporcionar la integral mostrada en la Figura 20D (representada por círculos blancos y la curva asociada) (Integral= 6325 nC). En la Figura 20C, el eje vertical es la lectura de corriente del biosensor y el eje horizontal es el tiempo transcurrido (TT) en horas:minutos (hh:mm). En la Figura 20D, el eje vertical es la integral (en nC) y el eje horizontal es el tiempo transcurrido (TT) en horas:minutos (hh:min). La Figura 20E presenta otro enfoque alternativo a la integración (integración máxima de este ciclo o el previo) e ilustra una lectura del biosensor cuando el valor inicial anódico previo (basado en las dos últimas lecturas de corriente del sensor cuando actuaba como ánodo, sensor B, representado por rombos) habría dado como resultado la sobresustracción de la señal de corriente cuando el sensor actúa como cátodo (sensor B, representado por círculos blancos). En lugar de ello, se usan las dos últimas lecturas del ciclo catódico para proporcionar el valor inicial para sustracción del valor inicial. Esto da como resultado la integral máxima mostrada en la Figura 20F (representada por círculos blancos y la curva asociada) (integral= 12273 nC). En la Figura 20E, el eje vertical es la lectura de corriente del biosensor y el eje horizontal es el tiempo transcurrido (TT) en

horas:minutos (hh:mm). En la Figura 20F, el eje vertical es la integral (en nC) y el eje horizontal es el tiempo transcurrido (TT) en horas:minutos (hh:mm).

La Figura 21, paneles (a) a (f), presenta un ejemplo de la evolución de diversos estimadores de error durante el entrenamiento de un algoritmo de MOE. En la figura, paneles (a)-(f), los triángulos corresponden a un conjunto de datos de entrenamiento locales y los rombos a un conjunto de datos de validación. El número de iteraciones de entrenamiento se representa en los ejes horizontales. El panel (a) presenta el error cuadrático medio (ECM), que se normaliza a 1000. El panel (b) representa el error relativo absoluto medio (ERAM) y se da en porcentaje. El panel (c) representa error relativo medio (ERM) y se da en porcentaje. El panel (d) presenta el coeficiente de correlación (R). El panel (e) presenta los datos de pendiente de Deming. El panel (f) presenta los datos de intersección de Deming.

Descripción detallada de la invención

1.0.0 Definiciones

Ha de entenderse que la terminología usada en la presente memoria es sólo con fines de describir realizaciones particulares y no se pretende que sea limitante. Como se usa en esta memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares “un”, “una” y “el/la” incluyen los referentes plurales a menos que el contexto disponga claramente otra cosa. Por tanto, por ejemplo, la referencia a “un recipiente” incluye una combinación de dos o más de dichos recipientes, la referencia a “un analito” incluye uno o más analitos, mezclas de analitos y similares.

A menos que se definan de otro modo, todos los términos técnicos y científicos usados en la presente memoria tienen el mismo significado que se entiende comúnmente por un experto en la técnica a la que pertenece la invención. Aunque pueden usarse en la práctica de la presente invención otros procedimientos y materiales similares, o equivalentes, a los descritos en la presente memoria, se describen en la presente memoria los materiales y procedimientos preferidos.

En la descripción y reivindicación de la presente invención, se usará la siguiente terminología según las definiciones expuestas a continuación.

El término “microprocesador” designa un procesador informático contenido en un chip de circuito integrado, dicho procesador puede incluir también memoria y circuitos asociados. Un microprocesador puede comprender adicionalmente instrucciones programadas para ejecutar o controlar funciones seleccionadas, procedimientos informáticos, conmutaciones, etc. Los microprocesadores y dispositivos asociados están comercialmente disponibles en una serie de fuentes incluyendo, pero sin limitación, Cypress Semiconductor Corporation, San

José, CA; IBM Corporation, White Plains, Nueva York; Applied Microsystems Corporation, Redmond, WA; Intel Corporation, Chandler, Arizona y National Semiconductor, Santa Clara, CA.

5 Los términos “analito” y “analito diana” se usan para designar cualquier analito fisiológico de interés que sea una sustancia o componente específico que se esté detectando y/o midiendo en un análisis químico, físico, enzimático u óptico. Puede obtenerse una señal detectable (por ejemplo, una señal química o señal electroquímica) directa o indirectamente a partir de dicho analito o derivados del mismo. Además, los términos “analito” y “sustancia” se usan intercambiamente en la presente memoria, y se pretende que tengan el mismo significado y por tanto que comprendan cualquier sustancia de interés. En realizaciones preferidas, el analito es un analito fisiológico de interés, por ejemplo glucosa, o un producto químico que tenga una acción fisiológica, por ejemplo, un fármaco o agente farmacológico.

10 Un “dispositivo de muestreo”, “mecanismo de muestreo” o “sistema de muestreo” designa cualquier dispositivo y/o procedimiento asociado para obtener una muestra de un sistema biológico con el fin de determinar la concentración de un analito de interés. Dichos “sistemas biológicos” incluyen cualquier sistema biológico del que pueda extraerse el analito de interés incluyendo, pero sin limitación, sangre, fluido intersticial, sudoración y lágrimas. Adicionalmente, un “sistema biológico” incluye tanto sistemas vivos como mantenidos artificialmente. El término mecanismo “de muestreo” designa la extracción de una sustancia del sistema biológico, generalmente a través de una membrana tal como el estrato córneo o membranas mucosas, en el que dicho muestreo es invasivo, mínimamente invasivo, semiinvasivo o no invasivo. La membrana puede ser natural o artificial y puede ser de naturaleza vegetal o animal, tal como piel natural o artificial, tejido de vaso sanguíneo, tejido intestinal y similares. Típicamente, el mecanismo de muestreo está en contacto operativo con un “recipiente” o “recipiente colector”, en el que el mecanismo de muestreo se usa para extraer el analito del sistema biológico en el recipiente para obtener el analito en el recipiente. Los ejemplos no limitantes de técnicas de muestreo incluyen iontoforesis, sonoforesis (véanse, por ejemplo, la solicitud de patente internacional PCT nº WO 91/12772; la patente de EE.UU. nº 5.636.632), succión, electroporación, poración térmica, difusión pasiva (véanse, por ejemplo, las solicitudes de patente internacional PCT nº WO 97/38126, WO 97/42888, WO 97/42886, WO 97/42885, WO 97/42882 y WO 97/43962), bisturís o cánulas microfinos (miniaturizados), biolística (por ejemplo, usando partículas aceleradas a altas velocidades), implantes o inserciones subcutáneos y dispositivos láser (véanse, por ejemplo, Jacques y col. (1978) J. Invest. Dermatology 88:88-93; solicitud de patente internacional PCT nº WO 99/44507; solicitud de patente internacional PCT WO 99/44638 y solicitud de patente internacional PCT

nº WO 99/40848). Se describen dispositivos de muestreo iontoforéticos, por ejemplo, en la solicitud de patente internacional PCT nº WO 97/24059; solicitud de patente europea nº EP 0942 278; solicitud de patente internacional PCT nº WO 96/00110; solicitud de patente internacional PCT nº WO 97/10499; patentes de EE.UU. nº 5.279.543, 5.362.307, 5.730.714, 5.771.890, 5.989.409, 5.735.273, 5.527.183, 5.954.685 y 6.023.629. Adicionalmente, puede usarse una membrana polimérica, por ejemplo, en la superficie de un electrodo para bloquear o inhibir el acceso de especies interferentes a la superficie reactiva del electrodo.

El término “fluido fisiológico” designa cualquier fluido deseado para muestrear, e incluye, pero sin limitación, sangre, líquido cefalorraquídeo, fluido intersticial, semen, sudor, saliva, orina y similares.

El término “membrana artificial” o “superficie artificial” designa, por ejemplo, una membrana polimérica o una agregación de células de grosor de monocapa o mayor que crecen o se cultivan *in vivo* o *in vitro*, en el que dicha membrana o superficie funciona como tejido de un organismo pero realmente no deriva, ni se extirpa, de una fuente u hospedador preexistente.

Un “sistema monitorizador”, “sistema monitorizador de analito” o “dispositivo monitorizador de analito” designa un sistema útil para obtener medidas frecuentes de un analito fisiológico presente en un sistema biológico (por ejemplo, cantidad o concentración de analito en sangre o fluido intersticial). Dicho sistema puede comprender, pero sin limitación, un dispositivo detector y uno o más microprocesadores en combinación operativa con el dispositivo detector, o un dispositivo de muestreo, un dispositivo detector y uno o más microprocesadores en combinación operativa con el dispositivo de muestreo y el dispositivo detector.

Un “ciclo de medida” comprende típicamente la extracción de un analito de un sujeto usando, por ejemplo, un dispositivo de muestreo y la detección del analito extraído usando, por ejemplo, un dispositivo detector, proporcionando una señal medida, por ejemplo, una curva de respuesta de señal medida. Un ciclo de medida completo puede comprender uno o más conjuntos de extracción y detección.

El término “medida frecuente” designa una serie de dos o más medidas obtenidas a partir de un sistema biológico particular, obteniéndose dichas medidas usando un solo dispositivo mantenido en contacto operativo con el sistema biológico a lo largo de un periodo de tiempo en el que se obtienen una serie de medidas (por ejemplo, intervalos de segundos, minutos u horas). El término incluye por tanto medidas continuadas y continuas.

El término “sujeto” comprende cualquier animal de sangre caliente, incluyendo particularmente un miembro de la clase *Mammalia* tal como, sin limitación, seres humanos y

5 primates no humanos tales como chimpancés y otras especies de simios y monos; animales de granja tales como vacas, ovejas, cerdos, cabras y caballos; mamíferos domésticos tales como perros y gatos; animales de laboratorio incluyendo roedores tales como ratones, ratas y conejillos de Indias y similares. El término no indica una edad o sexo particular, e incluye por tanto sujetos adultos y recién nacidos, tanto masculinos como femeninos.

10 El término “transdérmico” incluye técnicas tanto transdérmicas como transmucosas, concretamente, la extracción de un analito diana a través de la piel, por ejemplo, de estrato córneo o tejido mucoso. Los aspectos de la invención que se describen en la presente memoria en el contexto de “transdérmico”, a menos que se especifique otra cosa, se pretende que se apliquen tanto a técnicas transdérmicas como transmucosas.

15 El término “extracción transdérmica” o “extraído por vía transdérmica” designa cualquier procedimiento de muestreo que comporte la extracción y/o transporte de un analito desde debajo de una superficie de tejido a través de la piel o tejido mucoso. El término incluye por tanto la extracción de un analito usando, por ejemplo, iontoforesis (iontoforesis inversa), electroósmosis, sonoforesis, microdiálisis, succión y difusión pasiva. Estos procedimientos pueden acoplarse, por supuesto, con la aplicación de potenciadores de la penetración cutánea o técnicas de potenciación de la permeabilidad cutánea tales como diversas sustancias o procedimientos físicos tales como exfoliación con cinta adhesiva o punción con microagujas. El término “extraído por transdérmica” comprende también técnicas de extracción que emplean poración térmica, microporación láser, electroporación, bisturís microfinos, cánulas microfinas, implantes o inserciones subcutáneos, combinaciones de los mismos y similares.

20 El término “iontoforesis” designa un procedimiento para transportar sustancias a través de tejido mediante la aplicación de energía eléctrica al tejido. En iontoforesis convencional, se proporciona un recipiente en la superficie del tejido para servir como envase (o para proporcionar la contención) del material para transportar. La iontoforesis puede llevarse a cabo usando procedimientos estándar conocidos por los expertos en la técnica, por ejemplo, estableciendo un potencial eléctrico usando una corriente continua (CC) entre el ánodo fijo y el cátodo de “electrodos iontoforéticos”, alternando una corriente continua entre ánodo y cátodo de electrodos iontoforéticos, o usando una forma de onda más compleja tal como aplicando una corriente con polaridad alterna (PA) entre los electrodos iontoforéticos (de modo que cada electrodo sea alternadamente un ánodo o un cátodo). Por ejemplo, véanse las patentes de EE.UU. nº 5.771.890, 6.023.629, 6.298.254 y la solicitud de patente internacional PCT nº WO 96/00109.

35 El término “iontoforesis inversa” designa el movimiento de una sustancia desde un fluido biológico a través de una membrana mediante un potencial o corriente eléctrica aplicado.

En la iontoforesis inversa, se proporciona un recipiente en la superficie del tejido para recibir el material extraído, como se usa en los dispositivos monitorizadores GlucoWatch Biographer.

“Electroósmosis” designa el movimiento de una sustancia a través de una membrana mediante un flujo convectivo inducido por un campo eléctrico. El término iontoforesis, iontoforesis inversa y electroósmosis se usarán intercambiabilmente en la presente memoria para designar el movimiento de cualquier sustancia cargada iónicamente o no cargada a través de una membrana (por ejemplo, una membrana epitelial) tras la aplicación de un potencial eléctrico a la membrana a través de un medio conductor iónico.

El término “dispositivo detector” o “mecanismo detector” comprende cualquier dispositivo que puede usarse para medir la concentración o cantidad de un analito de interés o derivado del mismo. Los dispositivos detectores preferidos para detectar analitos (por ejemplo, en sangre o fluido intersticial) incluyen generalmente dispositivos electroquímicos, dispositivos ópticos y químicos y combinaciones de los mismos. Los ejemplos de dispositivos electroquímicos incluyen el sistema de electrodos de Clarke (véase, por ejemplo, Updike, y col., (1967) Nature 214:986-988) y otros dispositivos amperimétricos, coulombimétricos o electroquímicos potenciométricos, así como procedimientos ópticos, por ejemplo, detección UV o detección infrarroja (por ejemplo, patente de EE.UU. nº 5.747.806). Por ejemplo, la patente de EE.UU. nº 5.267.152 de Yang y col. describe una técnica no invasiva de medición de la concentración de glucosa sanguínea usando espectroscopia láser de reflexión difusa de radiación IR cercana. Se describen también dispositivos espectrométricos de infrarrojo cercano en las patentes de EE.UU. nº 5.086.229 de Rosenthal, y col., 5.747.806 de Khalil, y col. y 4.975.581 de Robinson, y col. Ejemplos adicionales incluyen sistemas detectores para la monitorización continua de la cantidad o concentración de un analito en un sujeto, por ejemplo, como se describe en las patentes de EE.UU. nº 6.134.461 y 6.175.752.

Un “biosensor” o “dispositivo biosensor” incluye, pero sin limitación, un “elemento sensor” que incluye, pero sin limitación, un “electrodo biosensor” o “electrodo detector” o “electrodo de trabajo” que designa al electrodo que se monitoriza para determinar la cantidad de señal eléctrica en un punto temporal o durante un periodo de tiempo dado, estando correlacionada entonces dicha señal con la concentración de un compuesto químico. El electrodo detector comprende una superficie reactiva que convierte al analito, o derivado del mismo, en una señal eléctrica. La superficie reactiva puede comprender cualquier material conductor eléctrico tal como, pero sin limitación, metales del grupo del platino (incluyendo platino, paladio, rodio, rutenio, osmio e iridio), níquel, cobre y plata, así como óxidos y dióxidos de los mismos y combinaciones o aleaciones de los anteriores, que pueden incluir carbono también. Se describen algunas realizaciones de electrodo biosensor en los documentos EP

0.942.278 y GB 2.335.278. Se describen algunos materiales, catalíticos, membranas y tecnologías de fabricación adecuadas para la construcción de biosensores amperimétricos por Newman, J.D., y col. (1995) Analytical Chemistry 67:4594-4599.

5 El “elemento sensor” puede incluir componentes además del electrodo detector, por ejemplo, puede incluir un “electrodo de referencia” y un “contraelectrodo”. El término “electrodo de referencia” se usa para indicar un electrodo que proporciona un potencial de referencia, por ejemplo, un potencial que puede establecerse entre un electrodo de referencia y un electrodo de trabajo. El término “contraelectrodo” se usa para indicar un electrodo en un circuito electroquímico que actúa como fuente o sumidero de corriente para completar el circuito electroquímico. Aunque no es esencial emplear un contraelectrodo cuando se incluye un electrodo de referencia en el circuito, y el electrodo es capaz de efectuar la función de contraelectrodo, se prefiere tener un contraelectrodo y un electrodo de referencia separados debido a que el potencial de referencia proporcionado por el electrodo de referencia es más estable cuando está en equilibrio. Si se requiere que el electrodo de referencia actúe adicionalmente como contraelectrodo, el flujo de corriente a través del electrodo de referencia puede perturbar este equilibrio. En consecuencia, se prefieren electrodos separados que funcionen como contraelectrodo y electrodo de referencia.

10 En una realización, el “contraelectrodo” del “elemento sensor” comprende un “electrodo bimodal”. El término “electrodo bimodal” designa típicamente un electrodo que es capaz de funcionar de forma no simultánea, por ejemplo, tanto como contraelectrodo (del “elemento sensor”) como electrodo iontoforético (del “mecanismo de muestreo”) como se describe, por ejemplo, en la patente de EE.UU. nº 5.954.685.

15 Los términos “superficie reactiva” y “cara reactiva” se usan intercambiamente en la presente memoria para indicar la superficie de un electrodo detector que: (1) está en contacto con la superficie de un material conductor iónico que contiene un analito o a través del cual un analito, o derivado del mismo, fluye desde la fuente del mismo; (2) comprende un material catalítico (por ejemplo, un metal del grupo del platino como platino, paladio, rodio, rutenio o níquel y/u óxidos, dióxidos y combinaciones o aleaciones de los mismos) o un material que proporciona sitios para reacción electroquímica; (3) convierte una señal química (por ejemplo, peróxido de hidrógeno) en una señal eléctrica (por ejemplo, una corriente eléctrica) y (4) define el área superficial del electrodo que, cuando está compuesto por material reactivo, es suficiente para impulsar la reacción a una velocidad suficiente para generar una señal eléctrica detectable mensurable reproduciblemente cuando se suministra una polarización eléctrica apropiada, que es correlacionable con la cantidad de analito presente en el electrolito.

35 Un “material conductor iónico” designa cualquier material que proporcione

conductividad iónica, y a través del cual puedan difundirse especies electroquímicamente activas. El material conductor iónico puede ser, por ejemplo, un material sólido, líquido o semisólido (por ejemplo, en forma de gel) que contiene un electrolito, que puede estar compuesto principalmente por agua e iones (por ejemplo, cloruro de sodio), y comprende generalmente un 50% o más de agua en peso. El material puede estar en forma de un hidrogel, una esponja o almohadilla (por ejemplo, empapada con una disolución electrolítica) o cualquier otro material que pueda contener un electrolito y permita el paso de especies electroquímicamente activas, especialmente el analito de interés. Se describen algunas formulaciones de hidrogel a modo de ejemplo en las solicitudes de patente internacional PCT n° WO 97/02811 y WO 00/64533. El material conductor iónico puede comprender un biocida. Por ejemplo, durante la fabricación de un montaje AutoSensor, pueden incorporarse uno o más biocidas al material conductor iónico. Los biocidas de interés incluyen, pero sin limitación, compuestos tales como hidrocarburos clorados, productos organometálicos, sales metálicas, compuestos organosulfurados, compuestos fenólicos (incluyendo, pero sin limitación, una variedad de conservantes líquidos de Nipa Hardwicke Inc. registrados con los nombres comerciales Nipastat®, Nipaguard®, Phenosept®, Phenonip®, Phenoxetol® y Nipacide®), compuestos de amonio cuaternario, tensioactivos y otros agentes desestabilizantes de membrana (incluyendo, pero sin limitación, ácido undecilénico y sus sales), combinaciones de los mismos y similares.

“Compuesto hidrófilo” designa un monómero que atrae, se disuelve en o absorbe agua. Los compuestos hidrófilos para uso según la invención son uno o más de los siguientes: un monómero carboxivinílico, un monómero de éster vinílico, un éster de monómero carboxivinílico, un monómero de amida de vinilo, un monómero de hidroxivinilo, un monómero de vinilo catiónico que contiene un grupo amina o amonio cuaternario. Los monómeros pueden usarse para preparar los polímeros o copolímeros incluyendo, pero sin limitación, poli(óxido de etileno) (POE), poli(alcohol vinílico), poli(ácido acrílico) y polivinilpirrolidona (PVP).

El término “tampón” designa uno o más componentes que se añaden a una composición para ajustar o mantener el pH de la composición.

El término “electrolito” designa un componente del medio conductor iónico que permite que una corriente iónica fluya a través del medio. Este componente del medio conductor iónico puede ser una o más sales o componentes del tampón, pero no está limitado a estos materiales.

El término “recipiente colector” se usa para describir cualquier procedimiento o dispositivo de contención adecuado para contener una muestra extraída de un sistema biológico. Por ejemplo, el recipiente colector puede ser un receptáculo que contiene un material

que es conductor iónico (por ejemplo, agua con iones en la misma) o, como alternativa, puede ser un material tal como un material similar a esponja o polímero hidrófilo, usado para mantener el agua en su lugar. Dichos recipientes colectores pueden estar en forma de una esponja, material poroso o hidrogel (por ejemplo, con forma de disco o almohadilla). Los hidrogeles se designan típicamente como “insertos colectores”. Otros recipientes colectores adecuados incluyen, pero sin limitación, tubos, viales, tiras, dispositivos colectores capilares, cánulas y vías de circulación miniaturizadas decapadas, erosionadas o moldeadas.

Una “capa de inserto colector” es una capa de un montaje o laminado que comprende uno o más recipientes colectores (o insertos colectores) localizados, por ejemplo, entre una capa de máscara y una capa de retención.

Un “laminado” designa estructuras compuestas por al menos dos capas ligadas. Las capas pueden ligarse mediante soldadura o mediante el uso de adhesivos. Los ejemplos de soldadura incluyen, pero sin limitación, los siguientes: soldadura ultrasónica, ligamiento térmico y calentamiento localizado acoplado inductivamente seguido de flujo localizado. Los ejemplos de adhesivos comunes incluyen, pero sin limitación, compuestos químicos tales como, adhesivos de cianoacrilato y epóxidos, así como adhesivos que tienen atributos físicos tales como, pero sin limitación, los siguientes: adhesivos sensibles a la presión, adhesivos termoendurecibles, adhesivos de contacto y adhesivos termosensibles.

Un “montaje colector” designa estructuras que comprenden varias capas, en que el montaje incluye al menos una capa de inserto colector, por ejemplo un hidrogel. Es un ejemplo de montaje colector como se designa en la presente invención una capa de máscara, capa de inserto colector y capa de retención en que las capas se mantienen en relación funcional apropiada entre sí pero no son necesariamente un laminado (concretamente, las capas pueden no estar ligadas conjuntamente. Las capas pueden mantenerse juntas, por ejemplo, mediante geometría de encaje o fricción).

El término “capa de máscara” designa un componente de un montaje colector que es sustancialmente plano y típicamente está en contacto tanto con el sistema biológico como con la capa de inserto colector. Véanse, por ejemplo, las patentes de EE.UU. nº 5.827.183, 5.735.273, 6.141.573, 6.201.979 y 6.370.410.

El término “capa de retención de gel” o “retenedor de gel” designa un componente de un montaje colector que es sustancialmente plano y típicamente está en contacto tanto con la capa de inserto colector como con el montaje de electrodo. Véanse, por ejemplo, las patentes de EE.UU. nº 6.393.318, 6.341.232 y 6.438.414.

El término “bandeja de soporte” designa típicamente una plataforma rígida sustancialmente plana que se usa para soportar y/o alinear el montaje de electrodo y el

montaje colector. La bandeja de soporte proporciona un modo de colocar el montaje de electrodo y el montaje colector en el sistema de muestreo.

5 Un "montaje AutoSensor" designa una estructura que comprende generalmente una capa de máscara, capa de inserto colector, capa de retención de gel, montaje de electrodo y bandeja de soporte. El montaje AutoSensor puede incluir también revestimientos en que las capas se mantienen en relación funcional aproximada entre sí. Se describen montajes colectores y estructuras AutoSensor a modo de ejemplo, por ejemplo, en las patentes de EE.UU. nº 5.827.183, 5.735.273, 6.141.573, 6.201.979, 6.370.410, 6.393.318, 6.341.232 y 6.438.414. Estos montajes colectores y AutoSensor pueden modificarse mediante el uso de material conductores iónicos (por ejemplo hidrogeles) de la presente invención. Las capas de máscara y retención están compuestas preferiblemente por materiales que son sustancialmente impermeables al analito (señal químico) para detectar; sin embargo, el material puede ser permeable a otras sustancias. Por "sustancialmente impermeable" se pretende que el material reduzca o elimine el transporte de señal química (por ejemplo, mediante difusión). El material puede permitir también un bajo nivel de transporte de señal química, con la condición de que la señal química que pasa a través del material no cause un efecto de borde significativo en el electrodo detector.

10 El término "aproximadamente" cuando se asocia con un valor numérico designa ese valor numérico más o menos 10 unidades de medida (concretamente, porcentaje, gramos, grados o voltios), preferiblemente más o menos 5 unidades de medida, más preferiblemente más o menos 2 unidades de medida, lo más preferiblemente más o menos 1 unidad de medida.

20 Por el término "impreso" se pretende una deposición sustancialmente uniforme de una película compuesta polimérica conductora (por ejemplo, una formulación de tinta de electrodo) sobre la superficie de un sustrato (concretamente, el soporte base). Se apreciará por los expertos en la técnica que pueden usarse una variedad de técnicas para efectuar una deposición sustancialmente uniforme de un material sobre un sustrato, por ejemplo, impresión de tipo grabado, recubrimiento por extrusión, recubrimiento por tamizado, pulverización, pintura, galvanoplastia, laminación o similares.

30 El término "efecto fisiológico" comprende efectos producidos en el sujeto que consiguen el fin pretendido de una terapia. En realizaciones preferidas, un efecto fisiológico significa que se previenen o alivian los síntomas del sujeto que se está tratando. Por ejemplo, sería un efecto fisiológico aquel que diera como resultado la prolongación de la supervivencia de un paciente.

35 "Parámetro" designa una constante o variable arbitraria que aparece en una expresión

matemática, de modo que cambiarla da diversos casos del fenómeno representado. ("McGraw-Hill Dictionary of Scientific and Technical Terms", S.P. Parker, ed., 5ª edición, McGraw-Hill Inc., 1994). En el contexto de dispositivos monitorizadores GlucoWatch Biographer, un parámetro es una variable que influye en el valor del nivel de glucosa sanguínea como se calcula por un algoritmo.

"Degradación" designa una reducción gradual de la magnitud de una cantidad, por ejemplo, una corriente detectada usando un electrodo sensor en que la corriente está correlacionada con la concentración de un analito particular y en que la corriente detectada se reduce gradualmente pero la concentración del analito no lo hace.

Señales "omitidas" designa datos que no se ajustan a los criterios predeterminados (por ejemplo, criterios asociados a error como se describen en la patente de EE.UU. nº 6.233.471). Una lectura, señal o valor de medida omitido se ha rechazado típicamente (concretamente, genera un "error de omisión") por no ser fiable o válido porque no se ajusta a las comprobaciones de integridad de datos, por ejemplo, cuando una señal se somete a uno o más cribados de datos que invalidan las señales incorrectas basándose en uno o más parámetros detectados indicativos de una señal pobre o incorrecta.

1.1.0 Dispositivos monitorizadores GlucoWatch Biographer

Los términos "GlucoWatch Biographer" y "GlucoWatch G2 Biographer" designan dos dispositivos a modo de ejemplo de una línea de dispositivos monitorizadores GlucoWatch Biographer desarrollada y fabricada por Cygnus, Inc., Redwood City, CA.

Los dispositivos monitorizadores de analito GlucoWatch Biographer proporcionan medidas automáticas, frecuentes y no invasivas de glucosa. El dispositivo de primera generación, GlucoWatch® Biographer (Cygnus, Inc., Redwood City, CA), proporciona hasta 3 lecturas por hora durante hasta 12 horas después de un periodo de calentamiento de 3 horas y una sola medida de glucosa sanguínea (GS) para calibración. El dispositivo de segunda generación, GlucoWatch® G2™ Biographer (Cygnus Inc., Redwood City, CA), proporciona hasta 6 lecturas por hora durante hasta 13 horas después de una sola medida de GS para calibración. Estos dispositivos utilizan iontoforesis inversa para extraer glucosa a través de la piel. Se detecta la glucosa a continuación mediante un biosensor amperimétrico. Los dispositivos monitorizadores GlucoWatch Biographer son dispositivos pequeños llevados típicamente en el antebrazo que contienen circuitos de muestreo y detección y una pantalla digital. Los ensayos clínicos en sujetos con diabetes de tipo 1 y tipo 2 han mostrado una excelente correlación entre las lecturas de GlucoWatch Biographer y las medidas de GS por punción digital en serie (véanse, por ejemplo, Garg, S.K., y col., Diabetes Care 22, 1708

(1999); Tamada, J.A., y col., LAMA 282, 1839 (1999)). Sin embargo, el periodo de medida del GlucoWatch Biographer de primera generación está limitado a 12 horas debido a la degradación de señal del biosensor durante el uso. El dispositivo de segunda generación prolonga el periodo de medida hasta 13 horas. Se ha observado también una degradación de señal similar para monitores de glucosa implantables (Gross, T.M., y col., Diabetes Technology and Therapeutics 2, 49 (2000); Meyerhoff, C., y col., Diabetologia, 35,1087 (1992); Bolinder, J., y col., Diabetes Care 20, 64 (1997)), para los que se recomiendan hasta 4 calibraciones cada 24 horas para mantener la exactitud del dispositivo (Medtronic-MiniMed Web Page: *Continuous Glucose Monitoring System, Frequently Asked Questions*, www.minimed.com/doctbrs/md_products_cgms_cgmsfaq.shtml).

Los dispositivos monitorizadores GlucoWatch Biographer tienen varias ventajas. Evidentemente, su naturaleza no invasiva y no incómoda anima a más ensayos de glucosa entre los diabéticos. Es de mayor relevancia clínica la naturaleza frecuente de la información proporcionada. Los dispositivos monitorizadores GlucoWatch Biographer proporcionan la monitorización más frecuente deseada por los médicos de manera automática, no invasiva y de manera cómoda para el usuario. La naturaleza automática de los sistemas permite también continuar la monitorización incluso cuando el paciente está durmiendo o es incapaz de ensayo por otra causa. GlucoWatch Biographer y GlucoWatch G2 Biographer son los únicos dispositivos monitorizadores de glucosa no invasivos, frecuentes y automáticos aprobados por la U.S. Food and Drug Administration y comercialmente disponibles.

1.1.1 Descripción de dispositivo de los dispositivos monitorizadores GlucoWatch Biographer

Los dispositivos monitorizadores GlucoWatch Biographer contienen los componentes electrónicos que suministran una corriente iontoforética y controlan la salida de corriente y el tiempo de funcionamiento. Controlan también la electrónica del biosensor, así como reciben, procesan, exhiben y almacenan datos. Los datos pueden descargarse también de los dispositivos monitorizadores GlucoWatch Biographer a un ordenador personal, una red informática, dispositivo auxiliar digital personal, etc. Tienen bandas para ayudar a fijarlos en sitios del antebrazo.

El AutoSensor es la parte consumible de los dispositivos que proporciona hasta 13 horas de medida continua de glucosa (en el dispositivo de segunda generación). El AutoSensor se desecha después de cada periodo de consumo. Se ajusta a la parte trasera de un dispositivo monitorizador GlucoWatch Biographer y contiene electrodos para el suministro de corriente iontoforética, electrodos sensores para detectar la señal de glucosa y almohadillas de

hidrogel que contienen glucosa oxidasa para la recogida de glucosa y la conversión en peróxido de hidrógeno. Hay dos conjuntos de gel/electrodo en cada AutoSensor, indicados como A y B.

5 La iontoforesis utiliza el paso de una corriente eléctrica constante de bajo nivel entre dos electrodos aplicados sobre la superficie de la piel. Esta técnica se ha usado, por ejemplo, par suministrar fármacos iónicos (cargados) por vía transdérmica (Sinh J., y col., "Electrical properties of skin", en "Electronically controlled drug delivery," Berner B, and Dinh SM, eds., Boca Raton, LA: CRC Press (1998), pág. 47-62.). Por otro lado, los iones electrolíticos del cuerpo pueden actuar también como portadores de carga y pueden conducir a la extracción de 10 sustancias del cuerpo hacia fuera a través de la piel. Este proceso, conocido como "iontoforesis inversa" o extracción iontoforética (Rao, G. y col., Pharm. Res. 10, 1751 (2000)) se ilustra esquemáticamente en la Figura 9. Debido a que la piel tiene una carga neta negativa a pH fisiológico, los iones de sodio cargados positivamente son los portadores de corriente principales a través de la piel. La migración de iones de sodio hacia el cátodo iontoforético crea 15 un flujo electrosmótico que porta moléculas neutras por convección. Sin embargo, sólo los compuestos de pequeño peso molecular pasan a través de la piel, de modo que, por ejemplo, no se extraen proteínas. Además, se recogen en el ánodo las especies interferentes principales (por ejemplo, ascorbato y urato). Como resultado de estas propiedades de carga y exclusión por tamaño únicas de la iontoforesis inversa, la glucosa se extrae preferiblemente en 20 el cátodo, y la muestra obtenida es muy limpia. Esto está en contraposición con los dispositivos monitorizadores de glucosa implantables (Gross, T.M., Diabetes Technology and Therapeutics 2, 49 (2000); Meyerhoff, C., y col., Diabetologia, 35, 1087 (1992); Bolinder, J., y col., Diabetes Care 20, 64 (1997)) para los que ascorbato y urato (así como algunas proteínas) son conocidos por producir una señal interferente.

25 Se ha demostrado la viabilidad de la extracción de glucosa iontoforética tanto en piel de cadáver (Glikfeld, P., y col., Pharm. Res. 6, 988 (1989)) como en sujetos humanos (Tamada, J.A., y col., Nat. Med. 1, 1198 (1995)). En estudios de viabilidad con sujetos humanos, el transporte de glucosa se correlacionaba bien con la GS de manera lineal. Sin embargo, la sensibilidad (concretamente, la cantidad de glucosa extraída) variaba entre individuos y sitios 30 de la piel (Tarnada, J.A., y col., Nat. Med. 1,1198 (1995)). Se encontró que una calibración de un solo punto compensaba esta variabilidad. La iontoforesis inversa proporciona concentraciones micromolares de glucosa en la solución receptora, que son aproximadamente tres órdenes de magnitud menores que la encontrada en sangre.

35 Para medir exactamente esta pequeña cantidad de glucosa, los dispositivos monitorizadores GlucoWatch Biographer utilizan un biosensor amperimétrico (Tierney, M.J., y

col., Clin. Chem. 45, 1681 (1999)). La enzima glucosa oxidasa (GOx) en discos de hidrogel (donde la glucosa se recoge mediante iontoforesis inversa) cataliza la reacción de glucosa con oxígeno para producir ácido glucónico y peróxido de hidrógeno.

GOx



La glucosa existe en dos formas: glucosa α y β , que difieren sólo en la posición de un grupo hidroxilo. En equilibrio (también en sangre y fluido intersticial), las dos formas están en proporción de aproximadamente 37% de α y aproximadamente 63% de β . A medida que la glucosa entra en el hidrogel, se difunde a su través, y sólo la forma β reacciona con la enzima glucosa oxidasa. A medida que se agota la forma β , la forma α se convierte entonces en la forma β (mutarrotación). Los productos de la reacción de glucosa oxidasa (peróxido de hidrógeno y ácido glucónico) se difunden también a través del gel. Finalmente, se detecta el peróxido de hidrógeno (H_2O_2) en un electrodo de trabajo que contiene platino en el sensor mediante la reacción de oxidación electrocatalítica



produciendo una corriente eléctrica mensurable y regenerando el O_2 . Por tanto, idealmente para cada molécula de glucosa extraída, se transfieren dos electrones al circuito de medida. La integración a lo largo del tiempo de la corriente eléctrica resultante conduce a la carga total liberada en el electrodo, y esta última se correlaciona con la cantidad de glucosa recogida a través de la piel.

20 Se muestra esquemáticamente en la Figura 10 un dispositivo monitorizador GlucoWatch Biographer a modo de ejemplo. La estructura del dispositivo de segunda generación es muy similar (y no hay diferencias en el AutoSensor). Se consiguen la extracción y detección usando dos almohadillas de hidrogel (A y B) colocadas contra la piel. El lado de cada almohadilla apartado de la piel está en contacto con un montaje de electrodo que contiene dos conjuntos de elementos iontoforéticos y detectores. Los dos conjuntos de electrodos completan el circuito electroforético. Durante el funcionamiento, un electrodo iontoforético es catódico y el otro anódico, posibilitando el paso de corriente a través de la piel. Como consecuencia, se recogen glucosa y otras sustancias en las almohadillas de hidrogel durante el periodo de extracción iontoforética. El intervalo de tiempo iontoforético se ajusta para minimizar la irritación cutánea y los requisitos de potencia, aunque se extrae suficiente glucosa para la posterior detección. Se ha encontrado que es un tiempo útil para la extracción de glucosa aproximadamente 3 minutos.

35 Por el lado de cada almohadilla de hidrogel apartado de la piel y adyacente al electrodo iontoforético anular, están los electrodos detectores ("sensor" en la Figura 10). Hay dos

electrodos detectores indicados como sensor A y B. Estos electrodos detectores circulares están compuestos por un material compuesto de platino y se activan aplicando un potencial de 0,3-0,8 V (respecto a un electrodo de referencia de Ag/AgCl). A estos potenciales aplicados, se genera entonces una corriente a partir de la reacción de H_2O_2 (generado a partir de glucosa extraída) que se ha difundido al electrodo sensor de platino.

1.1.2 Funcionamiento de dispositivo de los dispositivos Gluco Watch Biographer

Cada ciclo de medida de glucosa de 20 minutos consiste en 3 minutos de extracción y 7 minutos de activación del biosensor, seguido de 3 minutos de extracción a la polaridad de corriente de electroforesis opuesta y 7 minutos adicionales de activación del biosensor. Esto se ilustra esquemáticamente en la Figura 11 para el GlucoWatch Biographer de primera generación.

En el primer semiciclo, se recoge la glucosa en el hidrogel en el cátodo iontoforético (sensor B). A medida que se recoge la glucosa, reacciona con la glucosa oxidasa en el hidrogel produciendo peróxido de hidrógeno (H_2O_2). Al final del periodo de recogida de 3 minutos, se detiene la corriente electroforética y se activan los biosensores durante 7 minutos para medir el H_2O_2 acumulado. Este periodo se elige de modo que la gran mayoría de la glucosa extraída se haya convertido en H_2O_2 , y que la gran mayoría de este peróxido se difunda al electrodo de platino y posteriormente se oxide generando una corriente. Debido a que los procesos físicos y químicos subyacentes (incluyendo, pero sin limitación, difusión, mutarrotación de glucosa y reacción de oxidación electrocatalítica en los electrodos detectores) son bastante lentos, no se consumen toda la glucosa extraída y H_2O_2 durante el ciclo de medida de 7 minutos. Sin embargo, la señal de corriente integrada (o carga) durante este intervalo de 7 minutos es suficientemente alta y permanece proporcional a la cantidad total de glucosa que entró en la almohadilla de hidrogel durante el intervalo de iontoforesis. En el proceso de detección, se agota la mayoría del H_2O_2 . Esto depura el hidrogel para estar preparado para el siguiente periodo de recogida. Además, antes de que el sensor B recoja y mida glucosa de nuevo, tiene que actuar como ánodo iontoforético primero. Los ciclos de extracción-detección se han diseñado de modo que no quede peróxido en el hidrogel después de este periodo. Durante el periodo de tres minutos inicial, hay también extracción en el ánodo (sensor A), principalmente de especies aniónicas tales como urato y ascorbato. Estas especies electroquímicamente activas se purgan también del recipiente anódico durante el periodo de biosensor de 7 minutos.

En el segundo semiciclo del ciclo de medida, se invierte la polaridad iontoforética, de modo que la recogida de glucosa en el cátodo ocurra en el segundo recipiente (sensor A) y las

especies aniónicas se recojan en el primer recipiente (sensor B). Se activa de nuevo el biosensor para medir glucosa en el cátodo (ahora sensor A) y para purgar las especies electroquímicamente activas en el ánodo (sensor B). Se repite el proceso combinado de 20 minutos para obtener cada lectura de glucosa posterior.

5 Se recogen los datos brutos de cada semiciclo para ambos sensores A y B en forma de 13 valores de corriente discretos medidos como funciones del tiempo durante los 7 minutos (proporcionando una curva de respuesta de señal medida, véase, por ejemplo, la Figura 12). Se muestran en la Figura 12 las señales de corriente típicas para uno de los sensores obtenidas en un ciclo anódico (curva con puntos representados por rombos) y uno catódico posterior (curva con puntos representados por círculos). Cuando se activan los circuitos sensores en el ciclo catódico, el H_2O_2 (convertido a partir de glucosa) reacciona con el electrodo de platino produciendo una corriente, que desciende monótonicamente durante el ciclo de detección de 7 minutos. Se genera también una señal de corriente de forma similar en el ciclo anódico (curva con puntos de datos representados por rombos). Esta señal es debida, 15 en gran medida, a los ácidos ascórbico y úrico. En ambos casos, los transitorios de corriente se reducen a un fondo de aproximadamente 180 nA en lugar de a 0. La corriente de fondo, denominada fondo basal, no varía mucho con el tiempo, indicando que es probablemente el resultado de la suma de una serie de especies de baja concentración. Para extraer sólo la señal relacionada con glucosa, se resta el fondo de la señal de corriente total. Aunque el 20 fondo, una vez restado, no introduce un sesgo significativo en la medida de glucosa, reduce significativamente la relación de señal a ruido de la medida en la región hipoglucémica. Este ruido aumentado aumenta el error potencial de la medida de glucosa en el intervalo hipoglucémico. Por lo tanto, es importante determinar la corriente de fondo lo más exactamente posible. En algunos casos, no hay suficiente tiempo en el ciclo catódico de 7 25 minutos para consumir completamente el H_2O_2 y la corriente al final de este ciclo sigue siendo decreciente. Por lo tanto, esta medida no puede usarse como una buena estimación del fondo. Por otro lado, se ha encontrado que la corriente se estabiliza antes más consistentemente en los ciclos anódicos. Por lo tanto, el fondo basal se determina típicamente como la media de las dos últimas lecturas de corriente del ciclo anódico precedente. Se ilustra este enfoque 30 (denominado enfoque de fondo previo) en la Figura 12.

Después de la sustracción del fondo, se integra la señal de corriente catódica para calcular la carga eléctrica (del orden de μC) liberada en el cátodo, que es proporcional a la cantidad total de glucosa extraída a través de la piel. En términos gráficos, esto corresponde al cálculo del área entre la curva y la línea del lado derecho de la Figura 13. La integración tiene 35 el valor añadido de que compensa las variaciones del grosor del gel y la temperatura, ya que

estas variables afectan sólo a la velocidad, no a la extensión de la reacción. La señal integrada en el sensor catódico para cada semiciclo se promedia como $(C_A + C_B)/2$, un procedimiento que mejora la relación de señal a ruido del sistema.

5 Finalmente, se convierte la señal de carga promediada en una medida de glucosa basada en un valor de calibración por punción digital del paciente (introducido al inicio del periodo de monitorización). A partir de la calibración, se determina una relación entre la señal de carga detectada por el sensor y la glucosa sanguínea. Se usa entonces esta relación para determinar los valores de glucosa basados en medidas de señal del biosensor. Se consigue esto último utilizando un algoritmo de procesamiento de señal denominado mezcla de expertos (MOE) (Kurnik, R.T., Sensors and Actuators B 60, 1 (1999); patentes de EE.UU. nº 6.180.416 y 10 6.326.160). El algoritmo de MOE incorpora: señal de carga integrada, valor de glucosa de calibración, señal de carga en calibración y tiempo desde la calibración (concretamente, tiempo transcurrido). Calcula cada lectura de glucosa como una media ponderada de las predicciones obtenidas a partir de tres modelos lineales independientes (denominados expertos) que 15 dependen de las cuatro entradas y de un conjunto de 30 parámetros optimizados. Se han desarrollado, optimizado y validado ecuaciones para efectuar esta conversión de datos en un gran conjunto de datos constituido por lecturas de GlucoWatch Biographer y GS de referencia de ensayos clínicos en sujetos diabéticos. Este algoritmo de conversión de datos se programa en un microprocesador dedicado en el GlucoWatch Biographer.

20 El GlucoWatch G2 Biographer reduce el tiempo de calentamiento (de 3 a 2 horas), aumenta el número de lecturas por hora (hasta 6 frente hasta 3), alarga la duración del AutoSensor (de 12 a 13 horas) y proporciona alarmas predictivas de bajo nivel. El aumento del número de lecturas proporcionado por el GlucoWatch G2 Biographer es el resultado de un algoritmo de procesamiento de datos modificado que proporciona una serie de valores medios 25 móviles basados en señales relacionadas con glucosa de los sensores A y B. El GlucoWatch G2 Biographer usa el mismo AutoSensor que el GlucoWatch Biographer de primera generación.

Una razón sustancial para la limitación de GlucoWatch Biographer y GlucoWatch G2 Biographer a periodos de medida de aproximadamente 12-13 horas es una degradación de 30 señal sustancial. Ambos GlucoWatch Biographer de primera y segunda generación, cuando se llevan por un sujeto durante un periodo prolongado de tiempo, exhiben un descenso de la respuesta. Esto se ilustra en la Figura 13(a), en que se muestra un perfil de glucosa sanguínea a modo de ejemplo, medido por un GlucoWatch Biographer de primera generación calibrado a las 3 horas emparejando glucosa sanguínea conocida con la señal de carga, junto con los 35 datos de GS por punción digital reales. Se observa que la señal del GlucoWatch Biographer

desciende a lo largo del tiempo. Como se muestra en la Figura 13(b), el algoritmo de MOE, descrito anteriormente, puede compensar en cierta medida esta degradación de señal. Sin embargo, como se ilustra en la Figura 14, la compensación de MOE empieza a volverse insuficiente hacia el final del periodo de monitorización de 12 horas (para el dispositivo de primera generación). La Figura 14a presenta un ejemplo de un perfil de glucosa sanguínea medido por un GlucoWatch Biographer calibrado a las 3 horas emparejando glucosa sanguínea conocida con la señal de carga. Puede observarse que la señal desciende a lo largo del tiempo. La Figura 14b presenta un ejemplo de compensación de la degradación de señal por el algoritmo de MOE. Como puede observarse en la Figura 14b, la compensación de MOE se vuelve insuficiente hacia el final del periodo de monitorización de 12 horas (para el dispositivo de primera generación). Para el dispositivo de segunda generación, la compensación de MOE se vuelve insuficiente hacia el final del periodo de monitorización de 13 horas.

No está muy claro qué causa la degradación de señal observada. Una de las razones puede ser la sensibilidad decreciente del electrodo detector de platino-carbono. Sin embargo, en contraposición con la degradación de señal observada con sujetos humanos, no está presente en experimentos de células de difusión que usan piel de cadáver y aplican una cantidad conocida de glucosa. Otra posibilidad es que alguna especie consumidora de peróxido salga de la piel, se acumule en el hidrogel e interfiera crecientemente con la detección de glucosa. Aún otra posible razón es que el pH de los discos de hidrogel (inicialmente tamponados con fosfato a pH 7,5) pueda cambiar después de un largo contacto con la piel, causando la reducción de la permeabilidad cutánea y conduciendo posteriormente a la degradación de señal observada. Se ha observado también una reducción temporal de la permeabilidad cutánea en los sitios de aplicación después del uso de GlucoWatch Biographer, independientemente de los cambios de pH.

Las lecturas de pH proporcionadas por los GlucoWatch Biographer desfasan la glucosa sanguínea real en aproximadamente 15-20 minutos. Este desfase deriva no sólo del desfase de medida inherente resultante del promedio temporal de las señales de glucosa efectuado por los GlucoWatch Biographer, sino también de las diferencias fisiológicas entre la concentración de glucosa en el fluido intersticial (que se mide por los GlucoWatch Biographer) y la concentración de glucosa instantánea en la sangre (como se mide típicamente mediante una punción digital). El desfase de medida es de 13,5 minutos. Una lectura de glucosa de GlucoWatch Biographer corresponde a la concentración media de glucosa en el fluido intersticial durante los dos periodos de extracción de 3 minutos precedentes (separados por el primer periodo de detección de 7 minutos) y se proporciona al usuario después del segundo

periodo de detección de 7 minutos, dando como resultado un desfase de medida de 13,5 minutos $(3+7+3)/2+7=13,5$, Figura 11). El desfase fisiológico adicional se estima en aproximadamente 5 minutos.

Los GlucoWatch Biographer efectúan una serie de comprobaciones de la integridad de datos antes de estimar cada valor de glucosa. Las comprobaciones, denominadas cribados, evitan selectivamente que se notifiquen ciertos valores de glucosa al usuario basándose en ciertas condiciones ambientales, fisiológicas o técnicas. Los cribados están basados en cuatro medidas tomadas durante el transcurso del uso: corriente (señal electroquímica), voltaje iontoforético, temperatura y conductancia de la superficie cutánea. Los puntos retirados se denominan omisiones. Por ejemplo, si se detecta sudor por una conductancia de superficie cutánea aumentada, se omite la lectura de glucosa debido a que el sudor podría contener glucosa, que podría interferir con la glucosa extraída de la piel durante el periodo iontoforético. Otras omisiones se basan en el ruido detectado en la señal.

2.0.0 Cinética predictiva (CP)

Varios investigadores han investigado la cinética predictiva (CP) como una aplicación cuantitativa basada en la respuesta transitoria de un sistema para predecir la señal que se mediría si la respuesta se monitorizara hasta la terminación (estado estacionario o equilibrio) (véanse, por ejemplo, la solicitud de patente de EE.UU. publicada nº US/2002/0026110 y la solicitud de patente internacional PCT nº WO 01/88534). Para predecir los valores a la terminación, se recogieron datos transitorios durante la parte temprana de la respuesta de electrodo (típicamente la región cinética de la curva) y se modelizaron entonces con funciones matemáticas y algoritmos de ajuste de curva apropiados en función del tiempo. Se calcula entonces la función matemática (mediante la estimación de parámetros empleando un algoritmo de optimización de errores) a tiempo infinito para predecir la terminación. En estas aplicaciones, se usó un grupo de funciones exponenciales con la hipótesis de que las constantes de tiempo deberían ser independientes de la concentración de glucosa, por tanto la concentración de glucosa debería ser proporcional sólo a los coeficientes.

Se ha estudiado anteriormente la CP como un procedimiento para modelizar una reacción de primer orden usando análisis cinéticos que eran insensibles a variables tales como pH y temperatura (Mielsing, G.E. y Pardue H.L., Anal. Chem., página 1611, Vol. 50, 1978.). El procedimiento calculaba los valores de constante de velocidad (k), absorbancia inicial (S_0) y absorbancia final (S_∞) que ajustan los datos experimentales a un modelo de primer orden. Entonces, el mismo grupo aplicó este procedimiento a la determinación de glucosa (Mielsing G.E. y col., Clin. Chem., página 1581, Vol. 25, 1979). En este estudio, se registraron los datos

de absorbancia frente al tiempo durante un cierto periodo de tiempo (t_f) y se usaron para estimar la absorbancia final (S_∞) que aparecería si la reacción se monitorizara hasta la terminación. Se calculó también el cambio desde los últimos datos medidos (S_f). Se notificó una relación lineal entre concentración de glucosa y absorbancia calculada.

5 Se realizó un tercer estudio usando el mismo principio para diseñar sistemas de reactor/sensor basados en reacción enzimática (Uhegbu, E.C., y col., Am. Chem. Soc., página 2443, Vol. 65, 1993). Este estudio se diseñó para medir la respuesta a la reacción de todo el sustrato en una disolución fijada, prolongar el intervalo de medida lineal y reducir las dependencias de variables experimentales.

10 Se ha propuesto una aplicación de CP (CP (S_∞)) para mejorar el rendimiento de dispositivos monitorizadores de analito, por ejemplo dispositivos monitorizadores GlucoWatch Biographer, aumentando la sensibilidad (carga frente a pendiente de GS de referencia), mejorar la correlación con la GS de referencia y reducir la degradación de señal en el tiempo (véanse, por ejemplo, la solicitud de patente de EE.UU. publicadas nº US20020026110 y la
15 solicitud de patente internacional PCT nº WO 01/88534).

Este procedimiento de CP (S_∞) modelizaba la carga frente al tiempo, por ejemplo, en forma de un modelo empírico biexponencial que usaba la CP, y obtenía una estimación de la carga a tiempo infinito (S_∞) para usar como entrada en el algoritmo de mezclas de expertos (MOE) (Kurnik, R.T., Sensors and Actuators B 60, 1 (1999); patentes de EE.UU. nº 6.180.416 y
20 6.326.160) en lugar de emplear una integral de 7 minutos. Estimar la carga con CP (S_∞) mejoraba la sensibilidad cuando se comparaba con el procedimiento de integral de 7 minutos. Se discute con más detalle este procedimiento más adelante en la presente memoria.

Los procedimientos de CP (S_∞) son procedimientos de procesamientos de datos compensadores de errores que usan la señal de la parte inicial de una curva de respuesta
25 dependiente del tiempo (región transitoria) para predecir la señal que se mediría por el sistema en el equilibrio (o a la terminación de todas las reacciones relevantes) (véase, por ejemplo, la solicitud de patente internacional PCT nº WO 01/88534). Esto se consigue con modelos y procedimientos de ajuste de curva adecuados. El procedimiento de CP (S_∞) se ejemplifica en la presente memoria con referencia a la Figura 15. En la Figura 15, la porción cinética de la curva
30 es la región de aproximadamente 0-180 s y la parte de equilibrio de la curva es de aproximadamente 180 s a 400 s. Se usa aquí un modelo matemático apropiado para ajustar a los datos de los primeros tres minutos de una señal de carga de un GlucoWatch Biographer. Esta señal de carga (mostrada en la Figura 15 como puntos) se obtuvo a partir de la integración directa de la señal de corriente con fondo corregido descrita anteriormente. (Este
35 procedimiento, designado como integración de punto fijo de 7 minutos, se usa, por ejemplo, en

el GlucoWatch Biographer.) La curva en la Figura 15 representa el resultado del procedimiento de ajuste no lineal. Predice una señal de carga final a 7 minutos que es sustancialmente mayor que la obtenida a partir de la integración de punto fijo directa de la señal de corriente. Evidentemente, hay algún error en el resultado de integración de punto fijo, ya que no deberían obtenerse contribuciones negativas a la señal de carga acumulada (concretamente, la señal de carga real no debería exhibir un descenso). La razón de este error en este caso particular es una sobreestimación de la corriente de fondo derivada del ciclo anódico al usar el procedimiento de fondo anterior. La Figura 12 proporciona una representación gráfica del procedimiento de fondo anterior. En el procedimiento de fondo anterior, se promedian los dos últimos puntos de datos del ciclo anódico para establecer un valor inicial que se resta entonces de los datos proporcionados por el ciclo de detección catódica (esto se describe adicionalmente más adelante). Cuando el fondo previo es mayor que la corriente de fondo real, la señal de corriente sobrecorregida se vuelve negativa durante periodos suficientemente largos, y conduce al descenso observado de la señal de carga. Sin embargo, como se muestra en la Figura 15, el procedimiento de CP compensaba eficazmente este error. Además, puede mostrarse que la concentración de glucosa calculada a partir de la carga predicha por los procedimientos de tipo CP debería mostrar también dependencias reducidas de otras variables experimentales tales como fluctuaciones de pH, concentración de tampón, grosor de hidrogel, temperatura y cinética del electrodo (sensibilidad) de un electrodo de Pt/C.

En una realización, el modelo de CP empírico usado para ajusta los datos experimentales tiene la forma de una suma de dos funciones exponenciales del tiempo, más un término constante que corresponde al fondo de corriente. En otras palabras, la señal de corriente se aproxima a la fórmula.

$$I(t) = c_0 + c_1 e^{-k_1 t} + c_2 e^{-k_2 t} \quad (\text{Ec. 1})$$

en la que t representa el tiempo, $I(t)$ es la señal de corriente a tiempo " t ", el fondo basal se da por C_0 , y los pares (c_1, k_1) y (c_2, k_2) podría interpretarse en principio que describen dos procesos de tipo de primer orden separados, uno de los cuales es más rápido (por ejemplo, el indicado por 1) que el otro (por ejemplo, el indicado por 2). Entonces, k_1 y k_2 son las velocidades de degradación aparente de estos procesos hipotéticos. Los términos c_0 , c_1 y c_2 son términos preexponenciales que corresponden a la contribución de la corriente eléctrica a $t=0$ para el fondo, primera y segunda reacciones, respectivamente. De hecho, esta sencilla interpretación está justificada sólo en cierta medida: en el caso de detección de glucosa, la mutarrotación es un proceso físico posible que conduce a una contribución de corriente-senal separada en forma de una función exponencial tal como $c_2 e^{-k_2 t}$ en la Ec. (1). (Aunque sin querer limitarse a modelo particular alguno, se presenta la siguiente discusión para ayudar a

promover la comprensión general de la invención. Debido a que la mutarrotación es habitualmente el proceso más lento, con objeto de la discusión del presente caso, se le asigna el índice 2 en la presente memoria. Sin embargo, aunque la mutarrotación coincide con esta forma, no es necesariamente responsable de ella). Los parámetros que describen todos los demás procesos físicos y químicos relevantes (por ejemplo, difusión, cinética de electrodo, consumo de peróxido, etc.) se agrupan en los parámetros c_1 y k_1 , (así como en los parámetros de términos exponenciales adicionales que aparecen en la fórmula exacta de la señal de corriente y que se omiten en la Ec. (1)).

En consecuencia, las funciones exponenciales $c_1e^{-k_1t}$ y $c_2e^{-k_2t}$, hablando con propiedad, no pueden interpretarse que describan cada una un solo proceso físico. No obstante, la Ec. (1) (véase también el modelo (1) a continuación) se denomina un modelo paralelo de primer orden. Adicionalmente, los términos primera reacción (o reacción rápida) y segunda reacción (o reacción lenta), como se usan en la presente memoria, se usan típicamente por conveniencia de la referencia a dichos procesos físicos definidos (por ejemplo, primera reacción $c_1e^{-k_1t}$ y segunda reacción $c_2e^{-k_2t}$) y no se pretende que impliquen simplemente referencia a reacciones químicas de una etapa.

La integración de la Ec. (1) conduce a la fórmula para señal de carga siguiente:

$$Q(t) = c_0t + \frac{c_1}{k_1}(1 - e^{-k_1t}) + \frac{c_2}{k_2}(1 - e^{-k_2t}) \quad (Ec. 2)$$

En la Ec. (2), los términos son los mismos que se definen anteriormente y $Q(t)$ es la carga a tiempo "t". Suponiendo que la corriente de fondo c_0 se haya determinado y restado exactamente, e introduciendo un término extra S_0 para flexibilidad adicional, se obtiene el siguiente modelo de CP para la señal de carga:

$$Q(t) = S_0 + \frac{c_1}{k_1}(1 - e^{-k_1t}) + \frac{c_2}{k_2}(1 - e^{-k_2t}) \quad (Ec. 3A)$$

Reemplazar c_i/k_i por S_i da la siguiente ecuación:

$$Q(t) = S_0 + S_1(1 - e^{-k_1t}) + S_2(1 - e^{-k_2t}) \quad (Ec. 3B)$$

En esta aplicación de CP (designada en la presente memoria como CP S_∞ o CP (S_∞)), se ajustó un modelo biexponencial (de primer orden paralelo Ec. 3B) a los datos integrales y se optimizaron los parámetros $\{S_0, S_1, S_2, k_1$ y $k_2\}$ para minimizar el error entre los valores de carga medidos y estimados. Se sumaron entonces los coeficientes $\{S_0, S_1$ y $S_2\}$ para estimar la carga final a $t = \infty$. En la Ec. (3B), $\{S_0, S_1$ y $S_2\}$ y $Q(t)$ tienen unidades de carga (nC) y $\{k_1$ y $k_2\}$ tienen unidades de tiempo⁻¹ (1/s).

Esta aplicación de CP S_∞ supone que las constantes de tiempo $\{k_1$ y $k_2\}$ son independientes de la concentración de glucosa y emplea sólo $\{S_0, S_1$ y $S_2\}$ para estimar la

carga a tiempo infinito $S_{\infty} = S_0 + S_1 + S_2$ (absorbancia final).

En principio, la Ec. (1) puede ajustarse a la señal de corriente o las Ec. (3A o 3B) pueden ajustarse a la señal de carga, y los parámetros resultantes deberían ser consistentes (por ejemplo, las k_1 y k_2 resultantes deberían ser iguales). Sin embargo, puesto que la señal de carga es generalmente menos ruidosa, se usa preferiblemente la curva de carga para la caracterización del ciclo. Se obtuvo la curva mostrada en la Figura 15 usando la Ec. (3A).

Puede efectuarse el ajuste no lineal (optimización de los parámetros del modelo) usando uno de los algoritmos de minimización apropiados, por ejemplo, el algoritmo de Levenberg-Marquardt (un algoritmo de ajuste de curva no lineal, Press W.H., y col, "Numerical recipes in FORTRAN. The art of scientific computing". 2ª edición. Cambridge University Press, Nueva York (1994)). Resultarán evidentes otros algoritmos adecuados para un experto en la técnica a la vista de la presente memoria descriptiva. El algoritmo de Levenberg-Marquardt es una rutina de mínimos cuadrados no lineal estándar que funciona bien en la práctica. Es suficientemente robusta para manejar señales ruidosas y suficientemente rápida para que pueda ejecutarse en un microprocesador pequeño y no muy potente.

Una vez se ha ajustado el modelo de CP a una porción inicial (típicamente los primeros tres minutos) de una señal de carga, y se han determinado los parámetros S_i y k_i , puede estimarse la señal de carga total S_{∞} que se mediría a la terminación de las reacciones químicas a partir de la Ec. (3B) tomando $t \rightarrow \infty$. El resultado es la siguiente ecuación:

$$S_{\infty} = S_0 + S_1 + S_2 \quad (\text{Ec. 4})$$

Obsérvese que S_{∞} no depende de los valores de las velocidades de degradación aparente k_1 y k_2 . Debería dar una estimación de la señal de carga en equilibrio. En algunas situaciones, S_{∞} se correlaciona con los valores de GS reales mejor que la señal de carga obtenida a partir del procedimiento de integración de punto fijo de 7 minutos.

3.0.0 Visión general de la invención

Antes de describir la presente invención con detalle, ha de entenderse que esta invención no está limitada a tipos particulares de microprocesadores según pueda seleccionarse el uso de dichos particulares a la vista de las enseñanzas de la presente memoria descriptiva. Ha de entenderse también que la terminología usada en la presente memoria es sólo con el fin de describir realizaciones particulares de la invención, y no se pretende que sea limitante.

Los experimentos efectuados en apoyo de la presente invención descubrieron un fenómeno inesperado, designado en la presente memoria como el efecto $1/k_2$. Ajustar un modelo biexponencial a los datos de sujetos humanos condujo a la observación de que el

inverso de la menor de las constantes de velocidad aparente (k_2) sigue incomparablemente bien la concentración o cantidad de analito en el sujeto que se está monitorizando (por ejemplo, glucosa sanguínea). Además, la señal de $1/k_2$ exhibe poca degradación de señal y puede emplearse en algoritmos de procesamiento de señal superiores. A continuación se describen procedimientos para mejorar el rendimiento de dispositivos monitorizadores de analito (por ejemplo, dispositivos monitorizadores GlucoWatch Biographer) y la fiabilidad de dichos dispositivos utilizando el efecto $1/k_2$. Son también útiles procedimientos de procesamiento de señal de tipo CP adicionales, por ejemplo, para ayudar a compensar la sensibilidad decreciente de los sensores a lo largo del tiempo. Las ventajas de la presente invención incluyen, pero sin limitación, (i) la reducción de la degradación de señal (que, en el contexto de dispositivos de monitorización GlucoWatch Biographer, prolonga en consecuencia el tiempo de monitorización más allá de las 12 horas típicas del GlucoWatch Biographer, (ii) la reducción del tiempo de medida de analito (por ejemplo, la reducción del tiempo de desfase entre la extracción de glucosa y la lectura del dispositivo monitorizador GlucoWatch Biographer), (iii) la reducción del número de lecturas de analito que no se exhiben como resultado, por ejemplo, de comprobaciones de la integridad de datos (por ejemplo, debido a diversos tipos de ruido en la señal del dispositivo monitorizador GlucoWatch Biographer), y (iv) la mejora de la exactitud global de los dispositivos monitorizadores de analito (este procedimiento se discute con mayor detalle en la presente memoria, por ejemplo, sección 2.0.0 Cinética predictiva (CP)).

Al contrario que los procedimientos descritos anteriormente, la presente invención propone extraer la concentración de analito, por ejemplo la concentración de glucosa, de la información de las constantes de tiempo de funciones exponenciales. Aunque la presente invención usa inicialmente un principio y técnicas de procesamiento similares para ajustar a una curva y modelo los datos transitorios, emplea variables predichas diferentes para extraer la información relevante.

En un aspecto de la invención, se usa la constante de reacción lenta (k_2) para calcular la cantidad o concentración de analito. En una realización a modo de ejemplo, se usa la Ec. (3A) anterior para modelizar la región transitoria de una curva de respuesta de señal (véase, por ejemplo, los 0-180 s de la curva de respuesta de señal mostrada en la Figura 15). Se presentan a continuación otras ecuaciones matemáticas a modo de ejemplo (modelos). Se aplica de forma iterativa el modelo matemático (por ejemplo la Ec. (3A)) para ajustar la región transitoria de la curva de respuesta de señal. Adicionalmente, se emplea un algoritmo de minimización de errores (por ejemplo, algoritmo de minimización de Levenberg-Marquart) para ajustar la función matemática a la curva. Típicamente, se continúan los cálculos iterativos hasta

que se localiza el error mínimo (concretamente, cuando los parámetros se ajustan fuera de sus valores minimizados, aumenta el error). Como alternativa, se concluyen los cálculos iterativos cuando no se observa un cambio significativo adicional en el error asociado. Después de completar el ajuste de curva, se han obtenido los valores estimados de c_1 , c_2 , k_1 y k_2 . Como se describe a continuación, pueden usarse K_{\min} , $K_{\text{relación}}$ y/o $K_{\text{máx/mín}}$ acoplados con un factor de calibración para proporcionar una cantidad o concentración de analito.

$$CA = K_{\min} \left(\frac{CA_{\text{calib}}}{K_{\min/\text{calib}}} \right)$$

en la que CA es la concentración o cantidad de analito, K_{\min} es la constante de tiempo más lenta (por ejemplo, basado en la Ec. 3A, K_{\min} es $1/k_2$), CA_{calib} es la concentración o cantidad de analito en el momento de la calibración y $K_{\min/\text{calib}}$ es la constante de tiempo más lenta en el momento de la calibración (concretamente, obtenido a partir del ajuste de curva y cálculo iterativo, como se describe anteriormente, en que la curva es la curva de respuesta de señal que corresponde a la medida de calibración del analito tomada en el momento de la calibración).

Los valores de carga no corregidos, que están sometidos a degradación de señal, pueden multiplicarse por el valor correspondiente ($1/c_2$) para proporcionar una corrección de la degradación de la señal. Por ejemplo, para una medida de carga dada correspondiente a una curva de respuesta de señal, se calculan los valores de “c” lenta como se describe anteriormente. Se multiplica entonces el recíproco de estos valores por el valor de carga no corregido para compensar cualquier degradación de señal. Debido a que c_2 es proporcional a la degradación de señal, pueden usarse los recíprocos de este valor como factor de ganancia (G) para cada ciclo para compensar la degradación de señal en la carga estimada, por ejemplo, con el GlucoWatch Biographer, la carga por integral a los 7 minutos o estimada por CP. Dicho factor de ganancia puede estimarse como sigue:

$$G = \frac{1}{c_2}$$

Como se ilustra en las Figuras 14 y 15 (véanse la sección de Definiciones, 1.1.2 Funcionamiento de dispositivo de dispositivos monitorizadores GlucoWatch Biographer), en un marco temporal limitado, puede usarse un algoritmo sofisticado tal como las mezclas de expertos (MOE) para compensar la degradación de señal. Sin embargo, se indica aquí un nuevo procedimiento para tratar con el problema de degradación de señal. Además de las aplicaciones descritas anteriormente, los factores exponenciales y preexponenciales (por ejemplo, c_1 , c_2 , k_1 y k_2) pueden usarse como parámetros de entrada en el algoritmo de MOE.

Puede emplearse el cribado condicional de puntos de datos para reducir las medidas

omitidas en un dispositivo monitorizador de analito. Si un cribado de datos asociado a un valor de medida indica que el valor de medida debería omitirse, entonces se examinan adicionalmente los cribados de datos seleccionados asociados a ese valor de medida. Si estos cribados de datos seleccionados adicionales entran dentro de intervalos aceptables, entonces se acepta el valor de medida en lugar de omitirse. Se criban los valores de medida (por ejemplo, cantidades o concentraciones de glucosa obtenidas usando un dispositivo de muestreo iontoforético y la detección electroquímica de una señal relacionada con la cantidad o concentración de glucosa) basándose en los valores de sudor. Si un valor de sudor (por ejemplo, lectura de conductancia cutánea) indica que un valor de medida asociado debería omitirse, entonces se examinan los cribados de integridad de datos adicionales (por ejemplo, corriente de sensor máxima y/o corriente de fondo). Si los cribados de integridad de datos adicionales entran dentro de intervalos aceptables, típicamente determinados empíricamente, entonces se acepta el valor de medida. Si uno o más de los cribados de integridad de datos adicionales caen fuera de los intervalos aceptables, entonces se omite el valor de medida. Debido que se emplean múltiples cribados de integridad de datos, este procedimiento se designa como cribado de integridad de datos combinado. Si los puntos de datos que demuestran no monotonicidad sugieren que un valor de medida asociado debería omitirse, entonces se evalúa el grado de contribución del evento no monotónico a la señal global asociada al valor de medida. Si el grado de contribución (por ejemplo, porcentaje de señal) del evento no monotónico es menor de un valor umbral predeterminado o está dentro de un intervalo predeterminado, entonces se acepta el valor de medida. Típicamente, se determina el valor umbral o intervalo predeterminado empíricamente. Si el grado de contribución (por ejemplo, porcentaje de señal) del evento no monotónico es mayor que un valor umbral predeterminado o está fuera de un intervalo predeterminado, entonces se detiene el valor de medida. Se dan a conocer también procedimientos relacionados con dichos cribados de integridad de datos combinados (típicamente en forma de un árbol de decisión (concretamente una serie de afirmaciones lógicas si/entonces)). Se dan a conocer también uno o más microprocesadores que comprenden programación para controlar la ejecución de los procedimientos, y sistemas monitorizadores de analito que comprenden dichos uno o más microprocesadores.

Se dan a conocer también procedimientos para cribar valores de medida de analito interpolados y/o extrapolados. Típicamente, se llevan a cabo los cribados antes del cálculo de un valor interpolado o extrapolado para determinar si dicho valor interpolado/extrapolado estaría asociado a un error mayor que el aceptable, es decir, los cribados pueden usarse como factores o criterios calificativos. Como alternativa, el valor interpolado/extrapolado puede

calcularse y remitirse entonces a cribados adicionales. Adicionalmente, pueden aplicarse también cribados de datos adicionales (tales como las comprobaciones de integridad de datos combinadas descritas posteriormente en la presente memoria) para determinar si es incluso necesaria la interpolación y/o extrapolación para proporcionar un valor de medida faltante relacionado con el analito.

Por ejemplo, se remiten los valores interpolados y/o extrapolados a cribados de datos para identificar el mejor candidato interpolado y/o extrapolado. Se aplican cribados adicionales a valores interpolados y/o extrapolados para evitar que aquellos con un error mayor que el aceptable contribuyan a las lecturas de analito. Los criterios de cribados adicionales a modo de ejemplo incluyen, pero sin limitación, el uso de una comprobación de consistencia del sensor (descrito a continuación en la presente memoria), ciclos de medida de cribado asociados a valores de medida interpolados/extrapolados mediante valores de deriva de fondo desde la calibración (concretamente, cambio en las medidas de fondo) y/o delta de temperatura (concretamente, cambio en la medida de temperatura a lo largo del tiempo). Si dichos valores de deriva de fondo o delta de temperatura caen fuera de un intervalo predeterminado aceptable o más allá de un valor umbral predeterminado, entonces no se usa el correspondiente ciclo de medida para la interpolación y/o extrapolación de un valor medida, concretamente, se usan estos cribados para calificar los valores de medida interpolados o extrapolados.

Pueden aplicarse cribados adicionales también para determinar si la interpolación y/o extrapolación debería llevarse a cabo para una señal faltante. Por ejemplo, en un sistema de dos sensores tales como un dispositivo monitorizador GlucoWatch Biographer, es otro cribado para una interpolación o extrapolación que la relación entre los dos sensores usados en el cálculo de interpolación/extrapolación debe calcularse en un cierto periodo de tiempo desde la integral de ciclo omitido que se está calculando. Esto puede aplicarse también a sistemas de un solo sensor, en los que se fija un límite temporal respecto al periodo de tiempo que ha transcurrido desde la última medida limpia, que se usará en los cálculos de interpolación/extrapolación. Igualmente, puede aplicarse este enfoque a sistemas de múltiples sensores que tienen más de dos sensores.

Pueden aplicarse cribados adicionales también para determinar si la interpolación y/o extrapolación es realmente necesaria. Por ejemplo, si una señal (y el correspondiente valor de medida) se ha omitido basándose en un solo cribado, una comprobación de integridad de datos combinada (como se describe en la presente memoria) puede indicar que la señal debería aceptarse en lugar de omitirse.

Se dan a conocer procedimientos de cribado de valores de medida obtenidos mediante

interpolación y/o extrapolación (o una determinación de si debería llevarse a cabo la interpolación y/o extrapolación de un valor de medida). Se dan a conocer también uno o más microprocesadores que comprenden programación para controlar la ejecución de dichos procedimientos y sistemas monitorizadores de analito que comprenden dichos uno o más microprocesadores.

5

Pueden usarse diversos procedimientos de integración solos o en combinaciones para obtener integrales máximas (por ejemplo, medidas de carga relacionadas con la cantidad o concentración de analito). Puede usarse la sustracción del valor inicial anódico para la corrección del valor inicial antes de la integración. Este procedimiento puede acoplarse con un procedimiento de integración acumulada máxima y/o un procedimiento de integración máxima de este ciclo o el previo (ambos descritos detalladamente a continuación en la presente memoria). Adicionalmente, puede usarse un árbol de decisión para la selección de la estrategia de integración apropiada. Por ejemplo, si no hay sobresustracción, entonces se usa el valor inicial anódico previo para sustracción antes de la integración. Si hay sobresustracción, entonces se usa la integración acumulada máxima. O, en otra realización, si no hay sobresustracción, se usa entonces el valor inicial anódico previo para sustracción antes de la integración. Si hay sobresustracción, se usan entonces las dos últimas medidas catódicas del ciclo de corriente para establecer el valor inicial para sustracción antes de la integración.

10

15

Se dan a conocer procedimientos de integración alternativos, procedimientos de selección del modo de integración, uno o más microprocesadores que comprenden programación para controlar la ejecución de dichos procedimientos y sistemas monitorizadores de analito que comprenden dichos uno o más microprocesadores.

20

Una técnica dada a conocer se refiere a la optimización mejorada de parámetros para uso en algoritmos de tipo MOE (concretamente, cualquier modelo que requiera la optimización de parámetros ajustables). Es un procedimiento de optimización mejorado detener tempranamente el proceso de entrenamiento de MOE, concretamente antes de que los coeficientes del modelo hayan convergido totalmente. Un procedimiento para elegir cuándo detener el entrenamiento es la validación cruzada. El uso de funciones de penalización alternativas puede conducir a un modelo más robusto. Las funciones de penalización a modo de ejemplo incluyen, pero sin limitación, ERAM (error relativo absoluto medio; usada sola o en combinación con otras funciones), error de Lorentz, índice de riesgo de GS baja/alta de Kovatchev (véase, por ejemplo, Kovatchev, B.P., y col., J. Theoretical Medicine 3:1-10 (2001)), funciones de coste (véase, por ejemplo, Bellazzi, R., y col., "IEEE Engineering in Medicine and Biology", enero/febrero de 2001, páginas 54-64). Además, para desarrollar modelos de MOE que exhiban un sesgo mínimo, la función de penalización puede extenderse para incluir la

25

30

35

diferencia absoluta entre la pendiente de Dening real determinada a partir del modelo de MOE y la pendiente de Deming deseada. Por ejemplo, la función de penalización en el proceso de entrenamiento de MOE puede ser $ERAM + W|m - m_T|$, en la que m es la pendiente de Deming predicha por el modelo de MOE, m_T es la pendiente de Deming diana (típicamente $m_T = 1$) y W es un factor compensador que depende del valor estimado del EMAR. Se usa la optimización de una distribución particular de puntos emparejados para optimizar los modelos de tipo MOE (y otros modelos con parámetros ajustables). Se construye un punto emparejado, por ejemplo, representando la cantidad o concentración de analito diana, por ejemplo el valor de concentración de glucosa medido independientemente como coordenada x , y el correspondiente valor de predicción del modelo como coordenada y y emparejada. Se divide entonces el plano x - y en varias regiones correspondientes a diversos niveles de exactitud del dispositivo monitorizador de analito y posibilidad de resultado clínico adverso. Se construye una función de riesgo matemático F que asigna un valor numérico a cada punto emparejado (pp) en una categoría particular (región). Se usan entonces funciones de riesgo individuales para proporcionar una función de riesgo total que puede minimizarse.

Se dan a conocer procedimientos de optimización mejorada de parámetros para uso en algoritmos de tipo MOE, procedimientos para proporcionar dichos parámetros a dichos algoritmos, algoritmos que comprenden programar para controlar la ejecución de dichos procedimientos y sistemas monitorizadores de analito que emplean dichos parámetros optimizados

Además de los procedimientos descritos en la presente memoria, se dan a conocer uno o más microprocesadores que comprenden programación para controlar la ejecución de cualquiera de los procedimientos descritos en la presente memoria solos o en combinación. El uno o más microprocesadores pueden comprender programar adicionalmente para controlar el funcionamiento de uno o más dispositivos asociados que están en combinación operativa (por ejemplo, detección, muestreo, suministro, etc.), la ejecución de uno o más ciclos de medida que proporcionan valores (por ejemplo valores de medida, valores de corriente, valores de carga, etc.) y/o etapas repetidas. El uno o más microprocesadores pueden comprender también programar adicionalmente, por ejemplo, para ejecutar procedimientos de $1/k_2$, procedimientos de $1/c_2$, árboles de decisión, procedimientos de cribado condicional, procedimientos de interpolación/extrapolación, criterios de cribado de datos, procedimientos de integración alternativos y/o emplear parámetros optimizados. Adicionalmente, los sistemas monitorizadores de analito comprenden, por ejemplo, uno o más microprocesadores en combinación operativa con un dispositivo detector, en los que dichos uno o más microprocesadores típicamente comprenden adicionalmente un dispositivo de muestreo, en los

que dicho uno o más microprocesadores típicamente comprenden adicionalmente programar para controlar el funcionamiento del dispositivo de muestreo.

Se explica en la presente memoria la aplicación de lo anterior a dispositivos monitorizadores de analito, por ejemplo, dispositivos monitorizadores GlucoWatch Biographer. Aunque la siguiente descripción se ejemplifica con respecto a glucosa como analito, la invención es ampliamente aplicable a análisis relacionados con otros analitos como resultará evidente para un experto en la técnica a la vista de las enseñanzas de la presente memoria descriptiva.

3.1.0 Empleo del ajuste de curva y la estimación de parámetros basados en la cinética predictiva (CP) en los procedimientos relacionados con $1/k_2$ de la presente invención

Los procedimientos y dispositivos anteriores pueden usarse, por supuesto, con una amplia variedad de sistemas de detección, analitos diana y/o técnicas de detección. La determinación las combinaciones particularmente adecuadas está dentro de las capacidades del experto en la técnica cuando está dirigido por la presente divulgación. Aunque estos procedimientos son ampliamente aplicables a la medida de cualquier analito y/o sustancia química en un sistema, la invención se ejemplifica expresamente para uso en un sistema de muestreo iontoforético que usa un biosensor electroquímico para cuantificar o cualificar glucosa o un metabolito de glucosa.

3.1.1 Etapas de procesamiento para extraer la información de concentración de glucosa a partir de las constantes de tiempo

Se ha descrito anteriormente el funcionamiento general del dispositivo monitorizador GlucoWatch Biographer como dispositivo monitorizador de analito a modo de ejemplo en la sección de Definiciones 1.0.0-1.1.2.

A. Cálculo de los valores iniciales promediados

Se determina un valor inicial medio para el procedimiento de medida de analito.

Los valores iniciales promediados pueden calcularse de una variedad de modos. Por ejemplo, pueden usarse las dos últimas lecturas de corriente de un ciclo anódico para estimar el valor inicial (por ejemplo, usando las dos últimas lecturas de corriente para obtener una lectura media que se usa para representar el valor inicial). La Figura 1 muestra una gráfica de un ciclo de medida completo típico de datos brutos de GlucoWatch Biographer data. En este ejemplo, el ciclo catódico tiene la información de glucosa sanguínea (SG) y el ciclo anódico proporciona la información de valor inicial del sensor. Pueden emplearse otros procedimientos de estimación del valor inicial (por ejemplo, véase la solicitud de patente de EE.UU. publicada

nº US20020026110 y la solicitud de patente internacional PCT nº WO 01/88534).

B. Sustracción de los valores iniciales anódicos promediados de las medidas de ciclo catódico

Después de recoger los datos, se resta el valor inicial promediado previo del ciclo anódico de los datos catódicos (Figura 2).

C. Toma de la integral del ciclo catódico con sustracción de valor inicial con respecto al tiempo

A continuación, se integran los datos a lo largo del tiempo para obtener la carga total a diferentes tiempos de medida. Se muestran los valores de carga y corriente medidos en la Figura 3.

D. Uso de los 3 primeros minutos de datos integrados (datos transitorios) y ajuste del modelo de la Ec. (3A) partiendo del segundo 15, que corresponde al primer valor de carga calculado, y cálculo de los valores de $\{c_0, c_1, c_2, k_1 \text{ y } k_2\}$ para cada ciclo catódico

Es posible modelizar matemáticamente cualquiera de las curvas de la Figura 3, por ejemplo, usando un modelo de primer orden paralelo y optimizar los parámetros de modelo mediante un algoritmo de minimización apropiado. Se presentan a continuación otros modelos matemáticos. En este estudio, se emplea el algoritmo de minimización de Levenberg-Marquart, sin embargo puede usarse también cualquier otra técnica de minimización de errores bien estudiada, por ejemplo, el procedimiento de optimización simple (véanse, por ejemplo, los procedimientos de minimización de errores descritos en "Numerical Recipes in C," 2ª edición, Cambridge Univ. Press, 1992.)

La Ec. 1 es un modelo de primer orden paralelo para expresar los valores de corriente de ciclo catódico con sustracción del valor inicial promediado previo (por ejemplo, Figura 3, cuadrados).

En la Ec. 1, "i(t)" es la corriente en el tiempo transcurrido "t", "c₀" representa el valor de corriente final debido a la diferencia en el valor inicial real y el valor inicial medido, "c₁" y "c₂" son términos preexponenciales que corresponden a la contribución de la corriente eléctrica a t=0 para la primera y segunda reacciones, respectivamente, "k₁" y "k₂" son constantes de velocidad para la primera y segunda reacciones, respectivamente, y "t" representa el tiempo transcurrido.

$$I(t) = c_0 + c_1 e^{-k_1 t} + c_2 e^{-k_2 t} \quad (\text{Ec. 1})$$

La reacción rápida se aproxima por el par "c₁, k₁". La reacción lenta se modela por el par "c₂, k₂". En esta ecuación, {c₀, c₁ y c₂} tienen unidades de corriente (nA), y {k₁ y k₂} tienen unidades de tiempo⁻¹ (1/s).

Cuando se integra el modelo de corriente con respecto al tiempo, se obtiene el modelo

de carga. La Ec. 2 es el modelo de primer orden paralelo para la curva de carga (Figura 3, rombos).

$$Q(t) = c_0 t + \frac{c_1}{k_1} (1 - e^{-k_1 t}) + \frac{c_2}{k_2} (1 - e^{-k_2 t}) \quad (\text{Ec. 2})$$

En la Ec. 2, “Q(t)” representa la carga en el tiempo transcurrido, “t”, “c₀”, “c₁”, “c₂”, “k₁” y “k₂” son como se definen anteriormente. Los parámetros {c₀, c₁, c₂, k₁ y k₂} estimados a partir de los datos de corriente o carga deberían ser iguales si no había ruido en la medida. Se determina la señal de corriente en el valor inicial, c₀, y se resta de modo que sea cero, haciendo así al término c₀t ~ 0. Adicionalmente, observaciones empíricas indicaban que era útil añadir el término adicional S₀ (un parámetro ajustado) a la ecuación para flexibilidad. Al aplicar estos cambios a la Ec. (2), se obtiene la Ec. (3A).

$$Q_t = S_0 + \frac{c_1}{k_1} (1 - e^{-k_1 t}) + \frac{c_2}{k_2} (1 - e^{-k_2 t}) \quad (\text{Ec. 3A})$$

Debido a que los valores de carga son los resultados de la integración de valores de corriente a lo largo del tiempo y son menos sensibles al ruido de medida, es preferible la curva de carga (Ec. (3A)) para estimar las características del ciclo. Sin embargo, puede realizarse el mismo análisis usando los valores de corriente modelados por la Ec. 1.

E. Obtención de la información de la concentración de glucosa para cada ciclo a partir de las constantes de tiempo {k₁ y k₂}.

A continuación, se dan tres procedimientos a modo de ejemplo para proporcionar una correlación con la cantidad o concentración de analito, por ejemplo, la concentración de glucosa en un hidrogel de GlucoWatch Biographer. El segundo y tercer procedimientos presentan información similar, así que se presentan sólo los datos para el segundo procedimiento.

(a) **K_{mín}**: calcular el recíproco de la constante de tiempo más lenta.

$$K_{mín} = \frac{1}{\text{mín}(k_1, k_2)} = \frac{1}{k_2}$$

En la Figura 4, los datos demuestran que la K_{mín} (1/k₂) sigue el patrón de GS de referencia y es capaz de capturar los tres máximos de GS. La K_{mín} no estaba sometida a degradación de señal.

(b) **K_{relación}**: calcular la suma de relaciones de constantes de tiempo.

$$K_{relación} = \frac{k_1}{k_2} + \frac{k_2}{k_1} \approx \frac{k_1}{k_2} \quad (k_1 > k_2)$$

Los datos presentados en la Figura 5 muestran características similares a la Figura 3. La K_{relación} es también capaz de capturar los tres máximos y es un procedimiento alternativo a la K_{mín}.

c) $K_{\text{máx/mín}}$: calcular la relación de constantes de tiempo del mecanismo más rápido al más lento.

$$K_{\text{máx/mín}} = \frac{\text{máx}(k_1, k_2)}{\text{mín}(k_1, k_2)} = \frac{k_1}{k_2}$$

La $K_{\text{máx/mín}}$ puede correlacionarse con la cantidad o concentración de analito, por ejemplo, concentración de glucosa, como se muestra anteriormente para la $K_{\text{relación}}$.

Como alternativa, puede ponderarse diferencialmente una serie de valores de $1/k_2$, usando un factor de ponderación, en el que la suma de factores de ponderación es igual a 1 (concretamente 100%), por ejemplo del modo siguiente:

$$\sum_{i=0}^n w_i \left(\frac{1}{k_2} \right)_i = w_1 \left(\frac{1}{k_2} \right)_1 + w_2 \left(\frac{1}{k_2} \right)_2 + w_3 \left(\frac{1}{k_2} \right)_3 + \dots$$

en la que la suma de $w_1 + w_2 + w_3 + w_n = 1,0$.

3.1.2 Obtención de la información de degradación de señal a partir de los coeficientes

Se ha observado empíricamente que la señal obtenida a partir de sistemas monitorizadores de analito en contacto con fluidos biológicos puede degradarse a lo largo del tiempo. Esto se observa en sensores implantados (por ejemplo, sensores de glucosa), así como con otros sistemas monitorizadores de analito (por ejemplo, dispositivos monitorizadores GlucoWatch Biographer). La degradación de señal puede dar como resultado una señal relativamente menor a tiempos transcurridos largos. El coeficiente c_2 está relacionado con esta degradación de señal. Los experimentos efectuados en apoyo de la presente invención indican que está también sometida a degradación de señal y demuestran una relación con el patrón de degradación de señal. Aún sin desear ligarse a teoría o hipótesis particular alguna, se presenta la siguiente explicación para fomentar la comprensión adicional de la presente invención. Si $1/k_2$ está correlacionado con la cantidad o concentración de analito (por ejemplo, glucosa) y no está sometido a degradación de señal (como se ilustra por los datos presentados en la presente memoria) y $Q(t)$ está sometido a degradación de señal, entonces c_2 es proporcional a la degradación de señal (referencia a la Ec. 2) suponiendo que domina el término "2". En consecuencia, puede usarse $1/c^2$ para compensar la degradación de señal.

Debido a que c_2 es proporcional a la degradación de señal, pueden usarse los recíprocos de ese valor como factor de ganancia (G) para cada ciclo para compensar la degradación de señal en la carga estimada, por ejemplo la integral de 7 minutos o carga estimada por CP. Puede emplearse el valor de c_2 para una curva de respuesta de señal particular. Como alternativa, pueden emplearse valores de c_2 promediados (normalizados) y/o suavizados para una serie de curvas de respuesta. Los procedimientos de obtención de

valores normalizados y/o suavizados, basados en una serie de valores, son conocidos en la técnica y pueden aplicarse a la presente invención a la vista de las enseñanzas de la presente memoria. Por ejemplo, puede usarse un sencillo promedio de los valores de $1/c_2$ de t , $t-1$, $t-2$, a $t-n$, en que n puede ser hasta un número alto. Como alternativa, puede ponderarse diferencialmente una serie de valores de $1/c_2$, usando un factor de ponderación, en el que la suma de los factores de ponderación es igual a 1 (concretamente 100%), por ejemplo como sigue:

$$\sum_{i=0}^n w_i \left(\frac{1}{c_2} \right)_t = w_1 \left(\frac{1}{c_2} \right)_1 + w_2 \left(\frac{1}{c_2} \right)_2 + w_3 \left(\frac{1}{c_2} \right)_3 + \dots$$

en la que la suma de $w_1 + w_2 + w_3 + w_n = 1,0$.

Es un factor de ganancia a modo de ejemplo el siguiente:

$$G = \frac{1}{c_2}$$

Los datos presentados en la Figura 6 son para $(1/c_2)$ frente al tiempo transcurrido. En esta figura, los rombos son $(1/c_2)$ normalizado y suavizado usando el primer punto de $(1/c_2)$ suavizado. El $(1/c_2)$ suavizado se calcula usando una media móvil de 5 puntos. Puesto que los primeros cuatro puntos del $(1/c_2)$ promediado se perdieron suavizando los datos, estos puntos se reemplazan por "1" en la versión normalizada. Esta sustitución no afecta a los resultados porque no había degradación de señal observada en las primeras dos horas de recogida de datos.

En la Figura 6, se compara el $(1/c_2)$ normalizado con diferentes relaciones de calibración (RelCal). La RelCal es cada medida de glucosa sanguínea (GS) de referencia dividida entre la carga integral de 7 minutos calculada para ese punto temporal. La RelCal es el inverso de la sensibilidad del GlucoWatch Biographer. Por tanto, una RelCal creciente incluye degradación de señal. Si el c_2 normalizado tiene correlación con la degradación de señal, el $1/c_2$ debería seguir las relaciones de calibración en el tiempo. Se observa que el $(1/c_2)$ normalizado sigue las relaciones de calibración en el tiempo con un desfase temporal. Este desfase puede ser el resultado del suavizado aplicado a los valores de $(1/c_2)$ brutos (la media móvil de 5 puntos puede conducir a un desfase de 100 minutos).

En la Figura 7, se usaron los valores de $(1/c_2)$ suavizados normalizados para compensar la degradación de señal en estimaciones de carga por CP originales en un conjunto a modo de ejemplo de datos de GlucoWatch Biographer. Se multiplicaron los valores de carga no corregidos (cuadrados), que estaban sometidos a degradación de señal, por un correspondiente valor de $(1/c_2)$ y se calcularon las estimaciones de carga por CP corregidas (triángulos), que tienen menos degradación de señal. La glucosa sanguínea se muestra como

rombos negros. Esta corrección no cambiaba el rendimiento de las estimaciones de carga por CP en las primeras 8 horas, sin embargo, esa corrección proporcionaba un rendimiento más eficaz en el segundo y tercer periodos de 8 horas de monitorización, y ayudaba a capturar los máximos tardíos.

5 Estos datos demuestran que c_2 es proporcional a la degradación de señal y que los recíprocos del valor pueden usarse como factor de ganancia (G) para cada ciclo para compensar la degradación de señal, por ejemplo, la señal de corriente o carga a tiempo t puede multiplicarse por el factor de ganancia para obtener una señal de corriente o carga más precisa en la que la degradación de señal se ha compensado.

10

3.1.3 Rendimiento

Se evaluó el rendimiento de los procedimientos relacionados con $1/k_2$ de la presente invención para un analito de glucosa usando conjuntos de datos obtenidos a partir de GlucoWatch Biographer. Se describe en la presente memoria el funcionamiento de los dispositivos monitorizadores GlucoWatch Biographer (véase, por ejemplo, la sección de Definiciones 1.0.0-1.1.2).

15 Se evaluó en los datos obtenidos a partir de GlucoWatch Biographer el descenso de señal a lo largo del tiempo. Se procesaron los datos de dos modos, el procedimiento de aplicación de CP S_∞ y el procedimiento de integración de 7 minutos. Ambos procedimientos mostraron que las estimaciones de señal de carga exhibían un descenso de señal similar (Ejemplo 1). Los resultados sugieren que la aplicación directa del procedimiento de CP S_∞ puede no compensar completamente la degradación de la señal.

20 El efecto de $1/k_2$ (concretamente un aspecto de la presente invención) aparece cuando los datos de los primeros 3 minutos de señales de carga (nC) calculados a partir de las señales de corriente con sustracción de fondo previa se ajustan al modelo biexponencial de CP dado, por ejemplo, por la Ec. (3A). Entonces, típicamente el inverso de k_2 , $1/k_2$, en el que k_2 es la menor de las velocidades de degradación aparente obtenidas a partir del ajuste, sigue la GS de referencia muy bien. En otras palabras, $1/k_2$ es proporcional a la concentración de glucosa en el hidrogel. Aún sin limitarse a teoría o hipótesis particular alguna, una hipótesis que puede ayudar a facilitar la comprensión de la presente invención es que la mayor concentración de glucosa conduce a un retardo del proceso químico más lento en el hidrogel, y esto se refleja en la correspondiente constante de tiempo calculada por el ajuste no lineal. Además, la señal de $1/k_2$ en función del tiempo transcurrido exhibía muy poca degradación de señal. Se presentan en el Ejemplo 2 datos a modo de ejemplo que muestran el efecto de $1/k_2$.

35 Para demostrar las ventajas de los procedimientos de la presente invención

(concretamente, el procedimiento de $1/k_2$ para la estimación de la cantidad o concentración de analito, y el uso de un factor de ganancia para corregir la degradación de señal), se efectuaron los siguientes experimentos. Se efectuaron análisis tanto de $K_{\text{mín}}$ (respecto a la Ec. (3A), esto corresponde a $1/k_2$) como de $K_{\text{relación}}$ (respecto a la Ec. (3A), esto corresponde a $\{k_1/k_2 + k_2/k_1\}$) en un conjunto de datos obtenidos a partir de 119 GlucoWatch Biographer. Se ha descrito el cálculo de los valores de $\{c_0, c_1, c_2, k_1 \text{ y } k_2\}$ para cada ciclo catódico anteriormente y en el Ejemplo 3. Se calcularon los análisis de $K_{\text{mín}}$ y $K_{\text{relación}}$ y se emparejaron con los valores de GS de referencia.

La pendiente de la curva de regresión lineal de $K_{\text{mín}}$ o $K_{\text{relación}}$ frente a la glucosa sanguínea indica la estabilidad de la señal a lo largo del tiempo. Una señal degradada mostrará una reducción de la pendiente a lo largo del tiempo. El tiempo de medida del GlucoWatch Biographer en este experimento era de aproximadamente 26 horas. Este tiempo se dividió en tres intervalos de aproximadamente 8 horas cada uno.

En la Tabla 5 (Ejemplo 3), se presentan valores de correlación promediados para cada procedimiento ($K_{\text{mín}}$ y $K_{\text{relación}}$) a diferentes intervalos temporales. Aunque los valores de correlación para la nueva aplicación eran ligeramente menores, la baja correlación de $K_{\text{mín}}$ en los segmentos menores podría ser debida a variaciones en la estimación de k_2 y puede corregirse optimizando los parámetros de predicción. Sin embargo, incluso estas ligeras variaciones en la estimación de k_2 no afectaban al rendimiento global de esta aplicación. Los datos presentados en la Tabla 5 indican que $K_{\text{mín}}$ y $K_{\text{relación}}$ mostraban una buena correlación promediada en el proceso de 25 horas (TODOS, en la Tabla 3).

En la Tabla 6 (Ejemplo 3), se presentan pendientes promediadas para cada procedimiento a diferentes intervalos temporales. Las $K_{\text{mín}}$ y $K_{\text{relación}}$ mostraban una pendiente consistente para todos los intervalos indicando no degradación de señal. Adicionalmente, la $K_{\text{mín}}$ global tenía una pendiente promediada mayor, lo que significa una mayor sensibilidad.

Para investigar si $K_{\text{mín}}$ y $K_{\text{relación}}$ están sometidas a degradación de señal, se calcularon las relaciones de pendiente de degradación de señal entre intervalos para cuantificar la degradación de señal de un intervalo a otro.

En la Tabla 7 (Ejemplo 3), se presentan relaciones de pendiente promediadas para cada procedimiento a diferentes intervalos temporales. Tanto $K_{\text{mín}}$ como $K_{\text{relación}}$ mantienen el nivel de señal casi estacionario durante todo el proceso, indicando que estos parámetros proporcionaban estimaciones de concentración o cantidad de analito que eran independientes en gran medida de los efectos de la degradación de señal.

La $K_{\text{mín}}$ ($1/k_2$) es proporcional a la concentración o cantidad de analito (por ejemplo, la concentración de glucosa en el hidrogel del GlucoWatch Biographer). La alta correlación de

K_{\min} ($1/k_2$) con la GS de referencia con menos degradación de señal la hace un candidato valioso como entrada en un algoritmo alternativo que puede aumentar la duración de uso de dispositivos monitorizadores GlucoWatch Biographer de una próxima generación que tengan un tiempo de calentamiento más corto. En consecuencia, los valores de K_{\min} y $K_{\text{relación}}$ mismos pueden usarse como estimaciones de la cantidad o concentración de analito o estos valores pueden usarse como parámetros de entrada en algoritmos más complicados (tales como MOE) para proporcionar cantidades o concentraciones de analito.

Adicionalmente, los datos discutidos en el Ejemplo 4 ilustraban que el procedimiento de $1/k_2$ proporciona una mejora respecto al procedimiento de CP S_{∞} y al procedimiento de integración de 7 minutos estándares. El procedimiento de $1/k_2$ daba una mayor sensibilidad, menor degradación de señal y mayor correlación global.

Al analizar los datos obtenidos a partir de experimentos efectuados en apoyo de la presente invención (por ejemplo, el efecto de $1/k_2$), se hizo una observación relacionada con los parámetros de CP S_2 y k_2 (Ec. (3a) y Ec. (3b)). Multiplicar los coeficientes S_2 y k_2 (en que ambas cantidades se obtuvieron ajustando la Ec. (3A) de CP a los primeros 3 minutos de datos de la señal de carga) conducía a una estimación del coeficiente c_2 en la Ec. (2), $c_2 = S_2 k_2$. El coeficiente S_1 (o equivalentemente c_1/k_1) era aproximadamente un orden de magnitud menor que S_2 , de modo que el último proporcionaba una buena aproximación de la señal de carga S_{∞} de CP total (Ec. (4)). Debido a que, a causa del efecto de $1/k_2$ (como se muestra en la sección precedente), el $1/k_2$ incluye toda la información relevante sobre GS, y debido a que la señal de CP S_{∞} exhibe una degradación de señal significativa, entonces la ecuación

$$S_{\infty} \approx \frac{c_2}{k_2} \quad (\text{Ec. 5})$$

indica que toda la información relevante sobre la degradación de señal está incluida en la dependencia del tiempo de c_2 . Además, c_2 debería ser independiente de la GS. En este caso, la cantidad

$$G = \frac{1}{c_2} \quad (\text{Ec. 6})$$

puede considerarse como un factor de ganancia. Es útil para la compensación de la degradación de señal en estimaciones de señal de carga obtenidas no sólo en el marco del procedimiento de CP S_{∞} , sino también en el procedimiento de integración de 7 minutos. El Ejemplo 5 muestra datos relativos a la compensación de la degradación de señal usando el factor de ganancia. En el Ejemplo 5, se calculó la señal de carga usando el procedimiento de punto fijo de 7 minutos (representado en la Figura 16 panel (a)). Se corrigió en la señal de carga la degradación de señal multiplicándola por el factor de ganancia G normalizado y

suavizado. Se representó la señal resultante en la Figura 17 panel (b) junto con los datos de GS de referencia. Los datos demuestran que el procedimiento descrito de compensación de la degradación de señal (corregir la señal de carga de 7 minutos usando el factor de ganancia) funciona muy bien.

5 La aplicación directa del efecto de $1/k_2$ como procedimiento para seguir la concentración o cantidad de analito (por ejemplo, los niveles de glucosa en un sujeto que se está monitorizando) proporciona buenos resultados. Además, el efecto de $1/k_2$ puede usarse como base para desarrollar diversos nuevos procedimientos para compensar la degradación de señal del sensor. Los procedimientos basados en $1/k_2$ descritos en la presente memoria
10 daban mayor sensibilidad, menor degradación de señal y mayor correlación global con la concentración o cantidad de analito (por ejemplo, GS de referencia).

 Como puede observarse a partir de los datos descritos en la sección precedente, se observa un seguimiento estrecho de la glucosa sanguínea por GlucoWatch Biographer. Sin embargo, aunque el rendimiento del GlucoWatch Biographer es bastante adecuado para la
15 monitorización general de los niveles de glucosa sanguínea, pueden ser deseables mejoras para hacer a los dispositivos GlucoWatch Biographer aún más cómodos para el usuario, más eficaces, más exactos y mejores en la detección y predicción de eventos hipoglucémicos.

20 **3.1.4 Mejoras de los procedimientos relacionados con $1/k_2$ de la presente invención respecto a los dispositivos monitorizadores GlucoWatch Biographer**

 Los experimentos efectuados en apoyo de la presente invención demostraron que el efecto de $1/k_2$ descubierto puede usarse para desarrollar nuevos procedimientos de procesamiento de señal y nuevos algoritmos superiores, así como dispositivos que emplean dichos procedimientos y/o algoritmos; adicionalmente la presente invención comprende uno o
25 más microprocesadores programados para ejecutar dichos procedimientos y/o algoritmos. Además, dichos uno o más procesadores pueden programarse también para controlar los ciclos de medida, dispositivos de muestreo y dispositivos detectores. Los procedimientos de la presente invención proporcionan mejoras significativas en el rendimiento y fiabilidad del dispositivo monitorizador de analito (por ejemplo, dispositivos monitorizadores GlucoWatch
30 Biographer).

 Las ventajas de la presente invención incluyen, pero sin limitación, las siguientes ventajas. Como se demuestra en la presente memoria, pueden usarse algoritmos basados en el efecto de $1/k_2$ para compensar la degradación de señal en dispositivos monitorizadores de analito. Esto puede permitir a su vez la prolongación del tiempo de monitorización utilizable del
35 dispositivo monitorizador de analito. Debido a que el procesamiento de señal basado en $1/k_2$

requiere datos de señal de corriente sólo durante los 3 primeros minutos del periodo de biodetección de 7 minutos, la aplicación de este procedimiento conduce a una reducción del tiempo de medida de glucosa (concretamente, la reducción del tiempo de desfase entre la extracción de glucosa y la lectura del dispositivo monitorizador GlucoWatch Biographer).

5 También, muchas de las omisiones que aparecen como parte de la comprobación de integridad de datos son debidas a la sensibilidad de los GlucoWatch Biographer a diversos tipos de ruido en las señales de corriente o carga y debidas a la baja relación de señal a ruido cuando la señal de glucosa es baja (concretamente, en el intervalo hipoglucémico). El desarrollo de algoritmos más robustos basados en el efecto de $1/k_2$ y en procedimientos de CP S_{∞} compensadores de errores conducirá a la reducción del número de omisiones y a una mejora de la relación de señal a ruido. Esto da como resultado una mejora global de la exactitud del dispositivo monitorizador GlucoWatch Biographer, particularmente en el intervalo hipoglucémico.

15 Debido a que las señales de tipo $1/k_2$ pueden comprender cierto ruido comparadas con la señal de integración de 7 minutos o de carga de CP S_{∞} , son beneficiosos procedimientos de suavizado de señal que conservan simultáneamente toda la información relevante sobre la glucosa sanguínea.

20 Se da a conocer también un sistema de comprobación de integración de datos autoconsistente (concretamente cribados) que se ajusta al procedimiento de procesamiento de señal basada en $1/k_2$. Por ejemplo, puede añadirse un cribado para comprobar la convergencia del ajuste no lineal del algoritmo de minimización de errores (por ejemplo, empleando el algoritmo de Levenberg-Marquardt). Pueden usarse datos empíricos para optimizar los parámetros de cribado.

25 Se rediseña el algoritmo de procesamiento de señal de MOE (usado en el GlucoWatch Biographer para convertir señales brutas en una medida de glucosa) para ajustarse al procedimiento de $1/k_2$ y volverse a entrenar usando datos nuevos. Como se describe en las patentes de EE.UU. nº 6.180.416 y 6.326.160, la MOE usa parámetros de entrada para estimar la cantidad o concentración de analito, por ejemplo, parámetros tales como tiempo transcurrido, señales de nC, RelCal y glucosa sanguínea en el momento de calibración para
30 estimar la cantidad o concentración de glucosa. Como alternativa (o además de los parámetros descritos anteriormente), pueden añadirse $1/k_2$ y/o c_2 (o $1/c_2$) como parámetros a MOE para obtener una mejor estimación de la cantidad o concentración de glucosa. Es probable que la modificación del algoritmo de MOE incluya el cambio de parámetros de entrada, añadiendo más expertos y ensayando un gran número de nuevos modelos.

35 En consecuencia, los algoritmos basados en el efecto de $1/k_2$ pueden usarse para

desarrollar nuevos procedimientos y algoritmos de procesamiento de señal para monitorizar la cantidad o concentración de analito en un sujeto. Como se muestra anteriormente, pueden usarse algoritmos basados en el efecto de $1/k_2$ para compensar el descenso de señal. Esto conduce a su vez a una prolongación del tiempo de monitorización eficaz de dispositivos monitorizadores de analito, por ejemplo, dispositivos monitorizadores GlucoWatch Biographer. En el caso de dispositivos monitorizadores GlucoWatch Biographer, el tiempo de monitorización puede prolongarse hasta 24 horas y más. Adicionalmente, en el caso de dispositivos monitorizadores GlucoWatch Biographer, debido a que el procesamiento de señal basado en $1/k_2$ puede usar datos de señal de corriente para los primeros 3 minutos de un periodo de biodetección de 7 minutos, la aplicación de los procedimientos de $1/k_2$ conduce a una reducción del tiempo de medida de analito (es decir, una reducción del tiempo de desfase entre la extracción de glucosa y un valor de medida presentado por dispositivos monitorizadores GlucoWatch Biographer). Finalmente, muchas de las omisiones que aparecen como resultado de comprobaciones de integridad de datos son debidas a la sensibilidad del GlucoWatch Biographer a diversos tipos de ruido en las señales de corriente o carga (por ejemplo, debido a una baja relación de señal a ruido cuando la señal de glucosa es baja). El desarrollo de algoritmos más robustos basados en el efecto de $1/k_2$ y en procedimientos de CP compensadores de errores convencionales conducirá a la reducción del número de omisiones y a una mejora de la relación de señal a ruido. Como consecuencia, puede mejorar el rendimiento global del dispositivo monitorizador GlucoWatch Biographer, por ejemplo, en el intervalo hipoglucémico.

3.1.5 Otras aplicaciones y modelos

Puede realizarse el mismo análisis con diferentes combinaciones de segmentos de datos y modelos. Se enumeran a continuación 6 posibles modelos:

$$i(t) = c_0 + c_1 e^{-k_1 t} + c_2 e^{-k_2 t} \quad (\text{Modelo 1})$$

$$i(t) = c_0 + c_2 e^{-k_2 t} \quad (\text{Modelo 2})$$

$$Q(t) = S + \frac{c_1}{k_1} (1 - e^{-k_1 t}) + \frac{c_2}{k_2} (1 - e^{-k_2 t}) \quad (\text{Modelo 3})$$

$$Q(t) = S + c_0 t + \frac{c_1}{k_1} (1 - e^{-k_1 t}) + \frac{c_2}{k_2} (1 - e^{-k_2 t}) \quad (\text{Modelo 4})$$

$$Q(t) = S + \frac{c_2}{k_2} (1 - e^{-k_2 t}) \quad (\text{Modelo 5})$$

$$Q(t) = S + c_0 t + \frac{c_2}{k_2} (1 - e^{-k_2 t}) \quad (\text{Modelo 6})$$

El modelo 1 corresponde a la Ec. (1). El modelo 3 corresponde a las Ec. (3A) y Ec. (3B). En la Tabla 1, se indican la sustracción del valor inicial y los intervalos de datos para usar en los cálculos de minimización de errores para cada uno de los 6 modelos.

Tabla 1. Opciones de aplicación

Tiempo de partida	Tiempo final	Sustracción de valor inicial	De corriente	De carga	Observaciones
Ts1	Tf1	Sí	Modelo 1	Modelo 3	Proceso rápido y lento
Ts1	Tf1	No	Modelo 1	Modelo 4	Proceso rápido y lento
Ts2	Tf2	Sí	Modelo 2	Modelo 5	Sólo proceso lento
Ts2	Tf2	No	Modelo 2	Moldeo 6	Sólo proceso lento

5 El tiempo de inicio (Ts1, Ts2) y tiempo final (Tf1 y Tf2) se dan con referencia a las curvas de datos a modo de ejemplo mostradas en la Figura 18. En la Figura 18, la carga real (nC) se presenta como una curva diseñada con rombos y la corriente medida (nA) se presenta como una curva diseñada con cuadrados. El tiempo de medida en segundos se proporciona a lo largo del eje horizontal. Por ejemplo, pueden emplearse el modelo 1 (para corriente) o el modelo 3 (para carga) usando Ts1 y Tf1 como tiempos de partida y final que definen la curva a la que se ajusta el modelo. Se emplea sustracción del valor inicial. Se obtienen los términos exponenciales y preexponenciales para ambos procesos (concretamente, k_1 , k_2 , c_1 y c_2) ajustando el modelo a la curva y empleando un algoritmo de minimización de errores.

15 **3.1.6 Ventajas de los procedimientos relacionados con $1/k_2$ de la presente invención**

Los procedimientos de $1/k_2$ de la presente invención proporcionan una mayor sensibilidad de analito y menor degradación de señal. Adicionalmente, el factor de ganancia de la presente invención proporciona un modo de corregir en la señal de analito la degradación de señal. Los procedimientos de $1/k_2$ proponen extraer la información de la concentración de analito de las constantes de tiempo (k_1 y/o k_2), mientras que la aplicación de CP S_∞ anterior suponía que las constantes de tiempo $\{k_1$ y $k_2\}$ eran independientes de la concentración de analito y empleaba sólo $\{S_0, S_1$ y $S_2\}$ para estimar una carga a tiempo infinito (S_∞). Adicionalmente, los experimentos efectuados en apoyo de la presente invención demuestran que los coeficientes predichos en la Ec. 2 (c_1 , y en particular c_2) se reducían a lo largo del tiempo de un modo correlacionado con la degradación de señal.

Se da a conocer un procedimiento para proporcionar una cantidad o concentración de analito en un sujeto, por ejemplo, glucosa. En el procedimiento, se obtiene una señal de carga

medida a lo largo del tiempo que comprende una curva de respuesta de señal de carga medida relacionada específicamente con la cantidad o concentración de analito extraída del sujeto. La curva de respuesta de señal de carga medida comprende una región cinética. El procedimiento usa (i) un modelo matemático, por ejemplo el modelo presentado en la Ec. (3A)

$$Q_t = S_0 + \frac{c_1}{k_1}(1 - e^{-k_1 t}) + \frac{c_2}{k_2}(1 - e^{-k_2 t}) \quad (Ec. 3A)$$

5 en la que "Q" representa la carga, "t" representa el tiempo transcurrido, "S₀" es un parámetro ajustado, "c₁" y "c₂" son los términos preexponenciales que corresponden a la contribución de la corriente eléctrica a t= 0 para la primera y segunda reacciones, respectivamente, "k₁" y "k₂" son las constantes de velocidad para la primera y segunda reacciones, respectivamente. Se describen otros modelos en la presente memoria. El procedimiento usa también un procedimiento de minimización de errores para estimar de forma iterativa los valores de los parámetros c₁, c₂, k₁ y k₂ usando el modelo y procedimiento de minimización de errores para ajustar una curva de respuesta predicha a la región cinética de la curva de respuesta de señal de carga medida. El procedimiento de minimización de errores proporciona un error calculado basado en las diferencias entre regiones cinéticas de las curvas de respuesta de señal de carga predicha y medida. También se efectúa la estimación de forma iterativa hasta que el error calculado entre las curvas de respuesta de señal de carga predicha y medida se minimiza o hasta que no se observa ningún cambio estadísticamente significativo en el error calculado, en cuyo momento se detiene la estimación iterativa de los parámetros. La estimación iterativa y la minimización de errores dan como resultado valores estimados de los parámetros. El procedimiento correlaciona entonces 1/k₂ con la cantidad o concentración de glucosa, proporcionando una medida de la cantidad o concentración de analito en el sujeto. Pueden emplearse de forma similar K_{min}, K_{relación} o K_{máx/mín}.

20 En una realización, se correlaciona 1/k₂ con la cantidad o concentración de glucosa, proporcionando una medida de la cantidad o concentración de glucosa mediante un procedimiento que comprende aplicar un valor de calibración, por ejemplo, usando la siguiente ecuación:

$$[Glu]_t = \frac{[Glu]_{cal}}{(1/k_2)_{cal}} (1/k_2)_t$$

30 en la que Glu_t es la concentración de glucosa a tiempo t, Glu_{cal} es la concentración de glucosa en el momento de calibración, que corresponde a un 1/k₂ estimado en el momento de calibración, y (1/k₂)_t es el 1/k₂ estimado a tiempo t.

En una realización, se obtuvo la curva de respuesta de señal de carga medida mediante la integración de una curva de respuesta de señal de corriente medida. Antes de efectuar la integración, puede usarse un valor de fondo para efectuar una corrección por sustracción de

fondo de la curva de respuesta de señal de corriente medida.

La etapa de obtención del procedimiento puede efectuarse dos o más veces para obtener una serie de medidas. Cuando se está usando una serie de medidas, después de la estimación de cada curva de respuesta predicha para cada curva de respuesta de señal de carga medida en la serie de medidas, puede determinarse una cantidad o concentración de glucosa basándose en cada parámetro $1/k_2$ estimado.

La etapa de obtención comprende extraer del sujeto una muestra que comprende el analito en un recipiente colector para obtener la concentración del analito en el recipiente. Se emplean típicamente más de un recipiente colector. El recipiente colector puede estar en contacto con piel o superficie mucosa del sujeto. El analito puede extraerse a través de la piel o superficie mucosa usando, por ejemplo, una corriente iontoforética aplicada a la piel o superficie mucosa. Otro procedimiento a modo de ejemplo de extracción emplea la sonoforesis o un dispositivo láser. El recipiente colector puede comprender una enzima (por ejemplo, glucosa oxidasa) que reacciona con el analito extraído produciendo una señal detectable electroquímicamente. Por ejemplo, cuando se usa glucosa oxidasa, la señal electroquímicamente detectable es peróxido, y la señal se detecta en una superficie reactiva de un electrodo biosensor. En esta realización, la región cinética de la curva de respuesta de señal de carga medida puede corresponder a un periodo de tiempo de medida de 0 a aproximadamente 180 s. Se dan a conocer también uno o más microprocesadores que comprenden programación para ejecutar los procedimientos de $1/k_2$ anteriormente descritos. Adicionalmente, se dan a conocer sistemas monitorizadores de analito que comprenden dichos uno o más microprocesadores, en los que el uno o más microprocesadores están en combinación operativa con un dispositivo detector. Los sistemas monitorizadores de analito pueden comprender también un dispositivo de muestreo, también en combinación operativa. Se describen en la presente memoria algunos sistemas monitorizadores de analito a modo de ejemplo incluyendo, pero sin limitación, dispositivos monitorizadores GlucoWatch Biographer.

Se da a conocer también un procedimiento de corrección de la degradación de señal de un sensor electroquímico usado para la detección de una cantidad o concentración de analito en un sujeto. El procedimiento incluye obtener una señal de carga medida a lo largo del tiempo usando el sensor electroquímico. La señal de carga medida comprende una curva de respuesta de señal de carga medida relacionada específicamente con la cantidad o concentración de analito extraído del sujeto. La curva de señal de carga medida comprende una región cinética. El procedimiento usa (i) un modelo matemático, por ejemplo, como se presenta en la Ec. (3A)

$$Q_t = S_0 + \frac{c_1}{k_1}(1 - e^{-k_1 t}) + \frac{c_2}{k_2}(1 - e^{-k_2 t}) \quad (Ec. 3A)$$

en la que “Q” representa la carga, “t” representa el tiempo transcurrido, “S₀” es un parámetro ajustado, “c₁” y “c₂” son los términos preexponenciales que corresponden a la contribución de la corriente eléctrica a t= 0 para la primera y segunda reacciones, respectivamente, “k₁” y “k₂” son las constantes de velocidad para la primera y segunda reacciones, respectivamente (se describen otros modelos matemáticos en la presente memoria) y (ii) un procedimiento de minimización de errores para estimar de forma iterativa los valores de los parámetros c₁, c₂, k₁ y k₂ usando el modelo y procedimiento de minimización de errores para ajustar una curva de respuesta predicha a la región cinética de la curva de respuesta de señal de carga medida. El procedimiento de minimización de errores proporciona un error calculado basado en las diferencias entre regiones cinéticas de las curvas de respuesta de señal de carga predicha y medida. Se efectúa la estimación de forma iterativa hasta que el error calculado entre las curvas de respuesta de señal de carga predicha y medida se minimiza o hasta que no se observa ningún cambio estadísticamente significativo en el error calculado, en cuyo momento se detiene la estimación iterativa de los parámetros. La estimación iterativa y la minimización de errores dan como resultado valores estimados de los parámetros. Se consigue la corrección de la degradación de señal del sensor electroquímico multiplicando la señal de carga medida por un factor de ganancia estimado basándose en 1/c₂. El procedimiento puede emplear también términos 1/c_n, en los que 1/c_n es el factor preexponencial asociado a la reacción de K_{mín}.

Por tanto, la curva de respuesta de señal de carga medida puede obtenerse mediante la integración de una curva de respuesta de señal de corriente medida. Antes de efectuar la integración, puede usarse un valor de fondo para efectuar una corrección por sustracción del fondo de la curva de respuesta de señal de corriente medida. La etapa de obtención del procedimiento puede efectuarse dos o más veces para obtener una serie de medidas. Cuando se usa una serie de medidas, después de la estimación de cada curva de respuesta predicha para cada curva de respuesta de señal de carga medida en la serie de medidas, puede determinarse un factor de ganancia basándose en cada parámetro 1/c₂ estimado y cada factor de ganancia multiplicado por la señal de carga medida correspondiente a la curva de respuesta predicha a partir de la cual se estimó el factor de ganancia. Dicha serie de medidas puede comprender, por ejemplo, curvas de respuesta de señal de carga medida a tiempo t, t-1, t-2, etc. Pueden normalizarse y/o suavizarse dos o más factores de ganancia de la serie de medidas para obtener un factor de ganancia normalizado y/o suavizado que se usa para corregir la degradación de señal del sensor electroquímico multiplicando la señal de carga medida a tiempo t por el factor de ganancia normalizado y/o suavizado. Por ejemplo, la serie puede comprender al menos 5 curvas de respuesta de señal de carga medida, y el factor de

ganancia normalizado y/o suavizado puede calcularse basándose en $(1/c_2)_t$, $(1/c_2)_{t-1}$, $(1/c_2)_{t-2}$, $(1/c_2)_{t-3}$ y $(1/c_2)_{t-4}$.

En una realización, la etapa de obtención comprende extraer una muestra que comprende el analito, por ejemplo glucosa, del sujeto en uno o más recipientes colectores para obtener la concentración del analito en uno o más recipientes. Los recipientes colectores pueden estar en contacto con la piel o superficie mucosa del sujeto y el analito puede extraerse a través de la piel o superficie mucosa usando, por ejemplo, corriente iontoforética aplicada a la piel o superficie mucosa, sonoforesis o un dispositivo láser. Uno o más recipientes colectores pueden comprender una enzima, por ejemplo glucosa oxidasa, que reacciona con el analito extraído produciendo una señal electroquímicamente detectable. Por ejemplo, cuando se usa glucosa oxidasa, la señal electroquímicamente detectable es peróxido, y la señal puede detectarse en una superficie reactiva del sensor electroquímico. En esta realización, la región cinética de la curva de respuesta de señal de carga medida puede corresponder a un periodo de tiempo de medida de 0 a aproximadamente 180 s. Se dan a conocer también uno o más microprocesadores que comprenden programar para ejecutar los procedimientos anteriormente descritos.

Adicionalmente, se dan a conocer también sistemas monitorizadores de analito que comprenden dichos uno o más microprocesadores, en los que el uno o más microprocesadores están en combinación operativa con un dispositivo detector. Los sistemas monitorizadores de analito pueden comprender también un dispositivo de muestreo, también en combinación operativa. Se describen en la presente memoria algunos sistemas monitorizadores de analito a modo de ejemplo incluyendo, pero sin limitación, dispositivos monitorizadores GlucoWatch Biographer.

En consecuencia, los procedimientos anteriores definen modos novedosos para determinar la cantidad o concentración de analito, así como modos para compensar la degradación de señal, cuando se usa un dispositivo monitorizador de analito que emplea los procedimientos basados en CP descritos en la presente memoria.

3.2.0 Cribado condicional

Se dan a conocer procedimientos para reducir el número de omisiones en un dispositivo monitorizador de analito, por ejemplo, un dispositivo monitorizador GlucoWatch Biographer, durante periodos de transpiración. Un procedimiento para conseguir dicha reducción del número de omisiones es combinar dos o más comprobaciones de integridad de datos para cualquier punto de datos en cuestión para hacer una comprobación de integridad de datos combinada.

En una realización, una comprobación de integridad de datos combinada toma la forma de un árbol de decisión (concretamente, una serie lógica de afirmaciones si/entonces). Por ejemplo, si uno o más puntos de datos relacionados con un valor de medida en un punto temporal dado (por ejemplo, una señal electroquímica de un biosensor) demuestran un comportamiento aberrante (por ejemplo, muestran no monotonicidad de la señal), entonces se evalúa un segundo cribado de integridad de datos relacionado con el punto temporal. Si el segundo cribado de integridad de datos está dentro de un intervalo aceptable (en el que el intervalo aceptable típicamente se determina empíricamente) entonces el valor de medida en ese punto temporal puede aceptarse aunque se demuestre alguna anomalía. Típicamente, como están disponibles muchos cribados de datos para el punto temporal dado, se evalúan para asegurar que un número aceptable de cribados de datos están dentro cada uno de los intervalos aceptables.

Por ejemplo, puede omitirse un valor de medida en un punto temporal dado (concretamente filtrarse) si el valor de conductancia cutánea (concretamente la medida del sudor) en el mismo punto temporal cae fuera de un intervalo predeterminado. En lugar de un solo cribado de datos, concretamente el valor de conductancia cutánea, puede usarse una serie de cribados de datos, que comprende la comprobación de integridad de datos combinada, para determinar si el valor de medida debería omitirse. Por ejemplo, si se omite un valor de medida porque el valor de conductancia cutánea está fuera de intervalo, entonces pueden examinarse las comprobaciones de integridad de datos adicionales en el mismo punto temporal. Si todas las demás comprobaciones de integridad de datos adicionales para ese punto temporal son aceptables, entonces puede aceptarse el valor de medida aunque el valor de conductancia cutánea estuviera fuera de intervalo. Por otro lado, si una o más de las comprobaciones de integridad de datos adicionales no son aceptables (por ejemplo, los valores caen fuera de los intervalos aceptables), entonces se omite el valor de medida. Todas las comprobaciones de integridad de datos adicionales pueden ponderarse igualmente de modo que, por ejemplo, cuando una de las comprobaciones de integridad de datos adicionales sea aberrante, se omite el punto de medida. Como alternativa, los cribados de datos que son empíricamente conocidos por ser más importantes que otros para la integridad de datos pueden ponderarse más de tal modo que más de una comprobación de integridad de datos puede ser aberrante, pero se fija un umbral para que si cierto número de comprobaciones de integridad de datos tienen valores normales (por ejemplo, que entran dentro de un intervalo aceptable), el valor de medida se acepte en lugar de omitirse.

Este tipo de análisis discriminante permite calificar la integridad de un valor de medida mediante más de una comprobación de integridad de datos antes de tomar la decisión de

rechazar el valor de medida. Si una comprobación de integridad de datos indica que hay un evento aberrante, entonces se examinan comprobaciones de integridad de datos adicionales. Si estas comprobaciones de datos adicionales no indican la presencia de un artefacto, entonces el valor de medida no se eliminaría (concretamente se filtraría), en lugar de ello se
5 aceptaría.

Se da a conocer un procedimiento para evitar que una sola lectura aberrante invalide un valor de medida cuando esa sola lectura representa un problema limitado. Puede calificarse una comprobación de datos que invalida un valor de medida mediante comprobaciones de datos adicionales, en las que si las comprobaciones de datos adicionales indican que no se
10 están afectando adversamente otros eventos importantes (concretamente, sus valores entran dentro de intervalos aceptables), entonces no se omite el valor de medida. Con referencia a las omisiones asociadas a la transpiración anteriormente descritas, se criba un valor de medida en un punto temporal dado mediante un valor de conductancia cutánea en este punto temporal. Si el valor de conductancia cutánea está fuera de un intervalo aceptable, entonces se examinan
15 cribados de integridad de datos adicionales. Si los cribados de integridad de datos adicionales están dentro de intervalos aceptables, entonces se acepta el valor de medida en lugar de rechazarlo basándose únicamente en el valor de conductancia cutánea (concretamente sudor).

En el caso de un dispositivo monitorizador de analito que emplea extracción iontoforética de un analito de un sistema biológico seguido de detección electroquímica del analito (por ejemplo, un dispositivo monitorizador GlucoWatch Biographer), dichas comprobaciones de integridad de datos adicionales pueden incluir, pero sin limitación, una o
20 más de las siguientes: corriente de sensor, corriente máxima de sensor, corriente de fondo, voltaje iontoforético, temperatura del sujeto y/o temperatura operativa del dispositivo monitorizador de analito. Se describen cribados a modo de ejemplo adicionales, por ejemplo, en la patente de EE.UU. nº 6.233.471.
25

Para otros dispositivos monitorizadores de analito, la comprobación de integridad de datos combinada puede comprender diferentes cribados. Por ejemplo, para sensores subcutáneos que proporcionan cribados adicionales de medida continua de analito, los cribados adicionales pueden incluir, pero sin limitación, temperatura del sujeto, señal máxima del sensor y análisis de tendencia de datos.
30

Con referencia específica a reducir el número de omisiones relacionadas con omisiones relacionadas con el sudor, el umbral aceptable para un cribado de transpiración (concretamente, umbral por encima del cual se filtra un valor de medida asociado) puede modificarse de una serie de modos que incluyen, pero sin limitación, los siguientes. Se describen los siguientes ejemplos con referencia a un dispositivo monitorizador GlucoWatch
35

Biographer como dispositivo monitorizador de analito a modo de ejemplo. Un cribado de transpiración que se ha empleado considera el valor de sudor máximo para un semiciclo de medida (concretamente, extracción iontoforética seguida de detección del analito con un dispositivo detector en contacto operativo con un primer cátodo, un ciclo de medida completo
5 incluiría una segunda extracción iontoforética seguida de detección del analito en un segundo cátodo). En lugar de usar la lectura máxima en cualquier semiciclo dado, se usa una medida de sudor agregada para dos o más semiciclos. Dicho valor agregado puede ser, por ejemplo, una media, una suma, una mediana u otro parámetro estadístico.

En otra realización, en lugar de usar valores absolutos de conductancia cutánea como
10 valor de sudor, se usa el cambio de un ciclo de medida al siguiente ciclo de medida (o de un semiciclo al siguiente semiciclo). Aún sin desear limitarse a teoría particular alguna, se incluye lo siguiente para ayudar a una comprensión adicional de los posibles mecanismos. Este valor de cambio (delta de sudor) puede ser ventajoso, por ejemplo, si la concentración de glucosa en el sudor es proporcional a la derivada de la velocidad de sudor (concretamente, la
15 conductancia cutánea a lo largo del tiempo). Si la glucosa se agrupa en el conducto sudorífero a lo largo del tiempo y se secreta entonces en un primer episodio de sudoración, después de ello la concentración de glucosa en el sudor sería baja y no conduciría a un artefacto.

En otra realización relacionada con la extracción iontoforética de analito, se optimiza un cribado de sudor dependiente del tiempo que aprovecha los efectos antitranspirantes de la iontoforesis (véanse, por ejemplo, Tapper, R., J. Clin. Eng. 8(3):253-259 (1983); patente de EE.UU. nº 4.325.367). En esta realización, el umbral de sudor empezaría con un umbral estrecho (por ejemplo, de 1 μ S) y se ampliaría entonces a lo largo del tiempo a medida que se reduce la secreción de sudor en el sitio de extracción (por ejemplo, hasta aproximadamente 2
20 μ S).

En aún otra realización, el umbral de sudor está basado, para un periodo de uso de corriente de un dispositivo monitorizador de analito, en el sudor medido durante un periodo de precalibración (por ejemplo, un periodo de tiempo en el que el sujeto lleva un dispositivo monitorizador GlucoWatch Biographer antes de efectuar una calibración de glucosa sanguínea).
25

Otra situación a modo de ejemplo, además de la monitorización de sudor (descrita anteriormente), en la que puede emplearse una comprobación de integridad de datos combinada es la siguiente. Si una señal de un sensor comprende datos que muestran una tendencia aberrante, entonces puede implementarse una comprobación de integridad de datos combinada. Por ejemplo, en el caso de una serie de puntos de datos de un sensor electroquímico (en el que los puntos de datos están relacionados con un valor de medida de la
30
35

cantidad o concentración de analito), los puntos temporales relacionados con un valor de medida pueden demostrar no monotonicidad. En un supuesto sencillo, si la señal electroquímica demuestra no monotonicidad, entonces se omitiría el valor de medida asociado. Sin embargo, puede usarse dicha comprobación de datos que usa comprobaciones de datos adicionales. Por ejemplo, si la señal electroquímica demuestra no monotonicidad, entonces si el efecto del evento de no monotonicidad sobre la señal global está por debajo de un valor umbral predeterminado o dentro de un intervalo predeterminado, entonces se acepta el valor de medida asociado; sin embargo, si el efecto del evento de no monotonicidad sobre la señal global supera un valor umbral predeterminado o cae fuera de un intervalo predeterminado, entonces se omite el valor de medida asociado.

La Figura 2 muestra un ejemplo de una señal electroquímica que demuestra monotonicidad. Un ejemplo de una señal electroquímica que muestra no monotonicidad sería si el punto de datos a tiempo transcurrido (TT) 0:01 de la Figura 2 cayese fuera de la tendencia de los demás puntos de datos, por ejemplo, si ese punto de datos tuviera un valor de 100 nA en lugar de aproximadamente 50 nA (ilustrado en la Figura 19). En esta situación, puede evaluarse el porcentaje con que el punto de datos particular contribuye a la señal global. Si la contribución porcentual de ese punto de datos particular (por ejemplo, usando el área bajo la curva como se muestra en el sombreado de la Figura 19) es mayor que un porcentaje predeterminado de la señal global (concretamente, el área bajo la curva definida por los puntos de datos), entonces se omite el valor de medida asociado. Por otro lado, si la contribución porcentual de ese punto de datos particular (por ejemplo, usando el área bajo la curva como se muestra en el sombreado de la Figura 19) es menor que un porcentaje predeterminado de la señal global (concretamente el área bajo la curva completa definida por los puntos de datos), entonces se usa el valor de medida asociado. Este procedimiento permite calificar cribados que muestran eventos aberrantes en lugar de proporcionar sólo un sencillo cribado de aceptación/rechazo.

Este procedimiento puede aplicarse a cualquier cribado de datos para evaluar el efecto global de un evento aberrante que está asociado al cribado sobre (i) una señal asociada (por ejemplo, una medida de fondo) y/o (ii) un valor de medida asociado al cribado.

Se dan a conocer procedimientos de reducción del número de valores de medida omitidos proporcionados por un dispositivo monitorizador de analito empleando una comprobación de integridad de datos combinada, uno o más microprocesadores que comprenden programación para controlar la ejecución de dichos procedimientos y sistemas monitorizadores de analito que comprenden dichos uno o más microprocesadores. Se dan a conocer uno o más microprocesadores que comprenden programación para controlar la

provisión de un valor de medida relacionado con la cantidad o concentración de glucosa en un sujeto, una lectura de conductancia cutánea asociada en el tiempo con el valor de medida de glucosa y el uno o más cribados de integridad de datos adicionales asociados al valor de medida de glucosa. El valor de medida se acepta cuando (i) la lectura de conductancia cutánea y uno o más cribados de integridad de datos adicionales entran dentro de intervalos aceptables predeterminados o dentro de valores umbral predeterminados o (ii) la lectura de conductancia cutánea cae fuera del intervalo aceptable predeterminado o más allá del valor umbral predeterminado y el uno o más cribados de integridad de datos adicionales entran dentro de intervalos aceptables predeterminados o dentro de valores umbral predeterminados. Se omite el valor de medida (concretamente se filtra) cuando la lectura de conductancia cutánea cae fuera del intervalo aceptable predeterminado o más allá del valor umbral predeterminado y uno o más del uno o más cribados de integridad de datos adicionales cae fuera de los intervalos aceptables predeterminados o más allá de los valores umbral predeterminados. Los cribados de integridad de datos adicionales incluyen, pero sin limitación, corriente máxima de sensor y/o corriente de fondo.

Se dan a conocer uno o más microprocesadores que comprenden programación para controlar la provisión de una señal de medida, que comprenden puntos de datos relacionados con la cantidad o concentración de glucosa en un sujeto, en los que los puntos de datos tienen típicamente una tendencia monótonica. Se evalúan en los puntos de datos uno o más eventos no monótonicos, en los que (i) si los puntos de datos tienen una tendencia monótonica aceptable, se acepta la señal para procesamiento adicional, o (ii) si los puntos de datos comprenden uno o más eventos no monótonicos, se evalúa adicionalmente la contribución porcentual del uno o más eventos no monótonicos respecto a la señal de medida total. En la situación (ii), si la contribución porcentual del uno o más eventos no monótonicos es menor que un valor umbral predeterminado o cae dentro de un intervalo predeterminado respecto a la señal de medida total, entonces se acepta la señal de medida para procesamiento adicional. Sin embargo, si la contribución porcentual del uno o más eventos no monótonicos es mayor que un valor umbral predeterminado o cae fuera de un intervalo predeterminado respecto a la señal de medida total, entonces no se acepta la señal de medida para procesamiento adicional y se omite la señal de medida. Las señales de medida relacionadas con analito a modo de ejemplo incluyen, pero sin limitación, medida de corriente o medida de carga.

3.3.0 Procedimientos de interpolación/extrapolación de error limitado

Se han descrito anteriormente procedimientos para obtener valores de medida faltantes basándose en la interpolación y/o extrapolación (véase, por ejemplo, la solicitud de patente

internacional PCT nº WO 03/000127). Un ejemplo de los usos de valores interpolados y/o extrapolados incluye, pero sin limitación, cuando hay una integral omitida (concretamente, una medida de carga que se correlaciona con la cantidad o concentración de analito) en la calibración, se proporciona la integral omitida mediante interpolación y/o extrapolación para evitar una calibración fallida. Se aplica esta misma técnica a omisiones post-calibración para recuperar valores de medida que se habrían retirado por cribados después de la calibración (se describen cribados a modo de ejemplo, por ejemplo, en la patente de EE.UU. nº 6.233.471).

Se da a conocer una mejora de los procedimientos de interpolación y/o extrapolación anteriormente descritos. Los valores interpolados y/o extrapolados pueden remitirse a cribados de datos para identificar los mejores valores interpolados y/o extrapolados candidatos. Se aplican cribados adicionales a los valores interpolados y/o extrapolados para evitar que aquellos con un error mayor que el aceptable contribuyan a las lecturas de analito (por ejemplo, lecturas de glucosa del dispositivo monitorizador GlucoWatch Biographer asociadas a un alto error). Los criterios de cribado adicional a modo de ejemplo incluyen, pero sin limitación, los siguientes. En primer lugar, puede emplearse un cribado de comparación de señal para asegurar un adecuado seguimiento de la señal (por ejemplo, una comprobación de consistencia de sensor como se describe a continuación). En segundo lugar, pueden aplicarse limitaciones a los tipos de valores de medida omitidos que pueden proporcionarse por interpolación y/o extrapolación. Por ejemplo, la interpolación y/o extrapolación puede prohibirse para ciclos con valores de deriva de fondo de la calibración o de delta de temperatura (concretamente, cambio de la medida de temperatura a lo largo del tiempo) fuera de un intervalo aceptable predeterminado o más allá de un valor umbral predeterminado. Dichos cambios en la medida de fondo (por ejemplo, corriente de fondo para uno o más sensores electroquímicos) pueden indicar ciclos de medida en los que la corriente de fondo es altamente variable. Este tipo de comportamiento aberrante interfiere frecuentemente con los cálculos de interpolación/extrapolación, conduciendo a un mayor error para los valores interpolados y/o extrapolados durante estos tipos de omisiones.

Es un cribado adicional a modo de ejemplo que puede emplearse una comprobación de consistencia de sensor, descrita en la presente memoria con referencia a un dispositivo monitorizador de analito que tiene un sistema de detección electroquímica de dos sensores (por ejemplo, un dispositivo monitorizador GlucoWatch Biographer). En este ejemplo, un ciclo de medida incluye obtener una lectura relacionada con analito de ambos sensores. Este cribado adicional se designa como una comprobación de consistencia del sensor. Para un ciclo de medida dado, se calcula la relación $(I_t - I_{cal}) / L_{cal} * 100$ para cada uno de los dos sensores, en la que I_t es la corriente integrada (concretamente carga) para el sensor a tiempo t , L_{cal} es la

corriente integrada en el mismo sensor en la calibración. Este número representa el cambio porcentual de la señal con respecto al punto de calibración. Si la diferencia en el cambio porcentual entre los dos sensores es mayor o igual que un valor umbral predeterminado o cae fuera de un intervalo predeterminado, entonces se desencadena un error de omisión para el valor de medida relacionado con las señales de los dos sensores. Por ejemplo, en el caso del GlucoWatch G2 Biographer, el cambio porcentual entre los sensores que es aceptable rutinariamente es de aproximadamente un 60% (los experimentos indican que este nivel puede aumentar, por ejemplo, hasta aproximadamente un 200%), el valor umbral se fija más bajo como cribado de si es apropiado interpolar o extrapolar un valor de medida faltante para un ciclo de medida dado (por ejemplo, puede fijarse un cambio porcentual entre sensores en este caso a aproximadamente un 30% para ciclos de interpolación y extrapolación). Típicamente, este cambio porcentual entre las señales de sensor incluye la diferencia de la calibración, por ejemplo:

$$\left| \frac{A - A_{cal}}{A_{cal}} - \frac{B - B_{cal}}{B_{cal}} \right| \times 100$$

en la que A es la señal del sensor A, A_{cal} es la señal del sensor A en la calibración, en la que B es la señal del sensor B, B_{cal} es la señal del sensor B en la calibración y el valor absoluto multiplicado por 100 proporciona el cambio porcentual desde la calibración. En una realización, se comprueba el cambio porcentual entre un valor de sensor real (típicamente, el valor de sensor que precede a un valor interpolado/extrapolado) y un valor de sensor proporcionado por interpolación/extrapolación.

Esta comprobación de consistencia de sensor verifica una respuesta de señal consistente entre los sensores (por ejemplo, dos sensores). Una gran diferencia indica ruido en las señales. Típicamente, se implementa esta comprobación de integridad de datos sólo si no se ha declarado otro error o si se está usando como comprobación de la validez de los valores de medida interpolados o extrapolados.

Es un segundo cribado de datos a modo de ejemplo que puede usarse para calificar valores de medida interpolados y/o extrapolados una comprobación de deriva de fondo. Este cribado de datos se describe con referencia a un dispositivo monitorizador GlucoWatch Biographer. En dispositivos monitorizadores GlucoWatch Biographer, se extrae por iontoforesis el analito en muestras de fluido intersticial. Durante la detección de analito, cada uno de dos electrodos detectores funciona alternadamente como ánodo y cátodo. La glucosa, como analito de ejemplo, se acumula predominantemente en el cátodo (por ejemplo, véase la Figura 9). En consecuencia, puede determinarse una corriente de fondo para un sensor particular a partir de los dos últimos puntos de datos de la señal de ese electrodo sensor cuando actúa como ánodo

(véase, por ejemplo, la Figura 1). Este valor inicial puede usarse para hacer una corrección de fondo de la señal generada en el cátodo (véase, por ejemplo, la línea de puntos de la Figura 1). El fondo anódico es conocido por descender a una velocidad predeterminada. Si la señal de fondo anódica no desciende a una velocidad predeterminada, entonces se desencadena un error de omisión para el valor de medida asociado (concretamente, el valor de medida determinado en el correspondiente punto temporal para la señal de fondo anódica que se está evaluando).

En una realización, se determina el cambio en el fondo anódico como sigue. Se corrige la señal de fondo con respecto a la temperatura en la calibración. Esta operación puede llevarse a cabo como sigue:

$$i_{bkgd,j,corr} = i_{bkgd,j} \exp\left(k \left(\frac{1}{T_j} - \frac{1}{T_{cal}}\right)\right)$$

En la ecuación anterior, k es una constante derivada empíricamente (en este caso 6228 K, que es la misma constante usada para la corrección de temperatura de valor inicial). T_{cal} es la temperatura del valor inicial en la calibración para el sensor respectivo (en Kelvin). Los términos $i_{bkgd,j}$ y T_j son, respectivamente, el valor de corriente de fondo y temperatura del valor inicial del ciclo post-calibración j -ésimo para el sensor respectivo (por ejemplo, fondo anódico). El término $i_{bkgd,j,corr}$ representa la corriente de fondo con corrección de temperatura en el ciclo de medida post-calibración j -ésimo. Se determina entonces el cambio en el fondo anódico. Se compara este el cambio en el fondo anódico con el cambio esperado en el fondo anódico, y se determina si la velocidad de cambio está dentro o fuera de una banda de error. La banda de error se determina empíricamente basándose en el rendimiento observado anteriormente del fondo de sensor anódico. En una realización, si se satisface la siguiente condición, se desencadena entonces un error de omisión:

$$\left| \frac{i_{bkgd,j,corr}}{i_{bkgd,CAL}} - \exp(k_{bkgd_degradación} * (T_j - TT_{cal})) \right| \geq P_{banda_error}$$

En la ecuación anterior, $k_{bkgd_degradación}$ es una constante que tiene, por ejemplo, un valor de $0,026746 \text{ h}^{-1}$. TT_j es el tiempo transcurrido real desde la medida de valor inicial para el sensor respectivo para el ciclo j -ésimo. (Por ejemplo, en el sistema de dos sensores de un dispositivo monitorizador GlucoWatch Biographer, si el ciclo post-calibración termina a las 4:15TT (tiempo transcurrido), entonces los TT_j del sensor A y B son 4:05 y 3:55, respectivamente). TT_{cal} es el tiempo transcurrido real desde la medida de valor inicial para el sensor respectivo para el ciclo de calibración (por ejemplo, en el sistema de dos sensores de un dispositivo monitorizador GlucoWatch Biographer, si el ciclo de calibración termina a las 2:15tT, entonces los TT_{cal} del sensor A y B son 2:05 y 1:55, respectivamente.) El parámetro de

banda de error, en este caso, es P_{banda_error} , es igual a 0,4 (adimensional).

5 Como manifestación general del cribado de datos anterior, si la señal de fondo de valor inicial no desciende a una velocidad predeterminada, es una indicación de que la sensibilidad de los sensores no está descendiendo de manera consistente con la población general de puntos. Esta situación conduce a puntos que están sesgados hacia arriba o abajo. En consecuencia, si la señal de fondo no está descendiendo a la velocidad predeterminada, entonces no se calcularía un valor interpolado/extrapolado para este periodo de tiempo. Por otro lado, si la señal de fondo está descendiendo dentro de la banda de error de la velocidad predeterminada, entonces es aceptable calcular un valor interpolado/extrapolado para este periodo de tiempo.

10 Otro cribado de datos a modo de ejemplo que puede usarse para calificar valores de medida interpolados/extrapolados es una comprobación del cambio de temperatura. En este cribado de datos, la lectura de $dTemp/dtiempo$ (cambio en la temperatura/cambio en el tiempo) detecta cambios de temperatura que pueden afectar a la exactitud de las lecturas de analito (por ejemplo glucosa). Si la lectura de $dTemp/dtiempo$ es mayor que un umbral predeterminado o cae fuera de un intervalo predeterminado, se desencadena un valor de omisión para el correspondiente periodo de tiempo de medida y, en el caso de un valor de medida faltante, no se calcularía un valor de medida interpolado/extrapolado. En el caso de un dispositivo monitorizador GlucoWatch Biographer como sistema monitorizador de analito a modo de ejemplo, si la lectura de $dTemp/dtiempo$ es mayor o igual a $0,35^{\circ}C/min$, entonces se desencadena un error de omisión por $dTemp/dtiempo$ para ese ciclo de medida. Por otro lado, si la lectura de $dTemp/dtiempo$ es menor que un umbral predeterminado o cae dentro de un intervalo predeterminado, se calcula un valor de medida interpolado/extrapolado para el correspondiente ciclo de medida.

25 Como manifestación general del principio de este cribado de datos, los cambios de temperatura grandes y/o rápidos alteran la señal de fondo e invalidan los correspondientes valores de medida. Por tanto, el cribado de datos es útil, por ejemplo, como indicación para omitir la interpolación/extrapolación.

30 La deriva de fondo y cribados de $dTemp/dtiempo$, descritos anteriormente, son cribados particularmente útiles en dispositivos monitorizadores de analito como dispositivos monitorizadores GlucoWatch Biographer porque cuando los valores de estos cribados caen más allá de un valor umbral predeterminado o fuera de un intervalo predeterminado, los correspondientes valores de medida interpolados/extrapolados han mostrado un bajo rendimiento. Los experimentos sugieren que los valores de medida interpolados/extrapolados deberían cribarse (por ejemplo, mediante cribados sencillos o combinaciones de cribados) para

asegurar la utilidad y adecuabilidad de emplear dichos valores de medida. Los valores de medida asociados a estas dos condiciones de omisión específicas (concretamente, deriva de fondo y $dTemp/dtiempo$) pueden ser malos candidatos para interpolación y extrapolación debido a que estas condiciones no están generalmente aisladas en un solo semiciclo de medida (como lo está típicamente un evento de no monotonicidad), de modo que pueden afectar a ciclos adyacentes cuando se usan para cálculos de interpolación y extrapolación.

En consecuencia, cuando ha de proporcionarse un valor de medida para un ciclo de medida por interpolación/extrapolación, si se observa una condición de error por $dTemp/dtiempo$ o deriva de fondo, no se efectúa la interpolación/extrapolación. Por otro lado, cuando ha de proporcionarse un valor de medida para un ciclo de medida mediante interpolación/extrapolación, si no se observa una condición de error por $dTemp/dtiempo$ o deriva de fondo, se efectúa la interpolación/extrapolación para suministrar el valor de medida. Pueden aplicarse cribados adicionales también a dichos valores de medida interpolados y/o extrapolados. Por ejemplo, en un sistema de dos sensores tal como un dispositivo monitorizador GlucoWatch Biographer, es otro requisito para interpolación o extrapolación que la relación entre los dos sensores usados en el cálculo de interpolación/extrapolación deba calcularse dentro de un cierto periodo de tiempo a partir de la integral de ciclo omitida que se está calculando. Debido a que la relación entre las señales de los dos sensores puede cambiar a lo largo del tiempo, el uso de una relación que se calculó por última vez hace mucho tiempo puede contribuir al error en el cálculo. Este marco temporal puede determinarse empíricamente. Por ejemplo, en un dispositivo monitorizador GlucoWatch Biographer, después de un par de medidas de interpolación/extrapolación de analito limpias, se efectúan típicamente hasta e incluyendo 4 semiciclos de medida después del par de medidas limpias.

Los cribados anteriormente descritos son útiles, por ejemplo, como criterios de exclusión. Por ejemplo, en una serie de valores de medida hay un valor de medida faltante. El valor de medida puede proporcionarse mediante interpolación o extrapolación. En primer lugar, se examina el ciclo de medida al que corresponde el valor faltante. Si (i) las lecturas de deriva de fondo y $dTemp/dtiempo$ son menores que los umbrales predeterminados o caen dentro de intervalos predeterminados y (ii) ha pasado menos de un periodo de tiempo predeterminado respecto a un par de medidas limpias, entonces puede calcularse un valor de medida interpolado/extrapolado para el correspondiente ciclo de medida.

Se dan a conocer procedimientos de cribado de valores de medida obtenidos mediante interpolación y/o extrapolación (o una determinación de si debería llevarse a cabo una interpolación y/o extrapolación de un valor de medida), uno o más microprocesadores que comprenden programación para controlar la ejecución de dichos procedimientos y sistemas

monitorizadores de analito que comprenden dichos uno o más microprocesadores. Se dan a conocer uno o más microprocesadores que comprenden programación para controlar la calificación de si una señal de corriente electroquímica relacionada con analito inutilizable de un ciclo de medida dado debería reemplazarse por interpolación o extrapolación aplicando uno o más de los siguientes criterios: (i) si un valor de comprobación de consistencia del sensor para el ciclo de medida entra dentro de un intervalo aceptable predeterminado o dentro de un umbral predeterminado, entonces puede reemplazarse la correspondiente señal relacionada con analito; (ii) si un cambio en la corriente de fondo para el ciclo de medida entra dentro de un intervalo aceptable predeterminado o dentro de un umbral predeterminado, entonces puede reemplazarse la correspondiente señal relacionada con analito; (iii) si un cambio en la temperatura entra dentro de un intervalo aceptable predeterminado o dentro de un umbral predeterminado, entonces puede reemplazarse la correspondiente señal relacionada con analito y (iv) cualquier relación entre sensores que se usan en el cálculo de interpolación/extrapolación debe calcularse dentro de un periodo de tiempo predeterminado respecto a las señales en las que está basada dicha relación. Entonces, si la señal inutilizable va a reemplazarse en una serie de señales relacionadas con analito (por ejemplo, como se describe en la solicitud de patente internacional PCT nº WO 03/000127), la señal relacionada con analito inutilizable se estima: (A) si están disponibles una o más señales relacionadas con analito previas a la señal relacionada con analito inutilizable y una o más señales relacionadas con analito posteriores a la señal relacionada con analito inutilizable, entonces se usa la interpolación para estimar la señal relacionada con analito intermedia inutilizable; o (B) si están disponibles dos o más señales relacionadas con analito previas a la señal relacionada con analito inutilizable, entonces se usa la extrapolación para estimar la señal relacionada con analito posterior inutilizable. La serie de señales relacionadas con analito se obtiene típicamente a partir de un dispositivo monitorizador de analito a lo largo del tiempo y cada señal relacionada con analito está relacionada con una cantidad o concentración de analito (por ejemplo, glucosa) en un sujeto que se está monitorizando con el dispositivo monitorizador de analito. El uno o más microprocesadores pueden programarse adicionalmente para controlar el funcionamiento de un dispositivo detector que proporciona la señal relacionada con analito. Adicionalmente, el uno o más microprocesadores pueden programarse adicionalmente para controlar el funcionamiento del dispositivo de muestreo que proporciona una muestra que comprende el analito al dispositivo detector.

3.4.0 Esquemas de integración alternativos

Se han descrito anteriormente procedimientos de sustracción de fondo de valor inicial

(incluyendo, pero sin limitación, sustracción de valor inicial con corrección de temperatura) (véase, por ejemplo, la patente de EE.UU. nº 6.233.471).

5 En algunas situaciones, por ejemplo cuando se usa un valor inicial anódico previo para un sensor dado para la sustracción de valor inicial de una señal relacionada con analito
10 obtenida a partir del mismo sensor cuando se usa como cátodo, la sustracción de valor inicial previo seguida de integración puede conducir a medidas de carga negativa cuando la señal relacionada con analito cae por debajo del valor inicial anódico previo. Esta situación puede ocurrir, por ejemplo, en el GlucoWatch Biographer y GlucoWatch G2 Biographer. En estas situaciones, hay una sobresustracción en la que la carga integrada acumulada cae por debajo
15 de su valor máximo durante un periodo de recogida. Las Figuras 20A y 20B muestran este artefacto, en las que después de la corrección de fondo anódica (en este caso, valor inicial de fondo anódico con corrección de temperatura), la concentración de analito (por ejemplo glucosa) desciende a lo largo del tiempo. Esto no tiene sentido desde una perspectiva física, porque la concentración de glucosa en el gel medida a lo largo del tiempo no puede caer por debajo de cero.

20 Para eliminar este artefacto derivado del procedimiento de sustracción de valor inicial previo, pueden usarse procedimientos de integración alternativos sin sobresustracción para ciclos en que el valor inicial previo es mayor que la señal del biosensor. Estos nuevos esquemas de integración proporcionan una señal mayor, y potencialmente más relevante, para uso en el cálculo de la cantidad o concentración de analito (por ejemplo, cantidad o concentración de glucosa). El tamaño de señal aumentado se observará particularmente en el intervalo de señal baja y puede conducir a una relación de señal a ruido potenciada. Esto proporcionará un rendimiento mejorado para ciclos con baja señal relacionada con analito. Los esquemas de integración alternativos pueden reducir también la frecuencia de calibraciones
25 abortadas debido a la baja señal relacionada con analito.

30 Se describen dos esquemas de integración alternativos a modo de ejemplo a continuación en la presente memoria con referencia al GlucoWatch G2 Biographer. Se calcula la señal haciendo una integración trapezoidal del área entre las medidas de corriente catódica y el fondo con corrección de temperatura. La integral acumulada representa el área total de todas las áreas trapezoidales entre las medidas de corriente. La integral acumulada puede representarse frente al tiempo (Figura 20B) de forma similar a las medidas de corriente catódica representadas frente al tiempo (Figura 20A). Cuando hay sobresustracción, la integral acumulada máxima no es la integral final notificada por la integración trapezoidal. Es un primer esquema de integración alternativo a modo de ejemplo el esquema de integración acumulada
35 máxima (Figuras 20C y 20D). En este esquema, se detiene la integración cuando se ha

alcanzado la integral máxima (por tanto, el procedimiento se denomina integración acumulada máxima) (Figura 20D).

5 Es un segundo esquema de integración alternativo a modo de ejemplo el procedimiento de integración máxima de este ciclo o el previo. El nombre de procedimiento de integración máxima de este ciclo o el previo deriva del procedimiento de sustracción del valor inicial. Para este procedimiento, si no hay sobresustracción, se usa la sustracción de valor inicial anódico previo estándar (concretamente, se usan las dos últimas medidas del ciclo de medida anódica previa para este sensor para establecer el valor inicial) para la corrección de valor inicial antes de la integración. Si hay sobresustracción, se usan las dos últimas medidas catódicas para el ciclo actual (concretamente, "este" ciclo) para establecer el valor inicial para sustracción antes de la integración (Figuras 20E y 20F). Si no hay sobresustracción, la integral con sustracción de valor inicial "previa" es mayor. Si hay sobresustracción, "esta" integral con sustracción de valor inicial es mayor. Por tanto, el procedimiento se denomina procedimiento de integración máxima de este ciclo o el previo.

15 Pueden usarse los diversos procedimientos de integración solos o en combinación. Adicionalmente, puede usarse un árbol de decisión para la selección de la estrategia de integración apropiada. Por ejemplo, si no hay sobresustracción, entonces se usa el valor inicial anódico previo para sustracción antes de la integración. Si hay sobresustracción, entonces se usa la integración acumulada máxima. O, en otra realización, si no hay sobresustracción, se usa entonces el valor inicial anódico previo para sustracción antes de la integración. Si hay sobresustracción, se usan entonces las dos últimas medidas catódicas para el ciclo actual para establecer el valor inicial para sustracción antes de la integración.

25 Se dan a conocer procedimientos de integración alternativa, procedimientos de selección del modo de integración, uno o más microprocesadores que comprenden programación para controlar la ejecución de dichos procedimientos y sistemas monitorizadores de analito que comprenden dichos uno o más microprocesadores. Se dan a conocer uno o más microprocesadores que comprenden programación para controlar la selección de un procedimiento de integración de corriente para una señal de corriente relacionada con analito, en los que la señal de corriente relacionada con analito comprende puntos de datos. En una realización, se usa un sistema de dos sensores para detectar la señal de corriente relacionada con analito y cada uno de los dos sensores son sensores electroquímicos. Cada sensor actúa alternadamente como cátodo y ánodo. Se detecta una señal de corriente, que comprende puntos de datos, en un ciclo de semimedida del ánodo y el cátodo y se obtiene la señal de corriente relacionada con analito a partir del cátodo. Se determina un valor inicial de fondo para un sensor dado cuando actúa como cátodo, por ejemplo, a partir de los dos últimos puntos de

datos de la señal de corriente detectada por el mismo sensor en un semiciclo previo cuando el sensor actuaba como ánodo. Se resta este valor inicial de fondo de la señal de corriente relacionada con analito y, si ocurre sobresustracción de la señal de corriente relacionada con analito, se usa uno de los siguientes procedimientos de integración para determinar una señal de carga relacionada con analito basada en la señal de corriente relacionada con analito: (i) detener la integración cuando se alcanza la integral máxima y usar la integral máxima como señal de carga relacionada con analito o (ii) recalcular el valor inicial de fondo basándose en los dos últimos puntos de datos a partir de la señal de corriente relacionada con analito en el cátodo, restar el valor inicial de fondo recalculado de la señal de corriente relacionada con analito e integrar la señal de corriente relacionada con analito con sustracción de fondo para obtener la señal de carga relacionada con analito.

3.5.0 Procedimientos de optimización mejorados para parámetros de mezcla de expertos (MOE)

Se ha descrito anteriormente el algoritmo de MOE para uso en la determinación de la cantidad o concentración de analito (véanse, por ejemplo, las patentes de EE.UU. nº 6.180.416 y 6.326.160. Brevemente, el procedimiento de MOE conlleva obtener una señal bruta a partir de un sistema biológico, en el que la señal bruta está relacionada específicamente con la cantidad o concentración de analito en el sistema biológico. A medida que se obtienen las señales brutas, se efectúa una etapa de calibración para correlacionar la señal bruta con un valor de medida indicativo de la cantidad o concentración de analito presente en el sistema biológico. Se usan estas etapas de detección y calibración para obtener una serie de valores de medida a intervalos de tiempo seleccionados. Una vez se obtiene la serie de valores de medida, el procedimiento de MOE proporciona la determinación de un valor de medida usando un algoritmo de MOE.

La señal bruta puede obtenerse usando cualquier metodología de detección adecuada. El aparato detector puede emplear cualquier elemento detector adecuado para proporcionar la señal bruta incluyendo, pero sin limitación, elementos físicos, químicos, electroquímicos, fotoquímicos, espectrofotométricos, polarimétricos, colorimétricos, radiométricos o similares. Puede usarse un biosensor que comprende un elemento detector electroquímico.

El analito puede ser cualquier sustancia o componente específico que se desee detectar y/o medir en un análisis químico, físico, enzimático u óptico. En una realización, se usa un algoritmo de MOE para determinar valores de medida. Los algoritmos de MOE se basan en conjuntos de parámetros para determinar valores de medida. El algoritmo de MOE es una tecnología predictiva generalizada para análisis de datos. Este procedimiento usa una

superposición de múltiples regresiones lineales, junto con un algoritmo de conmutación, para predecir resultados. Son posibles cualquier número de variables de entrada/salida. Los coeficientes desconocidos en este procedimiento se determinan mediante una técnica de probabilidad posterior máxima.

5 El procedimiento se realiza típicamente como sigue. Se construye un conjunto de datos experimentales de pares de entrada/salida que cubre los intervalos esperados de todas las variables. Se usan entonces estos datos para entrenar el algoritmo de MOE (concretamente, se usan para determinar los coeficientes desconocidos). Se determinan estos coeficientes usando, por ejemplo, el procedimiento de maximización de la expectativa (Dempster, A.P., 10 N.M. Laird y D.B. Rubin, J. Royal Statistical Society (Series B-Methodological) 39:(1), 1977). Una vez son conocidos estos coeficientes, se aplica fácilmente el algoritmo de MOE a un nuevo conjunto de datos.

15 Para el algoritmo de MOE, estos parámetros incluyen típicamente, pero sin limitación, los siguientes: tiempo transcurrido desde que se aplicó el monitor al sujeto, señal activa, señal calibrada, valor de glucosa sanguínea en el punto de calibración, temperatura cutánea, conductividad cutánea y voltaje iontoforético. Puede esperarse que los cambios en los valores de cualquiera de estos parámetros cambien el valor del valor de glucosa sanguínea calculada.

20 Como se describe en las patentes de EE.UU. nº 6.180.416 y 6.326.160, se usa un algoritmo de MOE para proporcionar valores de medida de analito. El algoritmo de MOE general se representa por la siguiente serie de ecuaciones, en que los expertos individuales tienen una forma lineal:

$$An = \sum_{i=1}^n An_i w_i \quad (MOE.1)$$

25 en la que (An) es un analito de interés, n es el número de expertos, An_i es el analito predicho por el experto i ; y w_i es un parámetro, y los expertos individuales An_i se definen adicionalmente por la expresión mostrada como ecuación (MOE.2)

$$An_i = \sum_{j=1}^m a_{ij} P_j + z_i \quad (MOE.2)$$

en la que An_i es el analito predicho por el experto i ; P_j es uno de los m parámetros, m es típicamente menor de 100; a_{ij} son coeficientes y z_i es una constante; y adicionalmente en que el valor de ponderación w_i se define por la fórmula mostrada como ecuación (MOE.3)

30

$$w_i = \frac{e^{d_i}}{\left[\sum_{k=1}^n e^{d_k} \right]} \quad (MOE.3)$$

en la que e designa la función exponencial y d_k (obsérvese que d_i en el numerador de la

ecuación MOE.3 es uno de los d_k) es un conjunto de parámetros análogo a la ecuación MOE.2 que se usa para determinar las ponderaciones w_i . Los d_k se dan por la ecuación MOE.4

$$d_k = \sum_{j=1}^m \alpha_{jk} P_j + \omega_k \quad (MOE.4)$$

en la que α_{jk} es un coeficiente, P_j es uno de los m parámetros y en que ω_k es una constante.

5 El algoritmo de MOE puede usarse, por ejemplo, para proporcionar valores de glucosa sanguínea. En un aspecto, se usa este procedimiento junto con un dispositivo de muestreo iontoforético que proporciona medidas frecuentes de glucosa sanguínea. En una realización, el algoritmo de MOE es esencialmente como sigue: en que los expertos individuales tienen una forma lineal

$$10 \quad GS = w_1 GS_1 + w_2 GS_2 + w_3 GS_3 \quad (MOE.5)$$

en la que (GS) es glucosa sanguínea, hay tres expertos ($n=3$) y GS_i es el analito predicho por el experto i ; w_i es un parámetro y los expertos individuales GS_i se definen adicionalmente por la expresión mostrada como ecuaciones MOE.6, MOE.7 y MOE.8

$$GS_1 = p_1(\text{tiempo}) + q_1(\text{activa}) + r_1(\text{señal}) + s_1(GS | pc) + t_1 \quad (MOE.6)$$

$$15 \quad GS_2 = p_2(\text{tiempo}) + q_2(\text{activa}) + r_2(\text{señal}) + s_2(GS | pc) + t_2 \quad (MOE.7)$$

$$GS_3 = p_3(\text{tiempo}) + q_3(\text{activa}) + r_3(\text{señal}) + s_3(GS | pc) + t_3 \quad (MOE.8)$$

en las que GS_i es el analito predicho por el experto i ; los parámetros incluyen: *tiempo* (tiempo transcurrido desde que se colocó el sistema de muestreo en contacto operativo con dicho sistema biológico), *activa* (señal activa), *señal* (señal calibrada) y $GS|pc$ (valor de glucosa sanguínea en un punto de calibración); p_i , q_i , r_i y s_i son coeficientes y t_i es una constante; y adicionalmente en que el valor de ponderación, w_i , se define por las fórmulas mostradas como ecuaciones MOE.9, MOE.10, and MOE.11

$$w_1 = \frac{e^{d_1}}{e^{d_1} + e^{d_2} + e^{d_3}} \quad (MOE.9)$$

$$w_2 = \frac{e^{d_2}}{e^{d_1} + e^{d_2} + e^{d_3}} \quad (MOE.10)$$

$$25 \quad w_3 = \frac{e^{d_3}}{e^{d_1} + e^{d_2} + e^{d_3}} \quad (MOE.11)$$

en las que e designa la función exponencial y d_i es un conjunto de parámetros (análogo a las ecuaciones MOE.6, MOE.7 y MOE. 8) que se usan para determinar las ponderaciones w_i , dados por las ecuaciones MOE.9, MOE.10 y MOE.11, y

$$d_1 = \tau_1(\text{tiempo}) + \beta_1(\text{activa}) + \gamma_1(\text{señal}) + \delta_1(GS | pc) + \varepsilon_1 \quad (MOE.12)$$

$$30 \quad d_2 = \tau_2(\text{tiempo}) + \beta_2(\text{activa}) + \gamma_2(\text{señal}) + \delta_2(GS | pc) + \varepsilon_2 \quad (MOE.13)$$

$$d_3 = \tau_3(\text{tiempo}) + \beta_3(\text{activa}) + \gamma_3(\text{señal}) + \delta_3(GS | pc) + \varepsilon_3 \quad (MOE.14)$$

en las que τ_i , β_i , γ_i y δ_i son coeficientes, y en que ε_i es una constante.

En otra realización para la predicción de valores de glucosa sanguínea, el algoritmo de MOE es esencialmente como sigue: en que los expertos individuales tienen una forma lineal

$$GS = w_1GS_1 + w_2GS_2 + w_3GS_3 \quad (MOE.15)$$

5 en la que (GS) es glucosa sanguínea, hay tres expertos (n=3) y GS_i es el analito predicho por el experto i ; w_i es un parámetro y los expertos individuales GS_i se definen adicionalmente por la expresión mostrada como ecuaciones MOE.16, MOE.17 y MOE.18

$$GS_1 = p_1(tiempo_c) + q_1(activa) + r_1(señal) + s_1(GS | pc) + t_1 \quad (MOE.16)$$

$$GS_2 = p_2(tiempo_c) + q_2(activa) + r_2(señal) + s_2(GS | pc) + t_2 \quad (MOE.17)$$

$$GS_3 = p_3(tiempo_c) + q_3(activa) + r_3(señal) + s_3(GS | pc) + t_3 \quad (MOE.18)$$

10 en las que GS_i es el analito predicho por el experto i ; los parámetros incluyen: *tiempo* (tiempo transcurrido desde la calibración de dicho sistema de muestreo), *activa* (señal activa), *señal* (señal calibrada) y $GS|pc$ (valor de glucosa sanguínea en un punto de calibración); p_i , q_i , r_i y s_i son coeficientes; y t_i es una constante; y adicionalmente en que el valor de ponderación, w_i , se define por las fórmulas mostradas como ecuaciones MOE.19, MOE.20, y MOE.21

$$15 \quad w_1 = \frac{e^{d_1}}{e^{d_1} + e^{d_2} + e^{d_3}} \quad (MOE.19)$$

$$w_2 = \frac{e^{d_2}}{e^{d_1} + e^{d_2} + e^{d_3}} \quad (MOE.20)$$

$$w_3 = \frac{e^{d_3}}{e^{d_1} + e^{d_2} + e^{d_3}} \quad (MOE.21)$$

20 en las que e designa la función exponencial y d_i es un conjunto de parámetros (análogo a las ecuaciones MOE.6, MOE.7 y MOE.8) que se usan para determinar las ponderaciones w_i , dados por las ecuaciones MOE.19, MOE.20 y MOE.21 y

$$d_1 = \tau_1(tiempo_c) + \beta_1(activa) + \gamma_1(señal) + \delta_1(GS | pc) + \varepsilon_1 \quad (MOE.22)$$

$$d_2 = \tau_2(tiempo_c) + \beta_2(activa) + \gamma_2(señal) + \delta_2(GS | pc) + \varepsilon_2 \quad (MOE.23)$$

$$d_3 = \tau_3(tiempo_c) + \beta_3(activa) + \gamma_3(señal) + \delta_3(GS | pc) + \varepsilon_3 \quad (MOE.24)$$

en las que τ_i , β_i , γ_i y δ_i son coeficientes, y en que ε_i es una constante.

25 Los parámetros pueden sustituirse y/o pueden incluirse otros parámetros en estos cálculos, por ejemplo, los parámetros de *tiempo* pueden variar (por ejemplo, como se describe anteriormente, tiempo transcurrido desde que el sistema de muestreo se puso en contacto con un sistema biológico o tiempo transcurrido desde que se calibró el sistema de muestreo) o pueden usarse múltiples parámetros temporales en la misma ecuación, en la que estos
30 parámetros se ponderan apropiadamente. Los parámetros adicionales incluyen, pero sin limitación, temperatura, voltaje iontoforético y conductividad cutánea. Además, puede usarse una comprobación de calibración para asegurar una calibración eficaz.

Los modelos de MOE consisten en un conjunto de expertos (concretamente modelos matemáticos) que modelan procesos probabilísticos condicionales y compuertas que combinan las probabilidades de los expertos. Para determinar los valores de medida (por ejemplo, cantidad o concentración de analito, por ejemplo concentración de glucosa), los algoritmos de MOE se basan en conjuntos de parámetros que se determinan usando diversos procedimientos de optimización. Para modelos de regresión lineal, se ajustan típicamente los coeficientes desconocidos minimizando la suma de errores cuadráticos entre las predicciones del modelo y las dianas (por ejemplo, valores de glucosa sanguínea medidos independientemente, concretamente, no predichos por el modelo). En general, esto es equivalente a maximizar la probabilidad del modelo dados los datos. Este principio de probabilidad máxima (PM) se usa para ajustar parámetros de modelos de MOE, y el proceso de ajuste se denomina entrenamiento de MOE. Es un problema con la probabilidad máxima como criterio de estimación de errores que se dirige a minimizar la diferencia entre las dianas y las predicciones en los datos de entrenamiento en lugar de en los datos de ensayo (por ejemplo, datos que no se han usado para entrenamiento pero que se usan para ensayar el ajuste) o datos no observados (por ejemplo, un conjunto de datos que se usa para validación del modelo pero que no se usó para ensayo). Si se entrena un modelo suficientemente flexible usando el principio de probabilidad máxima, puede sobreajustarse a los datos de entrenamiento y tener una baja universalidad (como se observa, por ejemplo, mediante la capacidad de generalización del modelo en datos no observados).

A continuación, se dan aquí varios procedimientos útiles para mejorar el rendimiento de algoritmos de MOE mejorando los parámetros que se usan como entrada en la MOE.

3.5.1 Detención temprana y validación cruzada

Es un procedimiento de optimización mejorado detener el proceso de entrenamiento de MOE tempranamente, concretamente, antes de que los coeficientes del modelo hayan convergido totalmente. Un procedimiento para elegir cuándo detener el entrenamiento es la validación cruzada. En la validación cruzada, se divide el conjunto de entrenamiento disponible completo (denominado conjunto de entrenamiento global) en dos subgrupos, un conjunto de entrenamiento local y un conjunto de validación. Los modelos de MOE se entrenan con el conjunto de entrenamiento local. Para cada modelo de MOE, puede medirse el rendimiento, a medida que se entrena con el conjunto de entrenamiento local, frente a un conjunto de validación que permanece localmente no observado (concretamente, no se usó en el entrenamiento). El rendimiento del modelo de MOE frente al conjunto de validación proporciona la validación cruzada. Se detiene el entrenamiento del modelo de MOE cuando

aparece el error mínimo en el conjunto de validación.

Se muestra un ejemplo típico de evolución de diversos estimadores de error (así como de algunos otros parámetros de rendimiento importantes) durante el entrenamiento de MOE para un dispositivo monitorizador GlucoWatch Biographer en la Figura 21 (paneles A-F). En la figura, los paneles A-F, triángulos, corresponden al conjunto de datos de entrenamiento local, y los rombos a los datos de validación. El número de iteraciones de entrenamiento se representa en los ejes horizontales. El panel A presenta el error cuadrático medio (ECM), que se normaliza a 1000. El panel B presenta el ERAM (error relativo absoluto medio) y se da en porcentaje. El panel C presenta el ERM (error relativo medio) y se da en porcentaje. El panel D presenta R (el coeficiente de correlación). El panel E presenta los datos de pendiente de Deming. El panel F presenta los datos de intersección de Deming. En este ejemplo particular, el entrenamiento debería detenerse después de aproximadamente 25 iteraciones debido a que, como puede observarse en la Figura 21, la universalidad de la MOE empieza a perderse en este punto (se observa una divergencia entre el rendimiento de MOE en los datos de validación y los datos de entrenamiento).

La aplicación del procedimiento de detención temprana y validación cruzada para ese entrenamiento de MOE conduce a modelos universales que tienen una alta capacidad de generalización de datos no observados. Se dan a conocer uno o más programas informáticos que ejecutan uno o más algoritmos para optimizar parámetros para uso en un modelo que requiere la optimización de parámetros ajustables, comprendiendo el uno o más algoritmos dividir un conjunto de datos en un conjunto de entrenamiento y un conjunto de validación. Se entrena entonces el modelo para determinar los parámetros ajustables usando el conjunto de entrenamiento. Se detiene el entrenamiento antes de que los parámetros del modelo hayan convergido totalmente y se validan los parámetros usando el conjunto de validación, en el que los parámetros validados son parámetros optimizados para uso en el modelo. La etapa de validación asegura que las predicciones del modelo son exactas respecto a los datos independientes del conjunto de validación. Es un modelo a modo de ejemplo que requiere la optimización de parámetros ajustables un modelo de MOE. Se da a conocer software o firmware que comprende dichos uno o más algoritmos e incluye hardware (por ejemplo, sistemas informáticos) para uso de dicho software que comprende los algoritmos de la presente invención. Se dan a conocer también procedimientos para optimizar parámetros para uso en un modelo que requiere la optimización de parámetros ajustables.

3.5.2 Funciones de penalización alternativas

Para modelos de tipo MOE, los parámetros del modelo se determinan típicamente

minimizando la suma de errores cuadráticos entre las predicciones del modelo y las dianas. En este caso, la suma de errores cuadráticos se denomina función de penalización. Sin embargo, dependiendo de las propiedades estadísticas de los datos clínicos, el uso de una función de penalización alternativa puede conducir a un modelo más robusto. Las funciones de penalización a modo de ejemplo incluyen, pero sin limitación, ERAM (error relativo absoluto medio, usado solo o en combinación con otras funciones), error de Lorentz, índice de riesgo de GS baja/alta de Kovatchev (véanse, por ejemplo, Kovatchev, B.P., y col., J. Theoretical Medicine, 3:1-10 (2001); Kovatchev, B.P., y col., Methods Enzymol. 321:396-410 (2000)), funciones de coste (véase, por ejemplo, Bellazzi, R., y col., IEEE Engineering in Medicine and Biology, enero/febrero de 2001, páginas 54-64). Además, para desarrollar modelos de MOE que exhiban un sesgo mínimo (concretamente, el error sistemático mínimo de una predicción de dispositivo monitorizador de analito, por ejemplo, una predicción por un dispositivo monitorizador GlucoWatch Biographer), la función de penalización puede extenderse para incluir la diferencia absoluta entre la pendiente de Deming real determinada a partir del modelo y la pendiente de Deming deseada. La función de penalización (la cantidad a minimizar) en el proceso de entrenamiento de MOE es por tanto $ERAM + W|m - m_T|$, en la que m es la pendiente de Deming predicha por el modelo de MOE, m_T es la pendiente de Deming diana (típicamente $m_T = 1$) y W es un factor de ponderación que depende del valor estimado del ERAM. El procedimiento de optimización de las funciones de penalización alternativas es aplicable no sólo a los modelos de tipo MOE, sino a cualquier modelo que requiera la optimización de parámetros ajustables. Los experimentos han demostrado que los modelos de MOE desarrollados usando este tipo de funciones de penalización exhiben un bajo sesgo y tienen una buena capacidad de generalización.

Se dan a conocer uno o más programas informáticos que ejecutan uno o más algoritmos, en los que el uno o más algoritmos comprenden optimizar los parámetros basados en múltiples lecturas de analito que cuantifican dos o más regiones correspondientes a diversos niveles de exactitud para el modelo de predicción usado por el dispositivo monitorizador de analito. Una o más de las regiones tienen un riesgo asociado mayor respecto a una o más de las demás regiones (por ejemplo, regiones diana de un analito). Se lleva a cabo la optimización de los parámetros hasta que el error asociado al modelo de predicción se minimiza en las regiones asociadas a mayor riesgo y es aceptable en una o más de las demás regiones. Una región de glucosa sanguínea normal a modo de ejemplo puede definirse, por ejemplo, como de aproximadamente 70 a aproximadamente 115 mg/dl. La hipoglucemia respecto a esta región puede definirse como glucosa sanguínea inferior a aproximadamente 70 mg/dl, y la hiperglucemia como glucosa sanguínea superior a aproximadamente 200 mg/dl.

Estos valores dependen del tipo de dispositivo de medida usado para determinar la glucosa sanguínea y los intervalos pueden variar para adecuarse mejor a ciertos resultados clínicos (por ejemplo, respecto a un resultado clínico tal como deficiencia grave o muerte). En este ejemplo, las regiones de mayor riesgo serían la región hipoglucémica y/o la región hiperglucémica.

Se dan a conocer software o firmware que comprende dichos uno o más algoritmos y hardware (por ejemplo, sistemas informáticos) para uso de dicho software o firmware que comprende los algoritmos anteriores.

3.5.3 Optimización de la distribución de puntos emparejados

Otro procedimiento adicional de optimización de modelos de tipo MOE (y otros modelos con parámetros ajustables) está basado en la optimización de una distribución particular de puntos emparejados. Se construye un punto emparejado, por ejemplo, representando la cantidad o concentración de analito diana, por ejemplo el valor de concentración de glucosa, medida independientemente como coordenada x , y el correspondiente valor de predicción del modelo como coordenada y emparejada. Se divide entonces el plano x - y en varias regiones correspondientes a diversos niveles de exactitud del dispositivo monitorizador de analito y posibilidad de resultado clínico adverso. Se evalúa a menudo el rendimiento del dispositivo basándose en el número de puntos emparejados en estas regiones. Por ejemplo, se ha usado la rejilla de error de Clarke para evaluar el rendimiento de dispositivos monitorizadores de glucosa (Cox, D.J., y col., Diabetes Care 8:529-536, 1985; Clarke, W.L., y col., Diabetes Care 10:622-628, 1987). En el análisis, se disponen los puntos de datos emparejados de un procedimiento de referencia para medir la cantidad o concentración de analito, por ejemplo glucosa, y el dispositivo monitorizador de analito en 5 categorías (A a E), en las que A y B se consideran clínicamente exactas o aceptables y C y E muestran un error creciente con posibilidad creciente de resultados clínicos adversos. Se construye una función matemática F que asigna un valor numérico a cada punto emparejado (pp) en una categoría particular (región). Por ejemplo,

$$F(pp) = -2 \text{ si } pp \in \text{ la región A}$$

$$F(pp) = -1 \text{ si } pp \in \text{ la región B}$$

$$F(pp) = 1 \text{ si } pp \in \text{ la región C}$$

$$F(pp) = 2 \text{ si } pp \in \text{ la región D}$$

$$F(pp) = 3 \text{ si } pp \in \text{ la región E}$$

Estas funciones pueden denominarse funciones de riesgo para cada uno de los puntos emparejados. (La asignación de valores es arbitraria porque, en este caso, a las lecturas más

exactas y aceptables se les dan valores negativos y a las regiones que muestran un error creciente se les asigna valores positivos crecientes).

Entonces, en el proceso de entrenamiento de algoritmo, se minimiza la siguiente cantidad:

$$K = \frac{1}{N} \sum_{(pp)} F(pp)$$

en la que K es la función de riesgo total, N es el número total de puntos emparejados y el sumatorio cubre todos los puntos emparejados en el conjunto de entrenamiento. Este procedimiento conduce a la optimización de los parámetros del modelo de tal modo que el algoritmo resultante maximiza el número de puntos emparejados en las regiones clínicamente aceptables A y B y minimiza el número de puntos en las regiones C, D y E (estas regiones se han definido anteriormente, véanse, por ejemplo, Cox, D.J., y col., Diabetes Care 8:529-536, 1985; Clarke, W.L., y col., Diabetes Care 10:622-628, 1987). Puede usarse un procedimiento similar para maximizar el porcentaje de puntos emparejados dentro de cierta distancia absoluta o relativa desde la línea y-x deseada.

La aplicación de los procedimientos de optimización descritos anteriormente ha conducido a nuevos algoritmos de MOE que exhiben una exactitud mejorada (particularmente para valores de analito bajos, por ejemplo glucosa), menos sesgo y muy buena universalidad.

La optimización comprende optimizar una distribución de puntos emparejados, por ejemplo, construyendo un plano x-y de puntos emparejados que representa (i) una cantidad o concentración de analito diana medida independientemente como coordenada x y (ii) una correspondiente predicción de modelo de cantidad o concentración de analito diana como coordenada y emparejada. Se emplea el modelo por un dispositivo monitorizador de analito típicamente para la estimación o predicción de valores relacionados con analito. Se divide el plano x-y en dos o más regiones correspondientes a los diversos niveles de exactitud para la predicción del modelo del dispositivo monitorizador de analito. Se construyen funciones de riesgo matemático individuales (F) que asignan un valor numérico a cada punto emparejado (pp) para una región particular. Se suman las funciones de riesgo individuales para proporcionar una función de riesgo total y se minimiza la función de riesgo total para dar como resultado parámetros optimizados para el modelo. Es uno de dichos modelos a modo de ejemplo un modelo de MOE. Es un analito a modo de ejemplo la glucosa. Cuando el analito a modo de ejemplo es glucosa, las dos o más regiones correspondientes a diversos niveles de exactitud para el modelo de predicción pueden comprender una región hipoglucémica, un intervalo de glucosa diana y una región hiperglucémica, y las una o más regiones que tienen un riesgo asociado mayor respecto a una o más de las demás regiones comprenden la región

hipoglucémica y la región hiperglucémica. Se dan a conocer un software o firmware que comprende dichos uno o más algoritmos y un hardware (por ejemplo, sistemas informáticos) para uso de dicho software o firmware.

5 **4.0 Sistemas monitorizadores a modo de ejemplo**

10 Numerosos sistemas monitorizadores de analito pueden emplear los procedimientos y microprocesadores de la presente invención. Típicamente, el sistema monitorizador usado para monitorizar el nivel de un analito seleccionado en un sistema diana comprende un dispositivo de muestreo, que proporciona una muestra que comprende el analito, y un dispositivo detector, que detecta la cantidad o concentración del analito o de una señal asociada a la cantidad o concentración de analito en la muestra.

15 Se describe en la presente memoria un sistema monitorizador a modo de ejemplo, el dispositivo monitorizador GlucoWatch Biographer, para monitorizar niveles de glucosa en un sistema biológico mediante la extracción iontoforética transdérmica de glucosa del sistema biológico, particularmente un sujeto animal, y después la detección de la señal correspondiente a la cantidad o concentración de glucosa extraída. Se han descrito anteriormente sistemas monitorizadores de analito (incluyendo dispositivos monitorizadores GlucoWatch Biographer) y componentes de los mismos (véanse, por ejemplo, las patentes de EE.UU. nº 6.398.562, 6.393.318, 6.370.410, 6.341.232, 6.391.643, 6.309.351, 6.299.578, 6.295.254, 6.272.364, 20 6.233.471, 6.180.416, 6.144.869, 6.023.629, 5.989.409, 5.771.890, 6.356.776, 6.326,160, 6.284.126, 6.139.718, 5.954.685, 6.201.979, 6.141.573, 5.827.183 y 5.735.273; y las publicaciones internacionales PCT nº WO0218936; WO0217210; WO0215778; WO0215777; WO0188534; WO0188534; WO0064533; WO0047109; WO0024455; WO0018289; WO001518; WO9958973; WO9958190; WO9958051; WO9958050; WO9542252; 25 WO9724059; WO9710499; WO9710356; W09702811; WO9600110 y WO9600109). Los dispositivos monitorizadores GlucoWatch Biographer incluyen, pero sin limitación, el GlucoWatch® Biographer (Cygnus Inc., Redwood City, CA) y el GlucoWatch® G2™Biographer (Cygnus Inc., Redwood City, CA). El GlucoWatch G2 Biographer reduce el tiempo de calentamiento (de 3 a 2 horas), aumenta el número de lecturas por hora (hasta 6 frente a hasta 30 3), prolonga la duración del AutoSensor (de 12 a 13 horas) y proporciona alarmas predictivas de bajo nivel. El GlucoWatch G2 Biographer usa el mismo AutoSensor que el GlucoWatch Biographer de primera generación. Los GlucoWatch Biographers se describen con detalle en la presente memoria.

35 Usando un dispositivo monitorizador GlucoWatch Biographer, se lleva a cabo la extracción transdérmica aplicando una corriente eléctrica a una superficie de tejido en el sitio

de recogida. Se lleva a cabo la extracción transdérmica aplicando una corriente eléctrica o radiación ultrasónica a una superficie de tejido en el sitio de recogida. Se usa la corriente eléctrica para extraer pequeñas cantidades de glucosa del sujeto en un recipiente colector. El recipiente colector está en contacto con un elemento sensor (biosensor) que proporciona la medida de la concentración de glucosa en el sujeto. A medida que se extrae por vía transdérmica la glucosa al recipiente colector, el analito reacciona con la glucosa oxidasa en el recipiente produciendo peróxido de hidrógeno. La presencia de peróxido de hidrógeno genera una corriente en el electrodo del biosensor que es directamente proporcional a la cantidad de peróxido de hidrógeno en el recipiente. Esta corriente proporciona una señal que puede detectarse e interpretarse (por ejemplo, empleando el procedimiento basado en CP descrito en la presente memoria) mediante un controlador de sistema asociado, proporcionando un valor o cantidad de concentración de glucosa para exposición.

En el uso del sistema de muestreo, se pone en contacto un recipiente colector con una superficie de tejido, por ejemplo sobre el estrato córneo de la piel de un sujeto. Se aplica entonces una corriente eléctrica a la superficie de tejido para extraer la glucosa del tejido al recipiente colector. Se lleva a cabo la extracción, por ejemplo, frecuentemente durante un periodo seleccionado de tiempo. Se analiza el recipiente colector, al menos periódicamente y típicamente con frecuencia, para medir la concentración de glucosa en el mismo. El valor medido se correlaciona con el nivel de glucosa sanguínea del sujeto.

Para muestrear el analito, se ponen en contacto uno o más recipientes colectores con una superficie de tejido en un sujeto. El material conductor iónico en el recipiente colector está también en contacto con un electrodo (para extracción iontoforética inversa) que genera una corriente suficiente para extraer glucosa del tejido al recipiente colector. Con respecto a la Figura 8, se presenta un plano de despiece de los componentes a modo de ejemplo que comprende una realización de un AutoSensor para uso en un sistema de muestreo iontoforético. Los componentes del AutoSensor incluyen dos montajes de electrodo biosensor/iontoforético, **104** y **106**, cada uno de los cuales tiene un electrodo iontoforético anular, indicado respectivamente en **108** y **110**, que rodea un electrodo biosensor **112** y **114**. Los montajes de electrodo **104** y **106** están imprimidos sobre un sustrato polimérico **116** que se mantiene dentro de un platillo sensor **118**. Se dispone un recipiente colector **120** sobre los montajes de electrodo, en los que el montaje de recipiente colector comprende dos inserciones de hidrogel **122** y **124** retenidas por una capa de retención de gel **126** y una capa de máscara **128**. Pueden incluirse revestimientos antiadhesivos adicionales en el montaje, por ejemplo, un revestimiento del paciente **130** y un revestimiento plegado con lengüeta **132**. En una realización alternativa, los montajes de electrodo pueden incluir electrodos bimodales. Puede

estar presente una capa de máscara de poliuretano **128** como se describe en las patentes de EE.UU. nº 5.827.183, 5.735.273, 6.141.573, 6.201.979 y 6.370.410. Se describen otras realizaciones del AutoSensor en las patentes de EE.UU. nº 6.393.318, 6.341.232 y 6.438.414.

5 Las capas de máscara y retención están compuestas preferiblemente por materiales que son sustancialmente impermeables al analito (por ejemplo glucosa) que detectar (véanse, por ejemplo, las patentes de EE.UU. nº 5.735.273 y 6.341.232). Por “sustancialmente impermeable” se entiende que el material reduce o elimina el transporte de analito (por ejemplo por difusión). El material puede permitir un bajo nivel de transporte de analito, con la condición de que el analito que pase a través del material no cause efectos de borde significativos en el electrodo detector usado junto con las capas de máscara y retención. Los ejemplos de materiales que pueden usarse para formar las capas incluyen, pero sin limitación, poliéster, derivados de poliéster, otros materiales similares a poliéster, poliuretano, derivados de poliuretano y otros materiales similares a poliuretano.

10 Los componentes mostrados en el plano de despiece de la Figura 8 se pretenden para uso en un sistema de muestreo automático que se configura para llevarse típicamente en el antebrazo, como se describe en la solicitud de patente internacional PCT nº WO 96/00110. La carcasa puede incluir adicionalmente los componentes electrónicos adecuados (por ejemplo, uno o más microprocesadores, memoria, pantalla y otros componentes de circuitos) y fuentes de alimentación para hacer funcionar el sistema de muestreo automático. El uno o más microprocesadores pueden controlar una variedad de funciones incluyendo, pero sin limitación, controlar un dispositivo de muestreo, un dispositivo detector, aspectos del ciclo de medida (por ejemplo, el momento de muestreo y detección y la polaridad alternada entre electrodos), la conectividad, procedimientos informáticos, diferentes aspectos de la manipulación de datos (por ejemplo, adquisición, registro, anulación, comparación y notificación), etc.

25 El electrodo sensor puede ser, por ejemplo, un electrodo que comprende Pt configurado para proporcionar un área superficial geométrica de aproximadamente 0,1 a 3 cm², preferiblemente de aproximadamente 0,5 a 2 cm², y más preferiblemente de aproximadamente 1 cm². Esta configuración particular está a escala en proporción con el área de recogida del recipiente colector usado en el sistema de muestreo al lo largo del cual estará presente el analito extraído y/o sus productos de reacción. La composición del electrodo se formula usando reactivos y disolventes de pureza analítica o electrónica que aseguran que se evitan contaminantes electroquímicos y/u otros residuales en la composición final, reduciendo significativamente el ruido de fondo inherente en el electrodo resultante. En particular, los reactivos y disolventes usados en la formulación del electrodo se seleccionan de modo que
30
35 estén sustancialmente exentos de contaminantes electroquímicamente activos (por ejemplo

antioxidantes), y los disolventes en particular se seleccionan por su alta volatilidad para reducir los tiempos de lavado y curación. Se describen algunas realizaciones de electrodo en los documentos EP 0.942.278 y GB 2.335.278.

La superficie reactiva del electrodo detector puede comprender cualquier material conductor eléctrico tal como, pero sin limitación, metales del grupo de platino (incluyendo platino, paladio, rodio, rutenio, osmio e iridio), níquel, cobre, plata y carbono, así como óxidos, dióxidos, combinaciones o aleaciones de los mismos. Se han descrito algunos materiales catalíticos, membranas y tecnologías de fabricación adecuadas para la construcción de biosensores amperimétricos por Newman J.D., y col. (Analytical Chemistry 67(24), 4594-4599, 1995).

Puede emplearse cualquier sistema de electrodo iontoforético adecuado, un sistema a modo de ejemplo usa un sistema de electrodo de plata/cloruro de plata (Ag/AgCl). Los electrodos iontoforéticos se formulan típicamente usando dos criterios de rendimiento: (1) los electrodos son capaces de funcionar durante periodos prolongados, preferiblemente periodos de hasta 24 horas o más; y (2) los electrodos se formulan para tener una alta pureza electroquímica para funcionar en el presente sistema que requiere niveles de ruido de fondo extremadamente bajos. Los electrodos deben ser capaces también de pasar una gran cantidad de carga a lo largo de su vida. Con respecto al funcionamiento durante periodos prolongados de tiempo, los electrodos de Ag/AgCl son capaces de formar repetidamente un par reversible que funciona sin reacciones secundarias electroquímicas indeseadas (que podrían dar lugar a cambios en el pH y a la liberación de hidrógeno y oxígeno debido a la hidrólisis del agua). El electrodo de Ag/AgCl se formula por tanto para soportar ciclos repetidos de paso de corriente en el intervalo de aproximadamente 0,01 a 1,0 mA por cm² de área de electrodo. Con respecto a la alta pureza electroquímica, se dispersan los componentes de Ag/AgCl en un aglutinante polimérico adecuado para proporcionar una composición electrónica que no es susceptible de ataque (por ejemplo, plastificación) por los componentes del recipiente colector, por ejemplo, la composición de hidrogel. Las composiciones de electrodo se formulan también típicamente usando reactivos y disolventes de pureza analítica o electrónica, y la composición de aglutinante polimérico se selecciona por estar exenta de contaminantes electroquímicamente activos que podrían difundir al biosensor produciendo una corriente de fondo.

El sistema de muestreo automático puede extraer por vía transdérmica la muestra en el transcurso de un periodo de tiempo seleccionado usando iontoforesis inversa. El recipiente colector comprende un medio conductor iónico, preferiblemente el medio de hidrogel descrito anteriormente en la presente memoria. Se pone en contacto un primer electrodo de iontoforesis con el recipiente colector (que está típicamente en contacto con una superficie de

tejido del sujeto diana) y se pone en contacto un segundo electrodo de iontoforesis con un segundo recipiente colector en contacto con la superficie de tejido o con algún otro medio conductor iónico en contacto con el tejido. Una fuente de alimentación proporciona un potencial eléctrico entre los dos electrodos para efectuar la iontoforesis inversa de manera conocida en la técnica. Como se discute anteriormente, el biosensor seleccionado para detectar la presencia, y posiblemente el nivel, del analito diana (por ejemplo glucosa) en un recipiente está también en contacto con el recipiente. Típicamente, hay dos recipientes colectores, comprendiendo cada uno glucosa oxidasa, y cada uno en contacto operativo con el electrodo iontoforético y el electrodo detector. El electrodo iontoforético puede ser un electrodo bimodal que sirve también, no simultáneamente, como contraelectrodo para el electrodo detector (véase, por ejemplo, la patente de EE.UU. nº 5.954.685).

En la práctica, se aplica un potencial eléctrico (corriente continua o una forma de onda más compleja) entre los dos electrodos de iontoforesis de tal modo que la corriente fluya del primer electrodo a través del primer medio conductor a la piel, y de vuelta de la piel a través del segundo medio conductor al segundo electrodo. Este flujo de corriente extrae sustancias a través de la piel a uno o más recipientes colectores mediante el proceso de iontoforesis inversa o electroósmosis. El potencial eléctrico puede aplicarse como se describe en la solicitud de patente internacional PCT nº WO 96/00110. Típicamente, el potencial eléctrico alterna entre dos recipientes para proporcionar la extracción de analito en cada recipiente de forma alternada (véanse, por ejemplo, las patentes de EE.UU. nº 6.298.254, 6.023.629 y 5.771.890). El analito se detecta también típicamente en cada recipiente.

Como ejemplo, para extraer glucosa, la densidad de corriente eléctrica aplicada sobre la piel o tejido puede estar en el intervalo de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 2 mA/cm². Para facilitar la extracción de glucosa, puede aplicarse energía eléctrica a los electrodos, y la polaridad de los electrodos puede alternarse, por ejemplo, de modo que cada electrodo sea alternadamente un cátodo o un ánodo. La conmutación de polaridad puede ser manual o automática. Se describen dispositivos y procedimientos para muestrear sustancias usando polaridad alternada en las patentes de EE.UU. nº 6.298.254, 6.023.629 y 5.771.890.

Cuando se usa un electrodo bimodal (por ejemplo, la patente de EE.UU. nº 5.954.685), durante la fase iontoforética inversa, una fuente de alimentación proporciona un flujo de corriente al primer electrodo bimodal para facilitar la extracción de la señal química al recipiente. Durante la "fase de detección", se usa una fuente de alimentación separada para proporcionar voltaje al primer electrodo detector para impulsar la conversión de la señal química retenida en el recipiente a una señal eléctrica en la cara catalítica del electrodo detector. La fuente de alimentación separada mantiene también un potencial fijo en el

electrodo en que, por ejemplo, se convierte peróxido de hidrógeno en oxígeno molecular, iones de hidrógeno y electrones, que se compara con el potencial del electrodo de referencia durante la fase de detección. Mientras un electrodo detector funciona en modo de detección, está conectado eléctricamente al electrodo bimodal adyacente, que actúa como contraelectrodo en el que se consumen los electrones generados en el electrodo detector.

El submontaje de electrodo puede hacerse funcionar conectando eléctricamente los electrodos bimodales de tal modo que cada electrodo sea capaz de funcionar tanto como electrodo iontoforético como contraelectrodo junto con el electrodo o electrodos de detección y referencia apropiados.

Un potencióstato es un circuito eléctrico usado en medidas electroquímicas en celdas electroquímicas de tres electrodos. Se aplica un potencial entre el electrodo de referencia y el electrodo detector. La corriente generada en el electrodo detector fluye a través de los circuitos hasta el contraelectrodo (concretamente, no fluye corriente a través del electrodo de referencia para alterar su potencial de equilibrio). Pueden usarse dos circuitos potencióstáticos independientes para hacer funcionar los dos biosensores. La corriente eléctrica medida en el submontaje de electrodo detector es la corriente que está correlacionada con la cantidad de señal química correspondiente al analito.

La corriente detectada puede correlacionarse con la concentración de glucosa sanguínea del sujeto (por ejemplo, usando una técnica o algoritmo estadístico o combinación de técnicas) de modo que el controlador del sistema pueda exhibir la concentración de glucosa sanguínea real del sujeto medida por el sistema de muestreo. Dichas técnicas estadísticas pueden formularse como algoritmos e incorporarse a uno o más microprocesadores asociados al sistema de muestreo. Las aplicaciones de procesamiento de señal a modo de ejemplo incluyen, pero sin limitación, aquellas enseñadas en las siguientes patentes de EE.UU. nº 6.309.351, 6.299.578, 6.272.364, 6.233.471, 6.144.869, 6.356.776, 6.180.416 y 6.326.160.

El mecanismo de muestreo/detección y la interfaz de usuario pueden encontrarse en componentes separados (véase, por ejemplo, la solicitud de patente internacional PCT nº WO 0047109). Por tanto, el sistema monitorizador puede comprender al menos dos componentes, en el que el primer componente comprende un mecanismo de muestreo y un mecanismo de detección que se usan para extraer y detectar un analito, por ejemplo glucosa, y un segundo componente que recibe los datos del analito del primer componente, realiza el procesamiento de datos en los datos del analito para determinar la concentración de analito y expone entonces los datos de concentración de analito. Típicamente, se encuentran en ambos componentes las funciones del microprocesador (por ejemplo, control de un dispositivo de muestreo, dispositivo detector, aspectos del ciclo de medida, procedimientos informáticos,

diferentes aspectos de la manipulación o registro de datos, etc.). Como alternativa, los componentes del microprocesador pueden localizarse en uno o los demás de los al menos dos componentes. El segundo componente del sistema monitorizador puede asumir muchas formas incluyendo, pero sin limitación, las siguientes: un dispositivo pequeño que puede llevarse, por ejemplo, en el antebrazo, un dispositivo con forma de tarjeta de crédito (por ejemplo, una "tarjeta inteligente" o "tarjeta universal" que tiene un microprocesador incorporado como se describe, por ejemplo, en la patente de EE.UU. nº 5.892.661), un dispositivo similar a un mensáfono u otro de dichos dispositivos que comunican información al usuario visual, audible o cinestésicamente.

Adicionalmente, pueden añadirse componentes adicionales al sistema, por ejemplo, puede emplearse un tercer componente que comprende una pantalla de valores de analito o una alarma relacionada con la concentración de analito. En ciertas realizaciones, se incluye en el sistema una unidad de suministro. Es una unidad de suministro a modo de ejemplo, una unidad de suministro de insulina. Las unidades de suministro de insulina, tanto implantables como externas, son conocidas en la técnica y se describen, por ejemplo, en las patentes de EE.UU. nº 5.995.860, 5.112.614 y 5.062.841. Preferiblemente, cuando se incluye como componente, la unidad de suministro está en comunicación (por ejemplo, comunicación por cable o inalámbrica) con el mecanismo de extracción y/o detección de tal modo que el mecanismo de detección pueda controlar la bomba de insulina y regular el suministro de una cantidad adecuada de insulina al sujeto.

Las ventajas de separar el primer componente (por ejemplo, incluyendo las funciones de biosensor e iontoforesis) del segundo componente (por ejemplo, incluyendo algunas funciones de microprocesador y pantalla) incluyen mayor flexibilidad, discreción, privacidad y conveniencia para el usuario. Tener una unidad de medida pequeña y ligera permite la colocación de los dos componentes del sistema en un intervalo más amplio de sitios corporales, por ejemplo, el primer componente puede colocarse sobre el abdomen o la parte superior del brazo. Este intervalo más amplio de opciones de colocación puede mejorar la exactitud mediante una selección óptima del sitio de extracción (por ejemplo, torso en lugar de extremidades) y una mayor estabilidad de la temperatura (por ejemplo, mediante los efectos aislantes de la ropa). Por tanto, podrán colocarse los montajes colectores y detectores en un intervalo más amplio de sitios corporales. De forma similar, un microprocesador y una unidad de pantalla menores y menos conspicuos proporcionan un sistema conveniente y discreto mediante el que monitorizar analitos. Las lecturas del biosensor y las señales de control se transmitirán por tecnología cableada o inalámbrica entre el montaje colector y detector y la unidad de pantalla que podría tomar la forma de un dispositivo pequeño llevado, por ejemplo,

en el antebrazo, un mensáfono o un dispositivo del tamaño de tarjeta de crédito. Este sistema proporciona también la capacidad de transmitir un mensaje o señal de alerta durante el uso nocturno, por ejemplo, a un sitio alejado del sujeto que se está monitorizando.

En una realización, los dos componentes del dispositivo pueden estar en comunicación operativa mediante una conexión por cable o similar al cable. La comunicación operativa entre los componentes puede ser por enlace inalámbrico, concretamente proporcionada por un “cable virtual”, por ejemplo un enlace telemétrico. Este enlace telemétrico puede ser uni- o bidireccional entre los dos componentes. En el caso de más de dos componentes, los enlaces pueden ser una combinación cableado e inalámbrico.

5.0 Analitos a modo de ejemplo

El analito puede ser cualquier sustancia, componente específico o combinaciones de los mismos que se desee detectar y/o medir en un análisis químico, físico, enzimático u óptico. El procedimiento basado en CP puede emplearse siempre que la detección/medida del analito sea dependiente del tiempo, por ejemplo, el procedimiento de medida de detección proporciona una curva de respuesta que tiene una región cinética.

Los analitos que pueden medirse usando los procedimientos anteriores incluyen, pero sin limitación, aminoácidos, sustratos o productos enzimáticos que indican un estado patológico o afección, otros marcadores de estados patológicos o afecciones, drogas (por ejemplo, etanol, cocaína), agentes terapéuticos y/o farmacológicos (por ejemplo, teofilina, fármacos anti-VIH, litio, fármacos antiepilépticos, ciclosporina, productos quimioterapéuticos), electrolitos, analitos fisiológicos de interés (por ejemplo, urato/ácido úrico, carbonato, calcio, potasio, sodio, cloro, bicarbonato (CO_2), glucosa, urea (nitrógeno de urea sanguínea), lactato y/o ácido láctico, hidroxibutirato, colesterol, triglicéridos, creatina, creatinina, insulina, hematocrito y hemoglobina), gases sanguíneos (dióxido de carbono, oxígeno, pH), lípidos, metales pesados (por ejemplo, plomo, cobre) y similares. Pueden evaluarse también analitos en sistemas no biológicos usando los procedimientos anteriores.

En realizaciones preferidas, el analito es un analito fisiológico de interés, por ejemplo glucosa, o un producto químico que tiene acción fisiológica, por ejemplo un fármaco o agente farmacológico.

Para facilitar la detección del analito, puede disponerse una enzima (o enzimas) en el uno o más recipientes colectores. La enzima seleccionada es capaz de catalizar una reacción con el analito extraído en la medida en que pueda detectarse un producto de esta reacción, por ejemplo, que puede detectarse electroquímicamente a partir de la generación de una corriente, siendo dicha corriente detectable y proporcional a la cantidad de analito que reacciona. Es una

enzima adecuada la glucosa oxidasa, que oxida glucosa a ácido glucónico y peróxido de hidrógeno. La detección posterior de peróxido de hidrógeno en un electrodo de biosensor apropiado genera dos electrones por molécula de peróxido de hidrógeno, creando una corriente que puede detectarse y relacionarse con la cantidad de glucosa que entra en el dispositivo. La glucosa oxidasa está fácilmente disponible comercialmente y tiene características catalíticas bien conocidas. Sin embargo, pueden usarse también otras enzimas solas (para la detección de analitos individuales) o conjuntamente (para la detección de múltiples analitos), a condición de que catalicen específicamente una reacción con un analito o sustancia de interés para generar un producto detectable en proporción a la cantidad de analito así reaccionada.

De manera similar, puede usarse una serie de otros sistemas enzimáticos específicos de analito, funcionando dichos sistemas enzimáticos con técnicas generales muy parecidas. Por ejemplo, puede usarse un electrodo biosensor que detecta peróxido de hidrógeno para detectar etanol usando un sistema enzimático de alcohol oxidasa, o de forma similar ácido úrico con un sistema de urato oxidasa, colesterol con un sistema de colesterol oxidasa y teofilina con un sistema de xantina oxidasa.

Además, la enzima oxidasa (usada para la detección basada en peróxido de hidrógeno) puede reemplazarse por o complementarse con otro sistema rédox, por ejemplo, la enzima deshidrogenasa NAD-NADH, que ofrece una vía separada para la detección de analitos adicionales. Los sensores basados en deshidrogenasa pueden usar electrodos de trabajo compuestos por oro o carbono (mediante química mediada por ellos). Los ejemplos de analitos adecuados para este tipo de monitorización incluyen, pero sin limitación, colesterol, etanol, hidroxibutirato, fenilalanina, triglicéridos y urea.

Adicionalmente, la enzima puede eliminarse y la detección puede basarse en la detección electroquímica o potenciométrica de un analito. Dichos analitos incluyen, sin limitación, metales pesados (por ejemplo, cobalto, hierro, plomo, níquel, cinc), oxígeno, carbonato/dióxido de carbono, cloruro, fluoruro, litio, pH, potasio, sodio y urea. También el sistema de muestreo descrito en la presente memoria puede usarse para monitorización de fármacos terapéuticos, por ejemplo, la monitorización de fármacos antiepilépticos (por ejemplo fenitoína), la quimioterapia (por ejemplo adriamicina), la hiperactividad (por ejemplo ritalina) y contra el rechazo de órganos (por ejemplo, ciclosporina).

Preferiblemente, un electrodo sensor es capaz de detectar el analito que se ha extraído en uno o más recipientes colectores cuando está presente a niveles de concentración nominales. Los electrodos biosensores a modo de ejemplo adecuados y sistemas de muestreo asociados como se describen en la presente memoria se describen en las solicitudes de

patente internacional PCT nº WO 97/10499 y WO 98/442252.

Adicionalmente, los procedimientos basados en CP facilitan el análisis de múltiples analitos obtenidos en una sola muestra (por ejemplo, una muestra recogida en un solo recipiente usando extracción transdérmica), incluso cuando dichos múltiples analitos se están detectando por un producto de reacción común. Por ejemplo, puede usarse un dispositivo sensor para emplee varias enzimas oxidasas, por ejemplo, lactato oxidasa, uricasa y glucosa oxidasa. Cada una de estas enzimas tiene la capacidad de generar peróxido de hidrógeno cuando se pone en contacto con sus sustratos respectivos. Un solo sensor sensible, por ejemplo, a peróxido de hidrógeno (por ejemplo un electrodo de platino) no puede diferenciar entre el peróxido de hidrógeno originario de glucosa, de ácido úrico o de ácido láctico. Sin embargo, empleando los procedimientos basados en CP, puede resolverse la constante de velocidad aparente para cada reacción y la concentración de cada analito, es decir, el procedimiento basado en CP puede resolver las contribuciones individuales a la señal mediada por peróxido final global. Por tanto, con una potencia de cálculo adecuada, pueden obtenerse las concentraciones de cada analito. Las variables tales como pH y concentración enzimática permiten la manipulación de las constantes de velocidad aparente de cada enzima para ayudar a la resolución y minimizar la interferencia entre componentes. Adicionalmente, podría emplearse un sistema de factores de ponderación también en que, por ejemplo, las contribuciones por diferentes componentes se ponderaran de forma diferente basándose en su contribución conocida a la señal global.

Típicamente, las reacciones con sustrato para formar producto detectable, como se facilitan por diferentes enzimas, no interfieren entre sí. Los procedimientos basados en CP descritos en la presente memoria son particularmente útiles para la detección de múltiples analitos usando un producto de reacción común, por ejemplo peróxido de hidrógeno, en los que haya diferencias de al menos 3 veces, preferiblemente de 5 a 10 veces o más, en las constantes de velocidad de reacción para la conversión de los diferentes analitos en el producto de reacción común. Por ejemplo, la detección de glucosa y urea en una sola muestra puede facilitarse por el uso de las enzimas glucosa oxidasa y uricasa (urato oxidasa) ambas de las cuales proporcionan peróxido de hidrógeno como producto de reacción detectable común. La k_m de la glucosa oxidasa es de aproximadamente $3,3 \times 10^{-2}$ M y la k_m de la uricasa es de aproximadamente 10^{-5} M. Por ejemplo, pueden resolverse las señales correspondientes a glucosa y urea en una sola curva de respuesta de señal basándose en las constantes de velocidad aparente (concretamente la k_m) de las dos reacciones usando el modelo cinético predictivo de primer orden paralelo descrito en la presente memoria.

En el ejemplo descrito anteriormente, se forma un producto de reacción común

(concretamente peróxido de hidrógeno); sin embargo, esto no es un requisito. Un solo sensor puede detectar múltiples analitos y/o productos de reacción de analitos. Por ejemplo, un sensor de platino podría usarse para detectar tirosina y glucosa en una sola muestra. La tirosina se detecta, por ejemplo, mediante oxidación electroquímica directa a un potencial de electrodo adecuado (por ejemplo, aproximadamente 0,6V frente a Ag/AgCl). La glucosa se detecta, por ejemplo, usando glucosa oxidasa y detectando el producto de reacción peróxido de hidrógeno. Por ejemplo, las señales correspondientes a tirosina y glucosa pueden resolverse en una sola curva de respuesta de señal basándose en las constantes de velocidad aparente (concretamente la k_m) de las dos reacciones usando el modelo cinético predictivo de primer orden paralelo descrito en la presente memoria.

Generalmente, cuando se detectan múltiples analitos con un solo sensor, se prefiere que, en una sola curva de respuesta, las señales primarias correspondientes a cada analito estén separadas en el tiempo, por ejemplo, que una reacción del analito con el sensor sea rápida (k_1) y una segunda reacción del analito con el sensor sea más lenta (k_2), concretamente $k_1 \gg k_2$.

Pueden emplearse diferentes dispositivos y/o sistemas de detección también para distinguir entre señales. Por ejemplo, puede usarse un primer gel que contiene glucosa oxidasa asociado a un primer sensor de platino para la detección de glucosa, mientras que puede usarse un segundo gel que contiene uricasa asociado a un segundo sensor de platino para la detección de urea. Los procedimientos basados en CP pueden usarse entonces para modelizar individualmente las curvas de respuesta de señal generadas en cada sensor.

Parte experimental

Los siguientes ejemplos se ofrecen para proporcionar a los expertos en la técnica una divulgación y descripción completa de cómo preparar y usar los dispositivos, procedimientos y fórmulas anteriores incluyendo los dispositivos de la presente invención, y no se pretende que limiten el alcance de lo que el inventor considera como la invención. Se ha procurado asegurar la exactitud con respecto a los números usados (por ejemplo, cantidades, temperaturas, etc.), pero deberían reconocerse algunos errores experimentales y desviaciones. A menos que se indique otra cosa, las partes son partes en peso, el peso molecular es peso molecular medio ponderado, la temperatura es en grados centígrados y la presión es atmosférica o casi.

Ejemplo 1

Discusión de los procedimientos de integración PIL y de 7 minutos

Se recogieron los datos usando GlucoWatch Biographers en sujetos humanos. Se monitorizó la respuesta de electrodo a la glucosa. Se transfirieron entonces las respuestas de

corriente a un ordenador para procesamiento de datos. Se monitorizaron los sujetos durante aproximadamente 26 horas. Brevemente, se extrajeron por vía transdérmica muestras que comprendían glucosa del sujeto usando un GlucoWatch Biographer en contacto operativo con una superficie cutánea de cada sujeto. Se obtuvieron las señales de corriente medida a lo largo del tiempo. Las señales de corriente medida comprendían una curva de corriente de respuesta de señal de corriente medida de la glucosa extraída, en la que la señal de corriente medida está relacionada específicamente con la cantidad de glucosa en un hidrogel de un GlucoWatch Biographer. Después de la integración, se obtuvo una señal de carga medida a lo largo del tiempo. La señal de carga medida comprendía una curva de respuesta de señal de carga medida que estaba relacionada específicamente con la cantidad (o concentración) de glucosa en el hidrogel.

Se analizaron los datos brutos de 25 GlucoWatch Biographer usando tanto el procedimiento de integración de punto fijo de 7 minutos (véase, por ejemplo, GlucoWatch Biographer en la sección de Definiciones 1.0.0-1.1.2) como el enfoque de CP S_{∞} (véase la sección 2.0.0, Cinética predictiva). Se compararon los resultados de los dos procedimientos. La “pendiente de nC” es la pendiente de mínimos cuadrados de la curva de la relación entre la señal de carga y la GS de referencia. Se da en (nC/(mg/dl)), y puede considerarse como una medida de la sensibilidad del sistema.

La Tabla 2 presenta una comparación de datos de los dos procedimientos que muestran las pendientes de nC medias para diferentes intervalos temporales obtenidas a partir de los procedimientos de integración de 7 minutos y de CP. En la Tabla 2, se comparan las pendientes de nC medias basadas en los datos de 25 GlucoWatch Biographer. Debido a que los datos de 26 h exhibían un descenso de señal significativo a lo largo del tiempo, las pendientes de nC se enumeran separadamente para los tres intervalos de tiempo más cortos T1 (3 h-10 h), T2 (10 h-17 h) y T3 (17 h-26 h).

Tabla 2

PENDIENTE (nC/(mg/dl))	3 h – 10 h (T1)		10 h – 17 h (T2)		17 h- 26 h (T3)	
	7 min	CP	7 min	CP	7 min	CP
Media	368	432	156	213	77	87
Desv. est.	205	256	44	72	37	69

Basándose en la comparación de las “pendientes de nC”, el procedimiento de CP daba mayor sensibilidad que la integración de 7 minutos de S_{∞} . Sin embargo, como se muestra por los datos presentados en la Tabla 3, la carga estimada por CP mostraba una correlación algo menor con la GS de referencia que la carga integral de 7 minutos. Los datos de la Tabla 3

muestran la correlación para diferentes intervalos temporales obtenidos a partir de los procedimientos de integración de 7 minutos y de CP. El coeficiente de determinación de la correlación (R^2) es un indicador del grado de ajuste entre el valor integral y la concentración de glucosa como se da por la lectura de glucosa sanguínea de referencia.

5

Tabla 3

R^2	3 h - 10 h (T1)		10 h - 17 h (T2)		17 h - 26 h (T3)	
	7 min	CP	7 min	CP	7 min	CP
Media	0,79	0,75	0,93	0,89	0,80	0,78

Como puede observarse a partir de los datos presentados anteriormente, había un descenso drástico de la señal a lo largo del tiempo con ambos procedimientos de 7 minutos y CP S_{∞} . Ambos procedimientos conducen a estimaciones de señal de carga que exhibían un descenso de señal similar. Esto se ilustra adicionalmente en la Tabla 4, en que se dan las relaciones de pendientes de nC para diferentes intervalos temporales en términos de porcentajes.

10

Tabla 4

Relaciones de pendiente	T2/T1		T3/T1		T3/T2	
	7 min	CP	7 min	CP	7 min	CP
Media (%)	57,4	58,8	35,8	37,7	53,6	47,3
Desv. est. (%)	39,5	34,7	49,4	66,9	30,2	41,9

Estos resultados sugerían que la aplicación directa del enfoque de CP S_{∞} puede no compensar completamente la degradación de señal.

15

Ejemplo 2

El efecto de $1/k_2$

Se muestra en la Figura 16(b) un ejemplo típico del efecto de $1/k_2$. En este ejemplo, se calculó la señal de carga usando el procedimiento de punto fijo de 7 minutos (Figura 16, panel a) y se calculó el $1/k_2$ a partir del ajuste de datos de 3 min a la Ec. CP (3A) (Figura 16, panel b) como sigue:

20

$$Q_t = S_0 + \frac{c_1}{k_1}(1 - e^{-k_1 t}) + \frac{c_2}{k_2}(1 - e^{-k_2 t}) \quad (Ec. 3A)$$

Se representaron los valores del procedimiento de punto fijo y de $1/k_2$ junto con la GS de referencia como funciones del tiempo transcurrido (TT). Tanto la señal de carga de 7 minutos como la señal de $1/k_2$ se habían convertido en lecturas de glucosa usando una simple calibración de un solo punto a 1 h de TT. Es un cálculo a modo de ejemplo de la concentración

25

de glucosa basada en la señal de carga el siguiente:

$$[Glu]_t = \frac{[Glu]_{cal}}{nC_{cal}} (nC(\text{de la señal de 7 min}))_t$$

5 en el que Glu_t es la concentración de glucosa a tiempo t , Glu_{cal} es la concentración de glucosa en el momento de la calibración, que corresponde a nC_{cal} , la carga de nC (integral de corriente en el momento de la calibración) y $(nC \text{ señal de 7 minutos})_t$ es la señal de nC a lo largo de 7 minutos a tiempo t .

Es un cálculo a modo de ejemplo basado en $1/k_2$ el siguiente:

$$[Glu]_t = \frac{[Glu]_{cal}}{(1/k_2)_{cal}} (1/k_2)_t$$

10 en el que Glu_t es la concentración de glucosa a tiempo t , Glu_{cal} es la concentración de glucosa en el momento de la calibración, que corresponde al $1/k_2$ estimado en el momento de la calibración, y $(1/k_2)_t$ es el $1/k_2$ estimado a tiempo t .

(En el caso en que el efecto de $1/k_2$ esté causado por el hecho de que la velocidad de mutarrotación depende de la concentración de glucosa de modo típico para las reacciones enzimáticas, la fórmula de calibración debería tener una forma algo más general que la presentada anteriormente. Más específicamente, si $\alpha \rightarrow \beta$, la velocidad de mutarrotación k_α es

$$k_\alpha = \frac{f_\alpha}{m + [\alpha]}$$

15 en la que $[\alpha]$ es la concentración de glucosa α y f_α y m son parámetros de la reacción enzimática de mutarrotación, y si k_2 es esencialmente igual a k_α , entonces la fórmula de calibración tendría la forma:

$$20 \quad [Glu]_t = \frac{[Glu]_{cal} - B}{(1/K_2)_{cal}} (1/K_2)_t + B$$

en la que B es un parámetro ajustable relacionado con f_α y m .

25 El perfil de glucosa sanguínea exhibía tres máximos pronunciados: el máximo inicial aproximadamente a 1,5 h de TT, el segundo máximo alto que alcanza más de 300 mg/dl a las 15 horas de TT y el tercer máximo de GS menor a aproximadamente 21 horas. La señal de carga integral de 7 minutos seguía los tres máximos, pero exhibía una fuerte degradación de señal, de modo que la reflexión del tercer máximo de GS era apenas visible en la señal calibrada integral de 7 minutos. En contraposición, la señal de $1/k_2$ no sólo seguía estrechamente los cambios de SSG, sino que tampoco mostraba signos de degradación de señal.

30 Ejemplo 3

Análisis de la correlación de K_{min} y $K_{relación}$ con la cantidad o concentración de analito

Para confirmar las observaciones visuales obvias ejemplificadas en la Figura 16 de

modo más cuantitativo, se analizaron los datos de 119 GlucoWatch Biographers.

Se efectuaron ambos análisis de $K_{\text{mín}}$ y $K_{\text{relación}}$ en conjuntos de datos de 119 GlucoWatch Biographer que se habían aplicado a sujetos humanos. Se siguieron las mismas etapas de ejecución para calcular los valores de $\{c_1, c_2, k_1 \text{ y } k_2\}$ para cada ciclo catódico. Se calcularon entonces los análisis de $K_{\text{mín}}$ y $K_{\text{relación}}$ y se emparejaron con los valores de GS de referencia.

Debido a que cada estimación (concretamente parámetro ajustado) tenía unidades diferentes, se realizó una calibración de un punto a tiempo transcurrido (TT) 1:14 (o primera GS de referencia disponible) y se convirtieron los valores de glucosa estimados a la misma unidad (mg/dl). Se estimaron los parámetros c_1, c_2, k_1 y k_2 usando la siguiente ecuación ajustada a los primeros 3 minutos de datos de carga de señal en cada punto temporal:

$$Q_t = S_0 + \frac{c_1}{k_1}(1 - e^{-k_1 t}) + \frac{c_2}{k_2}(1 - e^{-k_2 t}) \quad (\text{Ec. 3A})$$

Se recogieron los datos a temperatura ambiente usando GlucoWatch Biographers en sujetos humanos como se describe anteriormente. Se ajustó el modelo de CP, Ec. (3a) a una porción inicial (típicamente los 3 primeros minutos) de la señal de carga de GlucoWatch Biographer y se determinaron los valores para los parámetros. Se efectuó el ajuste no lineal (optimización de los parámetros del modelo) usando el algoritmo de minimización de Levenberg-Marquardt. Se usaron el modelo matemático representado por la Ec. (3A) y un procedimiento de minimización de errores (Levenberg-Marquardt) para estimar de forma iterativa los valores de los parámetros usando el modelo y procedimiento de minimización de errores para ajustar una curva de respuesta predicha a la curva de respuesta de señal medida. El procedimiento de minimización de errores proporcionaba un error calculado basado en las diferencias entre las curvas de respuesta de señal predicha y medida. Se efectuó de forma iterativa la estimación hasta que el error calculado entre las curvas de respuesta de señal predicha y mínima era mínimo (concretamente, usar valores alternativos de los parámetros ajustados producía mayor error) o hasta que no se observaba un cambio estadísticamente significativo adicional del error calculado, en cuyo momento se detenía la estimación iterativa de los parámetros. La estimación iterativa y la minimización de errores dieron como resultado una curva de respuesta predicha correspondiente a la curva de respuesta de señal medida. Adicionalmente, la estimación iterativa proporciona los valores estimados para todos los parámetros del modelo matemático, incluyendo c_1, c_2, k_1 y k_2 .

Se calculó la concentración de glucosa como se describe en el ejemplo 2 para $1/k_2$, usando la siguiente ecuación:

$$[Glu]_t = \frac{[Glu]_{\text{cal}}}{(1/k_2)_{\text{cal}}}(1/k_2)_t$$

Se efectuaron los análisis de pendiente mínimos cuadrados, intersección de mínimos cuadrados y correlación para los procedimientos de K_{\min} y $K_{\text{relación}}$ a diferentes intervalos. Se presentan en las Tablas 5, 6 y 7 los valores promediados para 119 GlucoWatch Biographer. En estas tablas, el primer intervalo corresponde al tiempo transcurrido (TT) 1:34 a 7:54, el segundo intervalo corresponde al TT 8:14 a 16:54 y el tercer intervalo corresponde al TtT 17:14 a 25:54. Se investigaron los rendimientos de ambas K_{\min} y $K_{\text{relación}}$.

En la Tabla 5, se presentan los valores de correlación promediados para cada procedimiento a diferentes intervalos temporales. Los datos de la Tabla 5 representan coeficientes de correlación de la determinación. En la Tabla 5, las correlaciones menores de 0 no se incluyeron en los promedios, y las correlaciones de sólo dos puntos emparejados, que dan como resultado 1,0, no se incluyeron en el análisis.

Tabla 5

R CUADRADO	Primer intervalo		Segundo intervalo		Tercer intervalo	
	K_{\min}	$K_{\text{relación}}$	K_{\min}	$K_{\text{relación}}$	K_{\min}	$K_{\text{relación}}$
Media	0,57	0,53	0,65	0,66	0,53	0,53
Desv. est.	0,31	0,34	0,29	0,29	0,30	0,31
R CUADRADO	TODOS					
	K_{\min}	$K_{\text{relación}}$				
Media	0,47	0,47				
Desv. est.	0,29	0,29				

Aunque los valores de correlación para los procedimientos de K_{\min} y $K_{\text{relación}}$ eran ligeramente bajos, la baja correlación de K_{\min} en los segmentos menores podría ser debida a las variaciones en la estimación de k_2 y puede arreglarse optimizando los parámetros de predicción. Sin embargo, incluso estas ligeras variaciones en la estimación de k_2 no afectan al rendimiento global del parámetro k_2 como indicador de la concentración o cantidad de analito. Adicionalmente, los datos mostraron una buena correlación promediada en el proceso de 25 h.

En la Tabla 6, se presentan las pendientes promediadas para cada procedimiento a diferentes intervalos temporales. En la Tabla 6, las pendientes menores de 0 no se incluyeron en los promedios, y las pendientes mayores de 2,0 en el primer intervalo no se incluyeron en los promedios. Los nuevos procedimientos, especialmente K_{\min} , tenían una pendiente consistente para todos los intervalos. Globalmente, (Tabla 6, TODOS), la K_{\min} tenía una mayor pendiente promediada, lo que significa una mayor sensibilidad de analito.

Tabla 6

PENDIENTE	Primer intervalo		Segundo intervalo		Tercer intervalo	
	K _{mín}	K _{relación}	K _{mín}	K _{relación}	K _{mín}	K _{relación}
Media	0,73	0,57	0,83	0,62	0,62	0,43
Desv. est.	0,45	0,38	0,64	0,53	0,49	0,33
PENDIENTE	TODOS					
	K _{mín}	K _{relación}				
Media	0,66	0,51				
Desv. est.	0,46	0,35				

Los datos en la Tabla 6 apoyan que K_{mín} y K_{relación} proporcionan indicadores sensibles de la concentración o cantidad de analito que no se degradan durante el periodo de tiempo de 26 h del experimento.

5 Para investigar si K_{mín} y K_{relación} estaban sujetas a degradación de la señal, se usó un índice de degradación. Se calcularon las relaciones de pendiente entre intervalos para cuantificar la degradación de la señal de un intervalo a otro. La relación de pendiente era la siguiente:

$$Relación\ de\ pendiente_{AB}(\%) = \frac{pendiente\ en\ int\ ervalo\ A}{pendiente\ en\ int\ ervalo\ B}$$

10 En la Tabla 7, se presentan las relaciones de pendiente promediadas para cada procedimiento a diferentes intervalos temporales. En la Tabla 7, las relaciones menores de 0 y mayores de 300% no se incluyeron en el análisis.

Tabla 7

Relación de pendiente	T2/T1		T3/T1		T3/T2	
	K _{mín}	K _{relación}	K _{mín}	K _{relación}	K _{mín}	K _{relación}
Media	112,3%	109,7%	90,3%	84,6%	76,2%	84,7%
Desv. est.	74,1%	68,5%	66,0%	62,7%	46,0%	65,0%

15 Los datos presentados anteriormente apoyan la conclusión de que ambas K_{mín} y K_{relación} mantienen el nivel de señal estacionario durante todo el proceso. En consecuencia, estos datos sugieren que la degradación de señal tenía un efecto reducido sobre la determinación de la concentración o cantidad de analito cuando se usaban K_{mín} y K_{relación} como parámetros para estimar la concentración o cantidad de analito. Se presenta en el ejemplo 4 una comparación de los resultados obtenidos con el procedimiento de CP S_∞ y el procedimiento de 1/k₂.

20 En conclusión, se observa que la K_{mín} (1/k₂) es proporcional a la concentración de

glucosa en el gel. La mayor concentración de glucosa en el gel posiblemente retarda el proceso más lento y aparece en la constante de tiempo predicha.

5 La alta correlación de K_{\min} ($1/k_2$) con la GS de referencia con menos degradación de señal la hace un candidato potencialmente valioso como entrada en un algoritmo alternativo que pueda aumentar la duración de uso de dispositivos monitorizadores GlucoWatch Biographer de próximas generaciones.

Ejemplo 4

Comparación de los resultados del procedimiento de CP S_{∞} con el procedimiento de $1/k_2$

10 Se compararon los resultados obtenidos a partir de las señales de $1/k_2$ con los resultados de las señales de carga, que se estimaron usando el procedimiento de CP S_{∞} (Ejemplo 3, véase anteriormente la sección 2.0.0, Cinética predictiva). Debido a que los datos de CP eran muy similares a las señales de carga obtenidas con el procedimiento de integración de 7 minutos, se usaron sólo los resultados de CP como referencia; pero puede esperarse un contraste similar para el procedimiento de integración de 7 minutos.

15 Debido a que la señal de $1/k_2$ y la señal de carga tienen diferentes unidades, no pueden compararse directamente. Por lo tanto, se supuso una calibración de un punto emparejando la glucosa sanguínea conocida con las señales a las 1:14 horas TT (o en la primera GS de referencia disponible). Se realizó entonces el análisis para la señal calibrada (dado en mg/dl). Se retiraron varios valores atípicos visualmente obvios (176 de 8925 lecturas) con los fines de
20 este análisis. Se calcularon la pendiente de mínimos cuadrados y el coeficiente de correlación con respecto a la GS de referencia para ambas clases de señales a diferentes intervalos de TT. El primer intervalo temporal (temprano) correspondía a un TT entre las 1:34 h y 7:54 h, el segundo intervalo (medio) correspondía a las 8:14 h a las 16:54 h y el tercer intervalo (tardío) estaba entre las 17:14 h y las 25:54 h de TT. Se presentan en la Tabla 8 los resultados por
25 GlucoWatch Biographer promediados. En la Tabla 8, se representan las pendientes promediadas y correlación frente a la GS de referencia para diferentes intervalos temporales obtenidos a partir de la señal de carga de CP calibrada y a partir de la señal de $1/k_2$ calibrada.

Tabla 8

Periodo de tiempo	Relación de pendiente	CP (S_{∞})		1/k ₂	
		Pendiente	R ²	Pendiente	R ²
Temprano (T1) (TT: 1:34-7:54)	Media Desv. est.	0,84 0,47	0,59	0,74 0,45	0,57
Medio (T2) (TT: 8:14-16:54)	Media Desv. est.	0,39 0,30	0,68	0,83 0,64	0,65
Tardío (T3) (TT: 17:14-25:54)	Media Desv. est.	0,22 0,18	0,63	0,62 0,49	0,53
Todos los periodos (TT: 1:34-25:54)	Media Desv. est.	0,42 0,30	0,34	0,66 0,46	0,47

Aunque el procedimiento de CP S_{∞} inicialmente (en el periodo temporal “temprano”) conduce a una mayor pendiente, se reduce rápidamente en los intervalos temporales posteriores. Por otro lado, la señal calibrada de 1/k₂ exhibe casi las mismas pendientes para todos los intervalos temporales. En todo el periodo de monitorización, 1/k₂ da una pendiente promediada mayor que el enfoque de CP S_{∞} . Esto significa que el enfoque de 1/k₂ proporciona mayor sensibilidad que el procedimiento de CP y, por consiguiente, también mayor sensibilidad que el procedimiento de 7 minutos estándar.

Se presentan en la Tabla 9 las relaciones de pendientes medias para diferentes intervalos temporales y para diferentes procedimientos. Estas relaciones pueden usarse para cuantificar el grado de degradación de señal. La conclusión de que la señal de carga obtenida usando el procedimiento de CP S_{∞} está sometida a degradación de la señal se confirma por los datos de la Tabla 9. De promedio, la señal de CP en el segundo intervalo (medio) es sólo la mitad (51%) de la señal en el primer intervalo (temprano) y en el tercer intervalo (tardío), se vuelve sólo un tercio (33%) de la señal en el intervalo temprano. Por otro lado, la señal de 1/k₂ se mantiene aproximadamente al mismo nivel a lo largo de todo del proceso. La Tabla 9 presenta las relaciones de pendientes promediadas para diferentes intervalos temporales (señal de carga de CP calibrada frente a señal de 1/k₂ calibrada).

Tabla 9

Periodos de tiempo		CP (S_{∞})	$1/k_2$
Medio/temprano= T2/T1	Media (%)	51	112
	Desv. est.	43	74
Tardío/temprano= T3/T1	Media (%)	33	90
	Desv. est.	39	66
Tardío/medio= T3/T2	Media (%)	62	76
	Desv. est.	48	46

Estos resultados presentados en las Tablas 8 y 9 sugieren que los procedimientos anteriores tienen valores de pendiente más consistentes entre los intervalos temporales temprano (tiempo transcurrido 1:34 - 7:54), medio (tiempo transcurrido 8:14 - 16:54) y tardío (tiempo transcurrido 17:14 - 25:54) en comparación con la aplicación de CP S_{∞} . La pendiente es una buena indicación de la sensibilidad del sistema. Cuanto más consistente la sensibilidad, más estable es el sistema. Adicionalmente, los procedimientos anteriores son menos susceptibles de degradación de señal respecto al procedimiento de CP S_{∞} . Las relaciones de pendiente son buenos indicadores de degradación de señal. La relación de pendiente de los procedimientos de la presente invención permanecía en el intervalo de ~10% del intervalo temprano para los intervalos medio y tardío. Sin embargo, la señal (S_{∞}) del procedimiento CP S_{∞} se degradaba un 50% desde el temprano al medio y un 66% del temprano al tardío. La degradación de la señal es uno de los rasgos más importantes a mejorar para un sistema estable y fiable. También los procedimientos anteriores tenían una correlación similar con la GS de referencia al procedimiento de CP S_{∞} durante un tiempo corto; pero tenían una mayor correlación con la correlación de GS de referencia a lo largo de un tiempo largo, puesto que resolvían el problema de degradación de señal a lo largo de un tiempo largo.

La aplicación directa del efecto de $1/k_2$ como procedimiento para seguir la glucosa sanguínea (u otros niveles de analito, por ejemplo, la cantidad o concentración) proporcionó buenos resultados. Además, el efecto de $1/k_2$ puede usarse como base para desarrollar diversos nuevos procedimientos para compensar la degradación de señal. Se ha descrito anteriormente un ejemplo de dicho procedimiento. El análisis básico de los datos brutos (no cribados) condujo a la conclusión de que los nuevos procedimientos de procesamiento de señal basados en el efecto de $1/k_2$ actuaban mejor que el procedimiento de CP S_{∞} y mejor que el procedimiento de integración de 7 minutos estándar (aunque ambos de estos procedimientos proporcionan estimaciones buenas y fiables de la concentración de glucosa sanguínea a lo largo de intervalos de tiempo definidos). Los procedimientos basados en $1/k_2$

descritos en la presente memoria daban mayor sensibilidad, menor degradación de la señal y mayor correlación global con la GS de referencia.

Como puede observarse por los datos presentados anteriormente, en general, el procedimiento de $1/k_2$ proporciona una mejora respecto al procedimiento de CP S_{∞} . Debido a que el procedimiento de CP S_{∞} y el procedimiento de integración de 7 minutos estándar proporcionan resultados similares (véase el ejemplo 1), estos resultados sugieren que el procedimiento de $1/k_2$ proporciona una mejora respecto al procedimiento de integración de 7 minutos estándar también. El procedimiento de $1/k_2$ da mayor sensibilidad, menor degradación de señal y mayor correlación global.

10 Ejemplo 5

Compensación de la degradación de señal

En la Figura 17, panel (a), se representa el factor de ganancia G (calculado como la media para los sensores A y B a partir del mismo conjunto de datos que se usó para ilustrar el efecto de $1/k_2$ en la Figura 16) en función del tiempo transcurrido (Figura 17, panel (a); 15 rombos). En la figura, la curva continua representa el factor de ganancia suavizado usando una media móvil de 5 puntos. Debido a que no se espera que G dependa de la GS, la operación de suavizado se justifica aquí ya que no debería causar ningún daño a la información sobre la GS real. Los triángulos corresponden al mismo factor G suavizado, pero normalizado por el primer valor de G disponible. Al suavizar los datos, se perdieron los cuatro primeros puntos de G . 20 Estos puntos se reemplazaron por “1” en la versión normalizada. Este procedimiento no debería afectar a los resultados, porque había muy poca degradación de señal observada en las 2 primeras horas de funcionamiento del GlucoWatch Biographer. El factor de ganancia normalizado proporciona una estimación aproximada de cuánta degradación de señal aparece en la aplicación de GlucoWatch Biographer. En el caso particular mostrado en la Figura 17, la 25 señal aproximadamente a 24 h de TT era casi 4 veces menor que al inicio del periodo de monitorización. Obsérvese que G mide la degradación de señal individualmente para cada aplicación de GlucoWatch Biographer particular, y puede usarse para compensar la degradación de señal “en operación” o instantáneamente. Esto es relevante, porque la degradación de señal puede variar significativamente para sujetos diferentes así como para 30 aplicaciones de GlucoWatch Biographer diferentes para el mismo sujeto.

En la señal de carga calculada usando el procedimiento de punto fijo de 7 minutos (representada en la Figura 16 panel (a)), se corrigió la degradación de señal multiplicándola por el factor de ganancia G normalizado y suavizado. Se obtuvo el factor de ganancia normalizado y suavizado tomando un valor de $1/c_2$ medio móvil de 5 puntos. Por ejemplo, se 35 multiplica la carga a tiempo t (concretamente, la carga basada en un ciclo de medido completo

en que se promedian los valores de carga relacionados con glucosa de los sensores A y B) por un valor de $1/c_2$ medio, estando basada la media en los valores de $1/c_2$ para los tiempos t , $(t-1)$, $(t-2)$, $(t-3)$ y $(t-4)$. Se representa la señal resultante (calibrada 1 h de TT emparejando la señal con el valor de GS) en la Figura 17(b) junto con los datos de GS de referencia. Se observó que el procedimiento descrito de compensación de degradación de señal funciona muy bien, como se muestra en los datos presentados en la presente memoria.

El análisis estadístico de 116 GlucoWatch Biographer confirmó que el procedimiento anteriormente descrito para compensación de degradación de señal conduce a señales de carga de 7 minutos de degradación de señal compensada que exhiben pendientes altas y consistentes y una alta correlación con la GS de referencia en todo el periodo de monitorización de 25 horas. Esto se ilustra en la Tabla 10, en que se comparan las pendientes promediadas para diferentes intervalos temporales y para el procedimiento integral de 7 minutos estándar con las de degradación de señal corregida. La Tabla 10 presenta los datos de relaciones de pendientes promediadas para diferentes intervalos temporales y la señal de carga de integración de 7 minutos frente a la misma señal con compensación de la degradación de señal.

Tabla 10

Relación de pendiente de periodos de tiempo		Señal de integración de 7 minutos	Señal de 7 minutos con compensación de señal
Medio/temprano= T2/T1	Media (%) Desv. est.	44 36	101 76
Tardío/temprano= T3/T1	Media (%) Desv. est.	32 26	101 72
Tardío/medio= T3/T2	Media (%) Desv. est.	67 43	98 50

La Tabla 11 presenta una comparación del rendimiento del procedimiento de integración de 7 minutos (7 min), el procedimiento de CP S_{∞} (CP), el procedimiento de señal de $1/k_2$ ($1/k_2$) y el procedimiento de corrección de la señal de carga de 7 minutos usando el factor de ganancia $G = 1/c_2$ ($G-7\text{min}$). Debido a la diferencia entre los esquemas de acondicionamiento de datos y el número de GlucoWatch Biographer en los estudios presentados anteriormente, era difícil crear una matriz de comparación de rendimiento para los diferentes procedimientos. En consecuencia, se creó una matriz de comparación de rendimiento (Tabla 11) para el mismo conjunto de datos y los mismos GlucoWatch Biographer de un tamaño de estudio que comprendía 107 GlucoWatch Biographer. Se calibraron los GlucoWatch Biographer a TT 1:14 o con el primer valor de glucosa sanguínea de referencia

disponible con una simple calibración de un punto (no se aplicó el algoritmo de MOE).

Las métricas de rendimiento fueron las siguientes. Para diversos intervalos temporales, se dan la diferencia relativa media (DRM), diferencia relativa absoluta media (DRAM), pendiente y coeficiente de determinación (R^2) para las señales calibradas a 1:14 TT, respecto a la GS de referencia. Para cada procedimiento, y para los diferentes intervalos temporales, la Tabla 11 enumera la diferencia relativa media (DRM), diferencia relativa absoluta media (DRAM), coeficiente de determinación (R^2) y pendiente de las señales (calibradas a 1:14 TT) respecto a la GS de referencia. (La DRM se define como la media de las diferencias entre la señal calibrada y la GS de referencia normalizada por la GS de referencia, y la DRAM se define como la media de los valores absolutos de las diferencias entre la señal calibrada y la GS de referencia, de nuevo normalizada por la GS de referencia).

Tabla 11

		DRM		DRAM		Pendiente		R2
		Medi a	Desv. est.	Medi a	Desv. est.	Medi a	Desv. est.	Medi a
Temprano (T1) (ET: 1:14-7:54)	7 min	-17%	25%	28%	18%	0,87	0,48	0,66
	CP	-20%	24%	31%	18%	0,90	0,50	0,64
	1/k₂	6%	33%	33%	19%	0,84	0,64	0,57
	G-7 min	-3%	28%	27%	16%	0,78	0,54	0,61
Medio (T2) (ET: 8:14-16:54)	7 min	-60%	21%	63%	14%	0,36	0,23	0,70
	CP	-62%	20%	65%	15%	0,38	0,27	0,68
	1/k₂	-14%	49%	44%	30%	0,80	0,57	0,67
	G-7 min	-9%	50%	42%	32%	0,77	0,51	0,67
Tardío (T3) (ET: 17:14-25:54)	7 min	-67%	18%	68%	15%	0,26	0,15	0,66
	CP	-69%	17%	70%	15%	0,23	0,18	0,65
	1/k₂	-20%	42%	46%	21%	0,60	0,37	0,56
	G-7 min	-4%	55%	48%	32%	0,79	0,48	0,60
Todos los periodos (ET: 1-14-25:54)	7 min	-51%	17%	55%	12%	0,42	0,28	0,34
	CP	-53%	17%	57%	12%	0,44	0,34	0,34
	1/k₂	-12%	35%	40%	17%	0,69	0,46	0,46
	G-7 min	-4%	43%	41%	25%	0,69	0,41	0,53

Los resultados demuestran que los procedimientos de la presente invención (concretamente la técnica de $1/k_2$) dan como resultado una mayor sensibilidad, menor degradación de señal, menor DRM negativa, menor DRAM y mayor correlación global que el procedimiento de integración de 7 minutos estándar o el procedimiento de CP S_∞. Los

5 procedimientos anteriores pueden ser útiles para aumentar el tiempo de monitorización eficaz de un dispositivo monitorizador GlucoWatch Biographer con un solo AutoSensor durante hasta y más allá de 24 horas (en contraposición con el periodo de uso típico de 12-13 horas observado actualmente con el procedimiento de integración de 7 minutos estándar empleado en el GlucoWatch Biographer o el GlucoWatch G2 Biographer). Adicionalmente, estos parámetros ($1/k_2$ y $1/c_2$) pueden usarse como parámetros de entrada en otros algoritmos, por ejemplo MOE, para refinar estimaciones de la cantidad o concentración de analito.

10 Como resulta evidente para un experto en la técnica, pueden hacerse diversas modificaciones y variaciones de las realizaciones anteriores sin apartarse del alcance de esta invención, que se define mediante las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Uno o más microprocesadores que comprenden programación para controlar:
la obtención de una señal de carga medida a lo largo del tiempo, que comprende una
curva de respuesta de señal de carga medida relacionada específicamente con la cantidad o
5 concentración de glucosa extraída de un sujeto, en la que dicha curva de respuesta de señal
de carga medida comprende una región cinética;

usando (i) un modelo matemático como se presenta en la Ec. (3A)

$$Q_t = S_0 + \frac{c_1}{k_1}(1 - e^{-k_1 t}) + \frac{c_2}{k_2}(1 - e^{-k_2 t}) \quad (Ec. 3A)$$

10 en la que "Q" representa la carga, "t" representa el tiempo transcurrido, "S₀" es un parámetro
ajustado, "c₁" y "c₂" son términos preexponenciales que corresponden a la contribución de la
corriente eléctrica a t= 0 para la primera y segunda reacciones, respectivamente, "k₁" y "k₂" son
constantes de velocidad de la primera y segunda reacciones, respectivamente, y (ii) un
procedimiento de minimización de errores, para estimar de forma iterativa los valores de los
parámetros S₀, c₁, c₂, k₁ y k₂ usando dicho modelo y procedimiento de minimización de errores
15 para ajustar una curva de respuesta predicha a dicha región cinética de dicha curva de
respuesta de señal de carga medida, en la que (a) el procedimiento de minimización de errores
proporciona un error calculado basándose en las diferencias entre las regiones cinéticas de
dichas curvas de respuesta de señal de carga predicha y medida y (b) dicha estimación se
efectúa de forma iterativa hasta que el error calculado entre las curvas de respuesta de señal
20 de carga predicha y medida se minimiza o hasta que no se observa un cambio
estadísticamente significativo adicional en el error calculado, en cuyo momento se detiene la
estimación iterativa de los parámetros, dando como resultado dicha estimación iterativa y
minimización de errores valores estimados de dichos parámetros; y

25 caracterizado porque dicho uno o más microprocesadores comprenden adicionalmente
programación para controlar la correlación de 1/k₂ con la cantidad de concentración de glucosa
para proporcionar una medida de la cantidad o concentración de glucosa en el sujeto.

2. El uno o más microprocesadores de la reivindicación 1, que comprende adicionalmente
programación para controlar un ciclo de medida que comprende (a) hacer funcionar un
dispositivo de muestreo para extraer una muestra del sujeto, comprendiendo dicha muestra
30 glucosa, y (b) hacer funcionar un dispositivo detector para obtener una señal de carga medida
a lo largo del tiempo.

3. El uno o más microprocesadores de la reivindicación 2, programado adicionalmente
para efectuar una serie de ciclos de medida que dan como resultado una serie de curvas de
respuesta de señal de carga medida.

35 4. El uno o más microprocesadores de la reivindicación 3, en el que después de la

estimación de cada curva de respuesta predicha para cada curva de respuesta de señal de carga medida en la serie de medidas se determina una cantidad o concentración de glucosa basándose en cada parámetro $1/k_2$ estimado.

5. El uno o más microprocesadores de cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que la correlación de $1/k_2$ con la cantidad o concentración de glucosa para proporcionar una medida de la cantidad o concentración de glucosa se efectúa mediante un procedimiento que comprende aplicar un valor de calibración.

6. El uno o más microprocesadores de la reivindicación 5, en el que dicha correlación se lleva a cabo como sigue:

$$10 \quad [Glu]_t = \frac{[Glu]_{cal}}{(1/k_2)_{cal}} (1/k_2)_t$$

en la que $[Glu]_t$ es la concentración de glucosa a tiempo t , $[Glu]_{cal}$ es la concentración de glucosa en el momento de la calibración, que corresponde a un $1/k_2$ estimado en el momento de la calibración, y $1/k_2$ es el $1/k_2$ estimado a tiempo t .

7. El uno o más microprocesadores de la reivindicación 1, que comprende adicionalmente programación para controlar el funcionamiento de un dispositivo detector para obtener una señal de carga medida a lo largo del tiempo.

8. El uno o más microprocesadores de cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en el que dicha curva de respuesta de señal medida se obtiene mediante la integración de una curva de respuesta de señal de corriente medida, y dichos uno o más microprocesadores se programan adicionalmente para controlar dicha integración.

9. El uno o más microprocesadores de la reivindicación 8, que comprende adicionalmente programación para controlar la ejecución de una corrección por sustracción de fondo de la curva de respuesta de señal de corriente medida antes de efectuar dicha integración.

10. El uno o más microprocesadores de la reivindicación 9, en el que dicha obtención comprende extraer una muestra que comprende dicha glucosa del sujeto a un recipiente colector usando un dispositivo de muestreo para obtener una concentración de la glucosa en dicho recipiente, y dichos uno o más microprocesadores se programan para controlar el funcionamiento de dicho dispositivo de muestreo.

11. El uno o más microprocesadores de la reivindicación 10, en el que el recipiente colector está en contacto con la piel o superficie mucosa del sujeto y la glucosa se extrae a través de dicha piel o superficie mucosa.

12. El uno o más microprocesadores de la reivindicación 11, en el que la glucosa se extrae usando una corriente iontoforética aplicada a dicha piel o superficie mucosa.

13. El uno o más microprocesadores de la reivindicación 12, en el que el recipiente colector comprende una enzima que reacciona con la glucosa extraída produciendo una señal electroquímicamente detectable.
- 5 14. El uno o más microprocesadores de la reivindicación 13, en el que la enzima comprende glucosa oxidasa.
15. El uno o más microprocesadores de la reivindicación 13, en el que dicha señal electroquímicamente detectable es peróxido, dicha señal se detecta en una superficie reactiva de un electrodo biosensor y dicha detección se realiza usando un dispositivo detector; y dichos uno o más microprocesadores se programan adicionalmente para controlar el funcionamiento de dicho dispositivo detector.
- 10 16. El uno o más microprocesadores de la reivindicación 15, en el que dicha región cinética de dicha curva de respuesta de señal de carga medida corresponde a un periodo de tiempo de medida de aproximadamente 0 a aproximadamente 180 segundos.
- 15 17. Un sistema monitorizador de analito que comprende:
el uno o más microprocesadores de la reivindicación 1 y
un dispositivo detector usado para obtener dicha curva de respuesta de señal de carga medida.
- 20 18. El sistema monitorizador de analito de la reivindicación 17, en el que dicho uno o más microprocesadores comprenden adicionalmente programación para controlar el funcionamiento de dicho dispositivo detector para obtener una serie de señales de carga medidas en forma de curvas de respuesta de señal de carga medida a intervalos de tiempo seleccionados.
- 25 19. El sistema monitorizador de analito de cualquiera de las reivindicaciones 17 ó 18, en el que dicho sistema monitorizador de analito comprende adicionalmente un dispositivo de muestreo que comprende uno o más recipientes colectores.
20. El dispositivo monitorizador de la reivindicación 19, en el que el dispositivo de muestreo comprende un dispositivo seleccionado del grupo que consiste en un dispositivo láser, un dispositivo sonoforético y un dispositivo iontoforético.

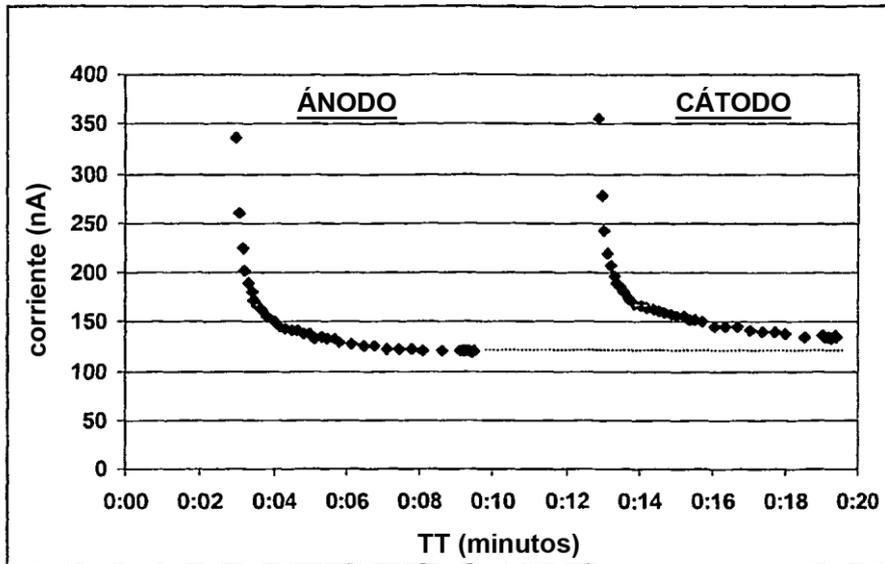


Figura 1

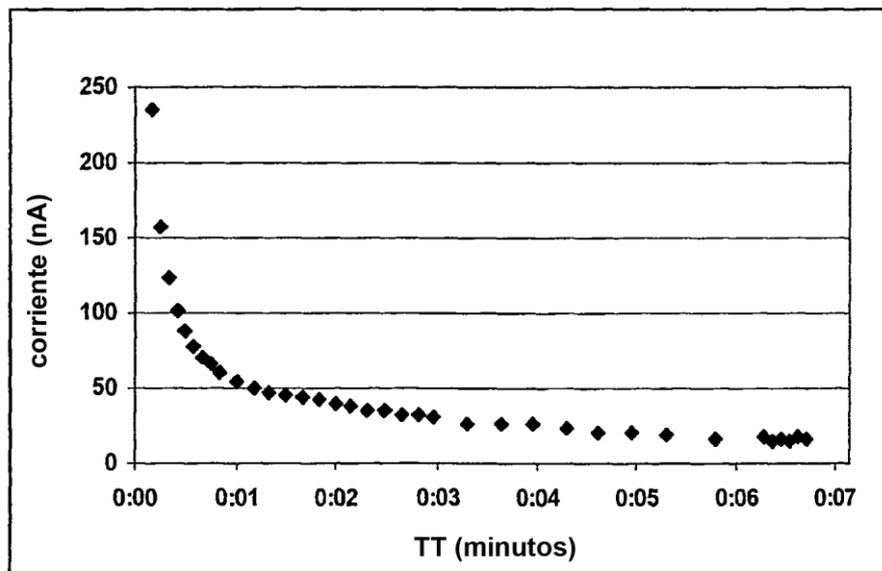


Figura 2

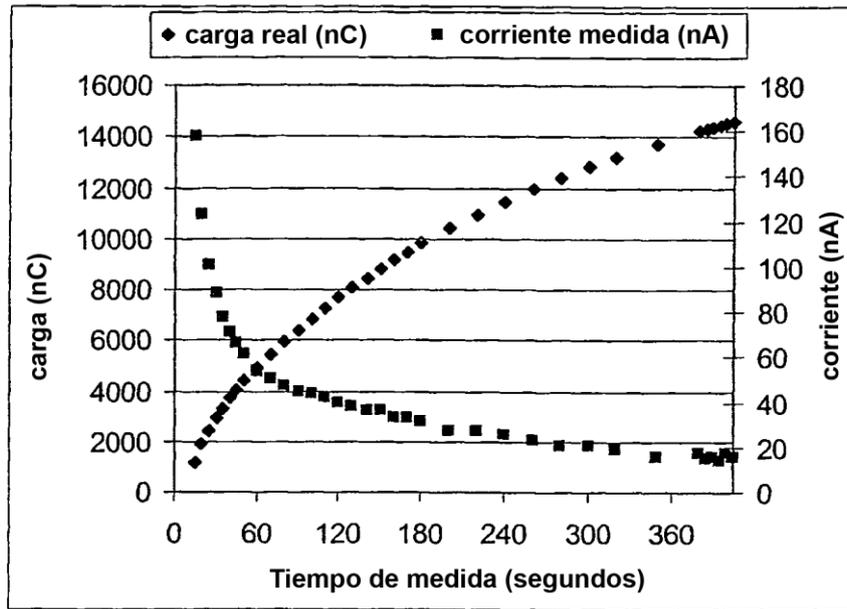


Figura 3

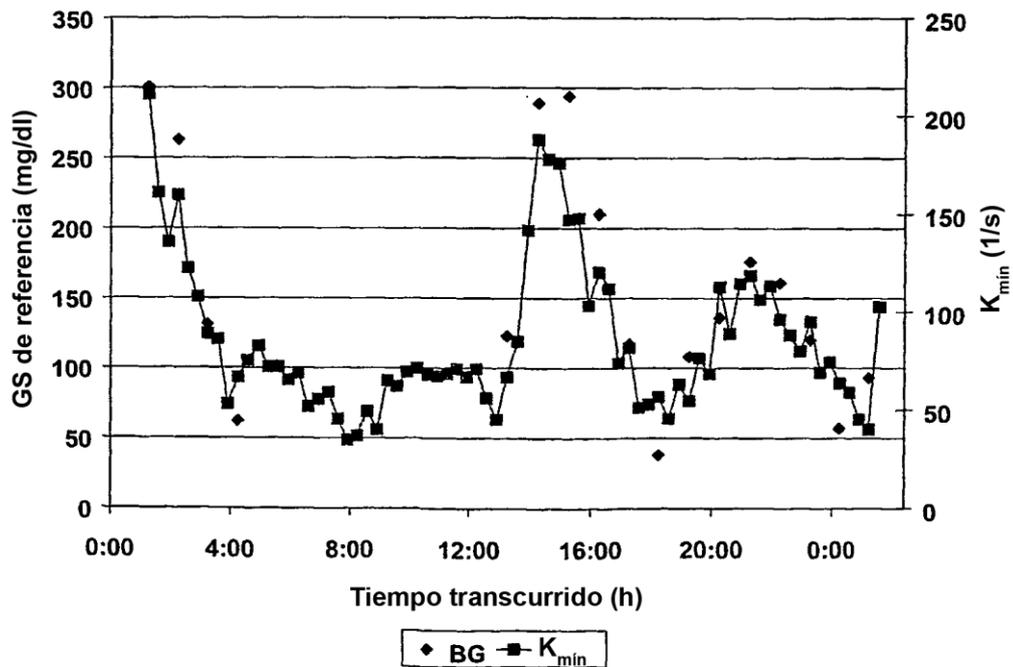


Figura 4

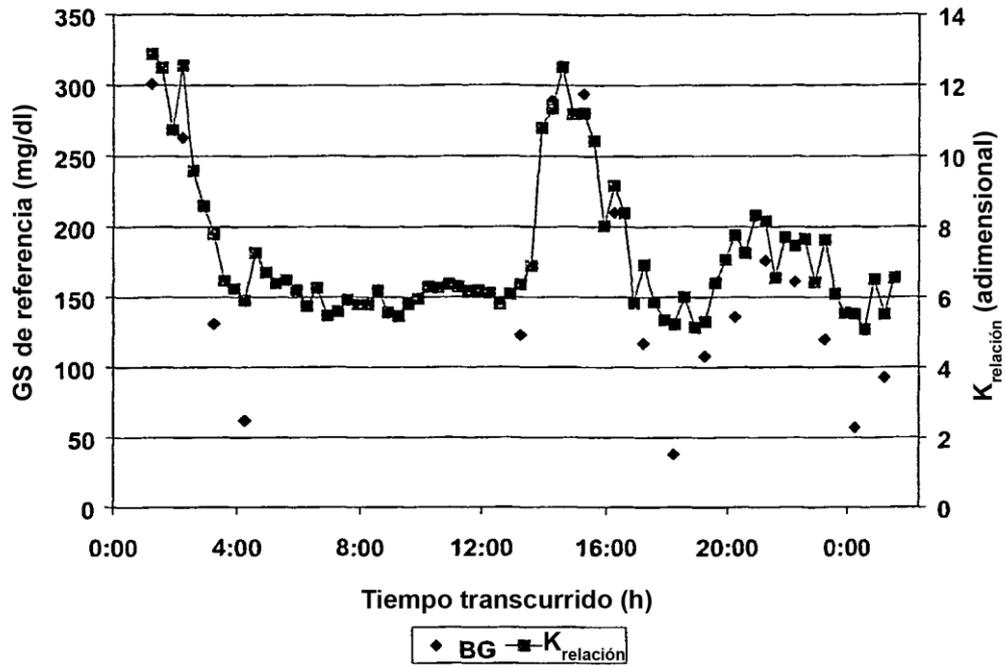


Figura 5

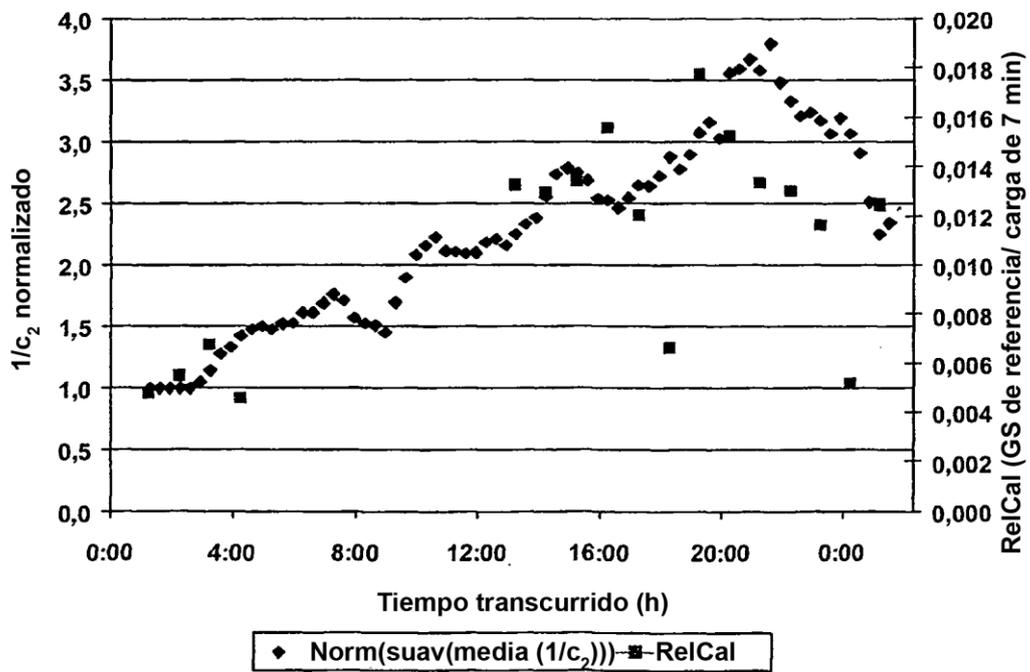


Figura 6

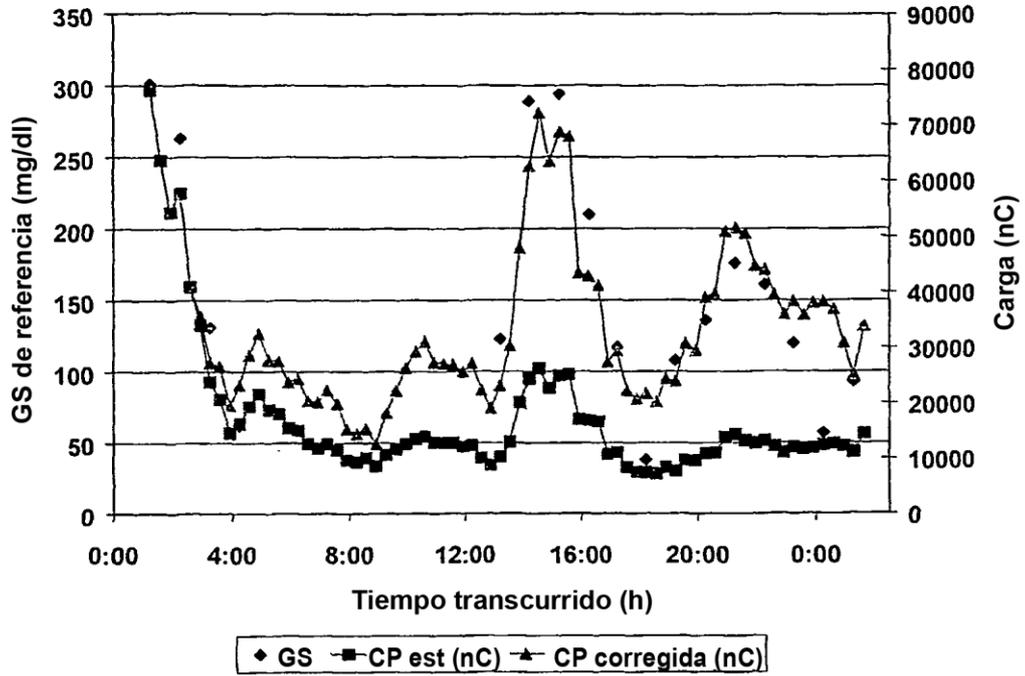


Figura 7

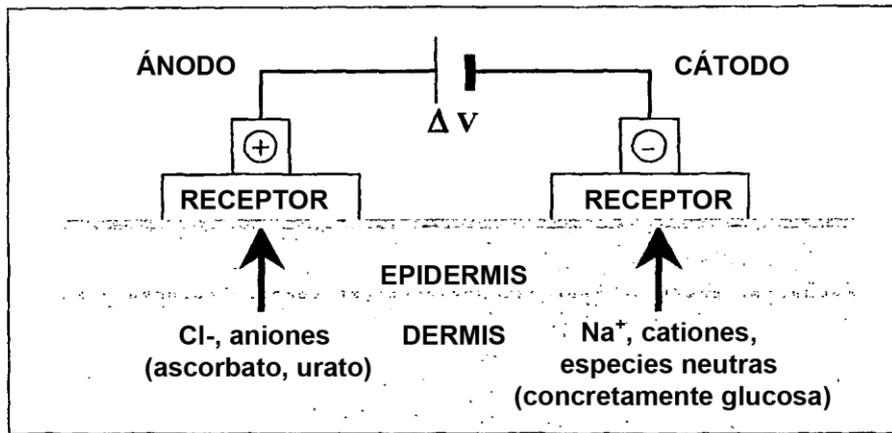


Figura 9

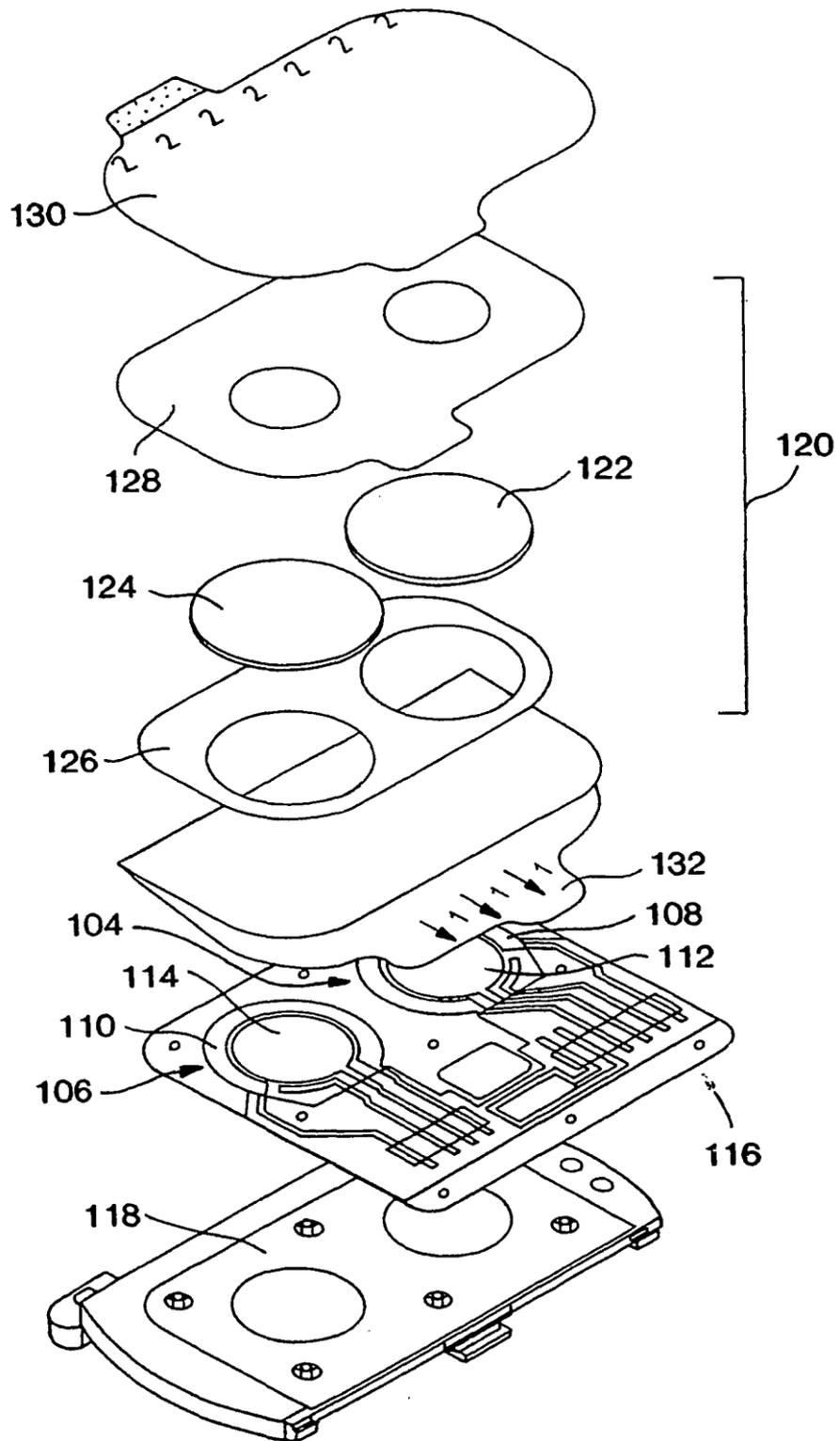


Figura 8

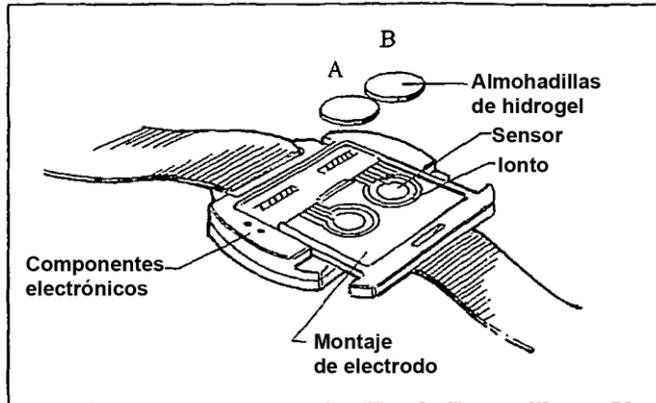


Figura 10

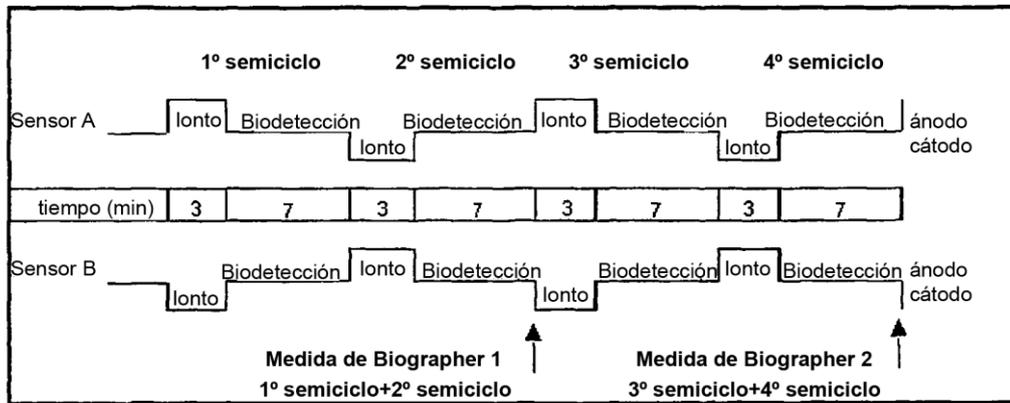


Figura 11

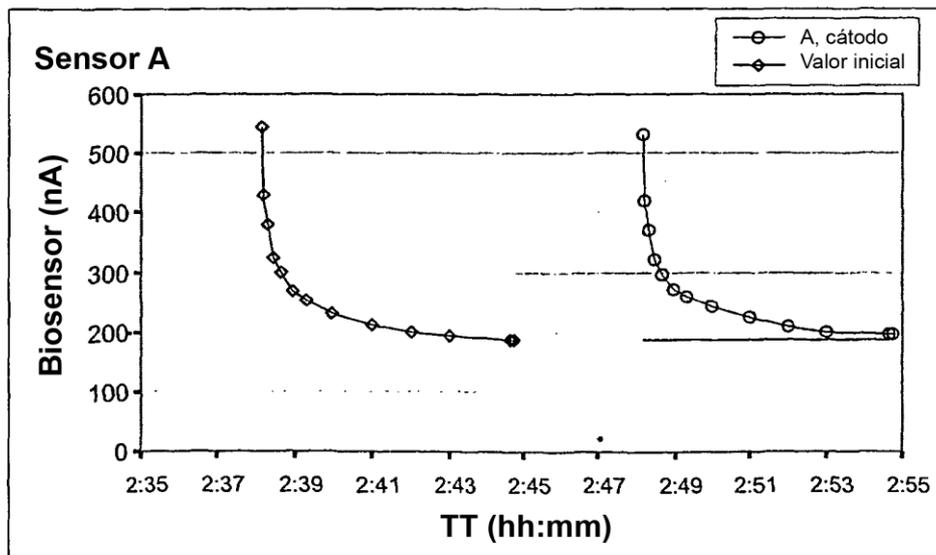


Figura 12

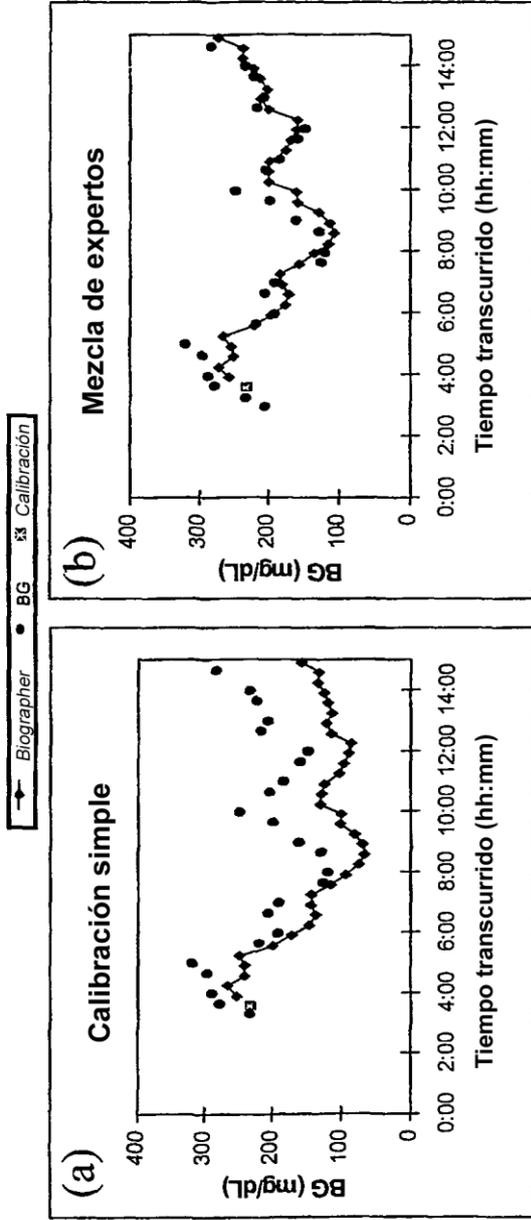


Figura 13

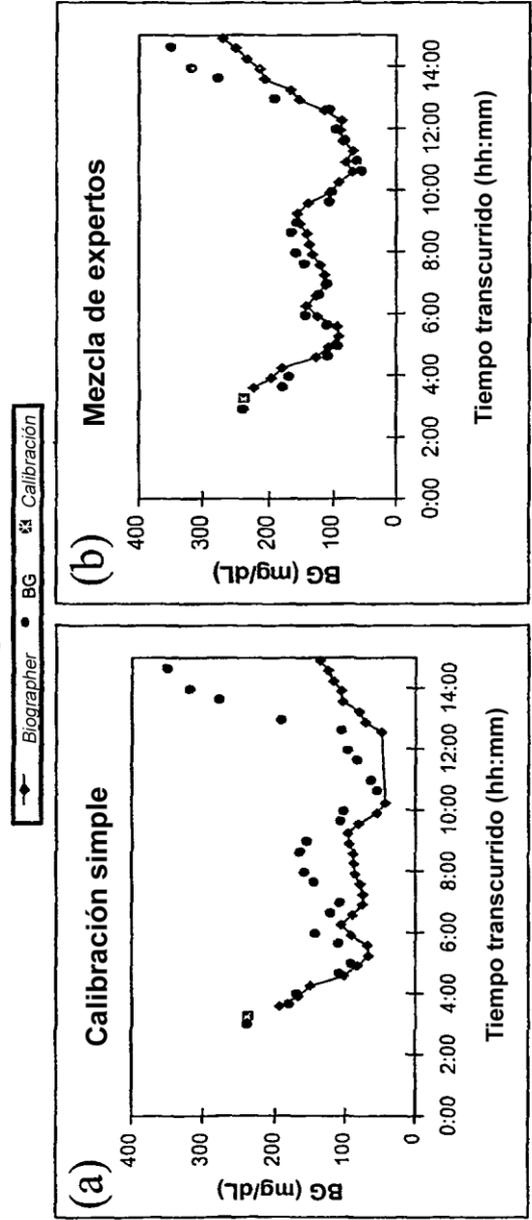


Figura 14

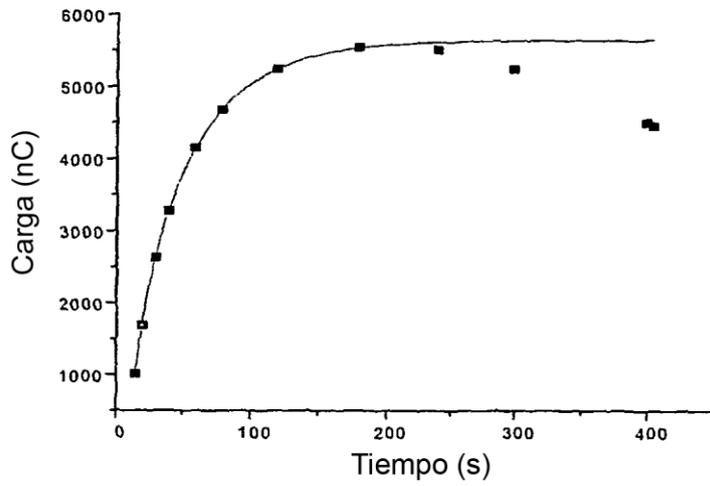


Figura 15

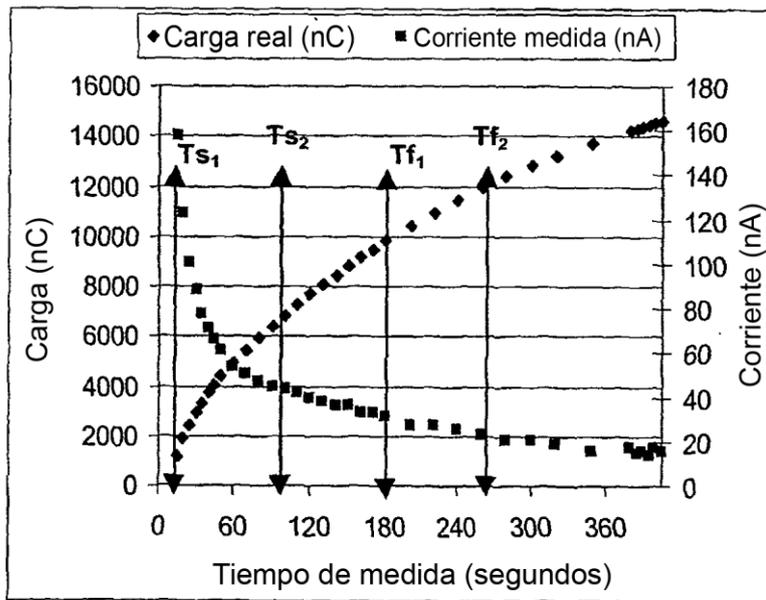


Figura 18

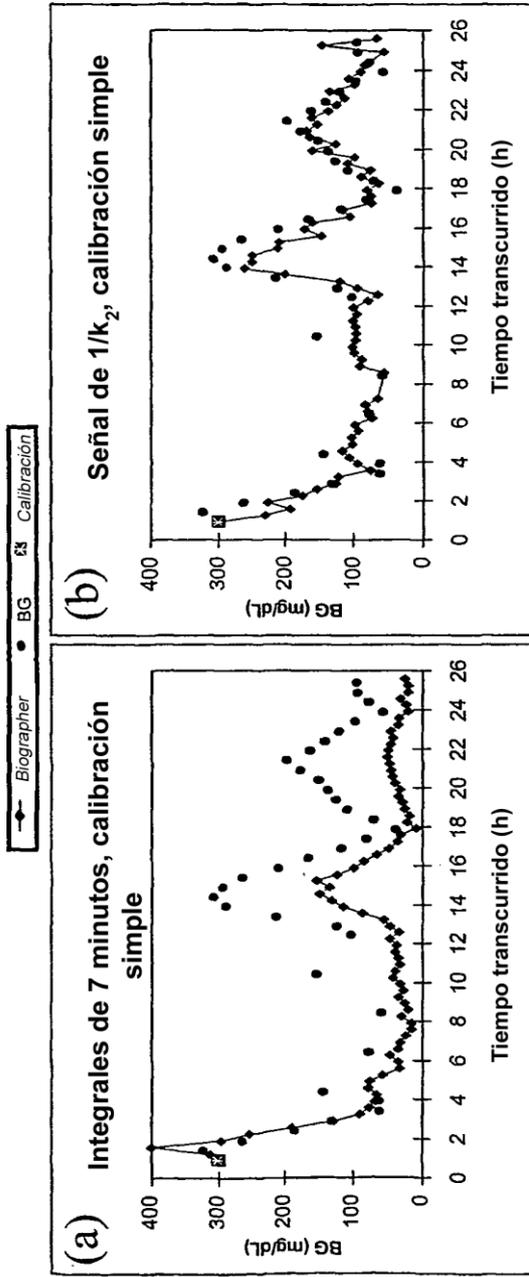


Figura 16

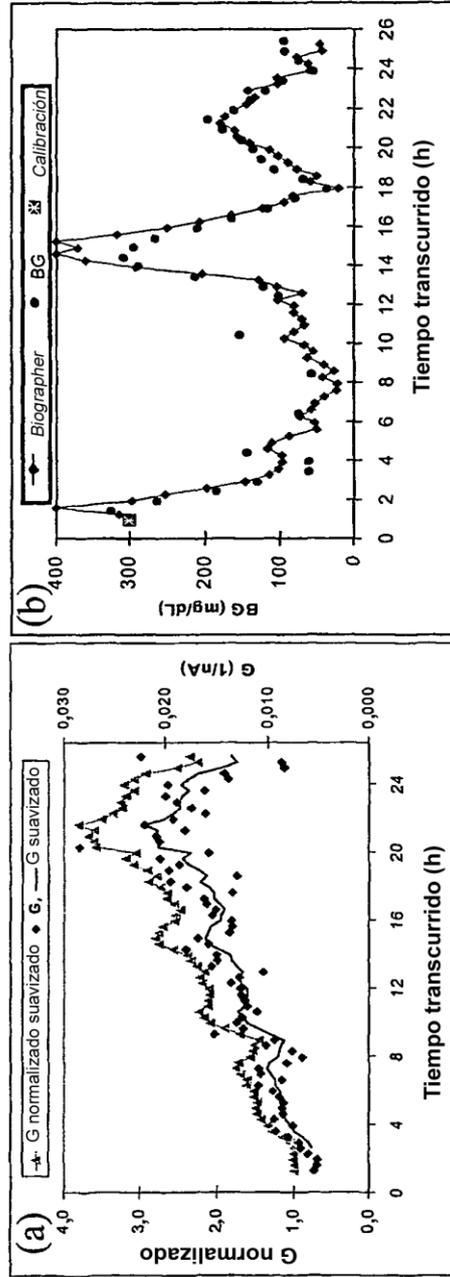


Figura 17

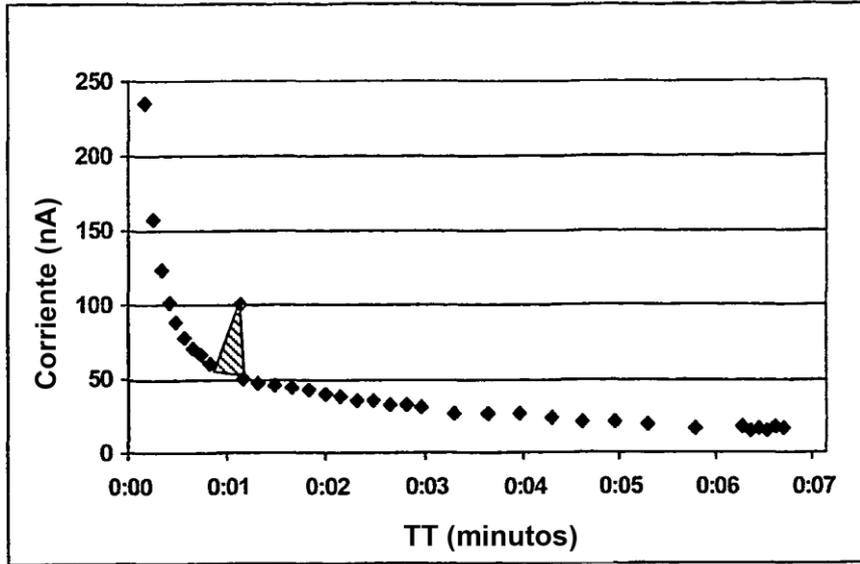


Figura 19

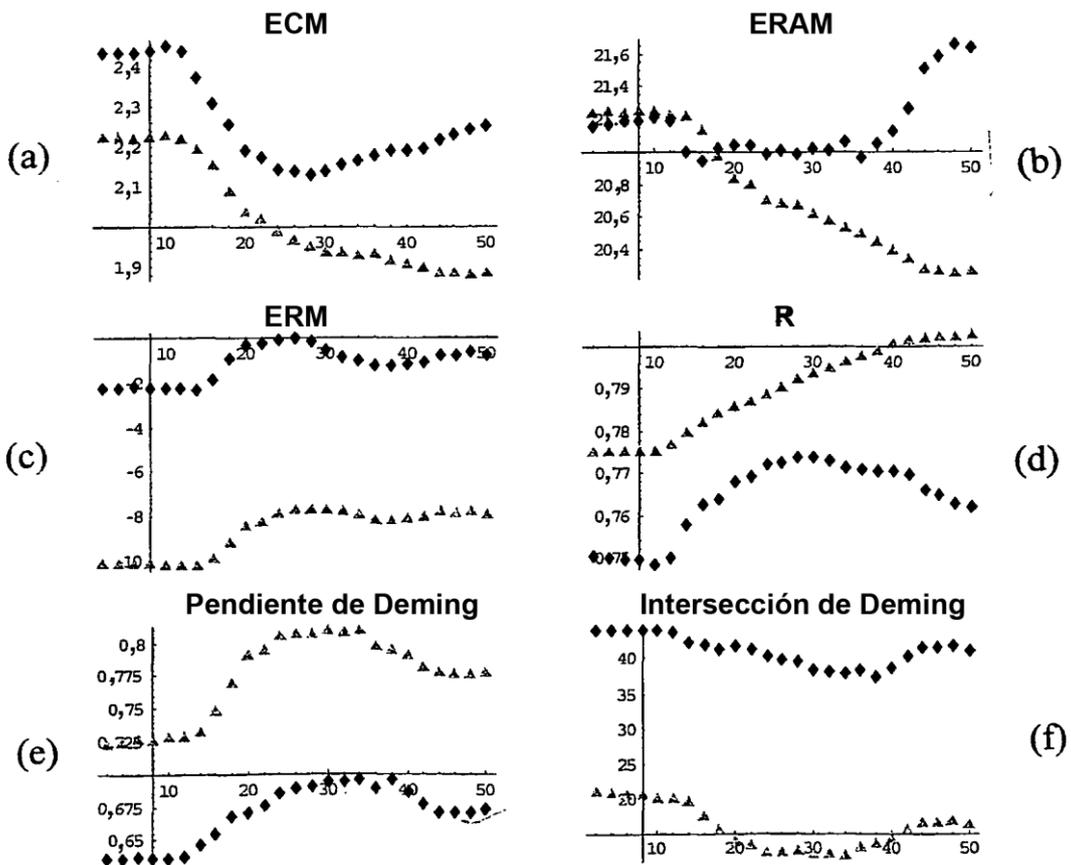


Figura 21

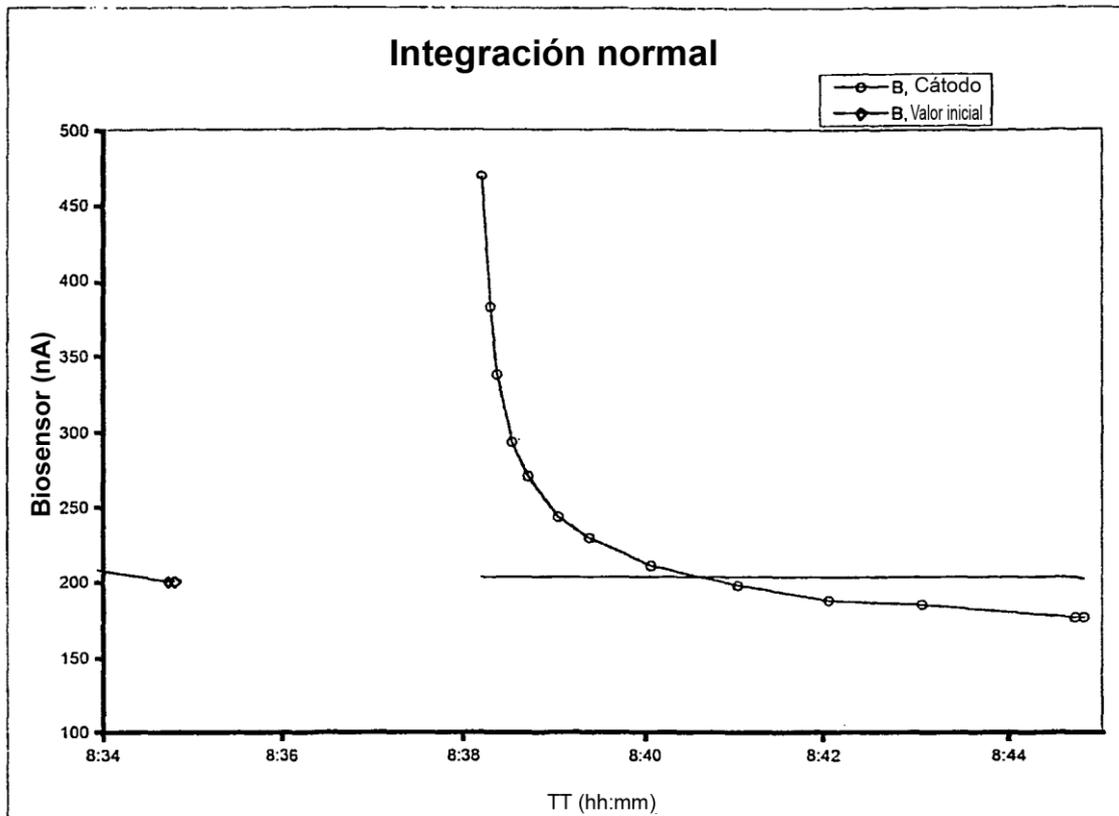


Figura 20A

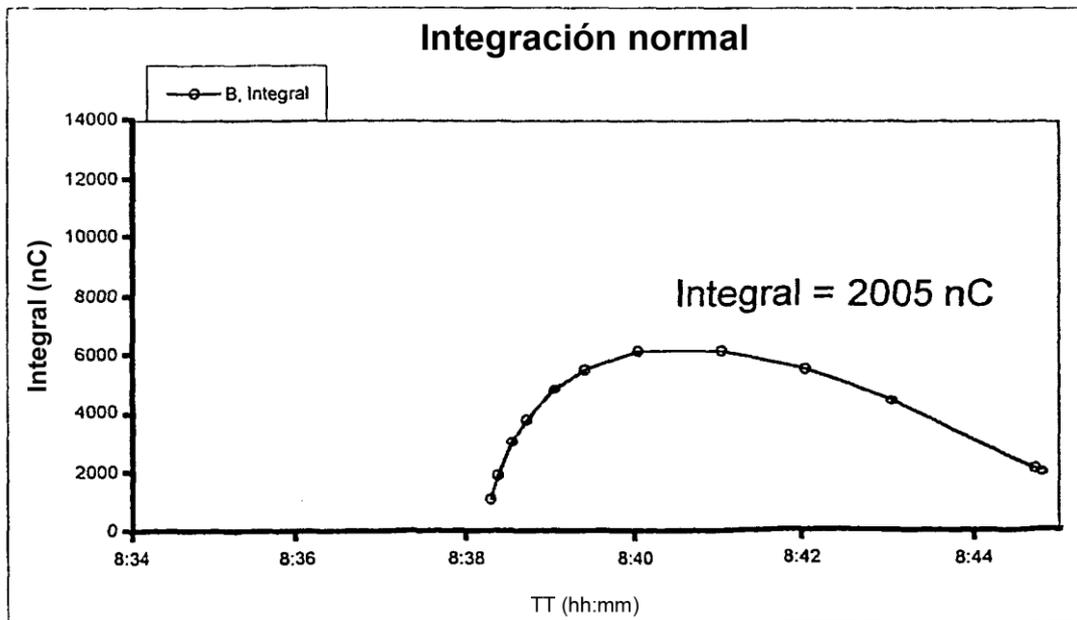


Figura 20B

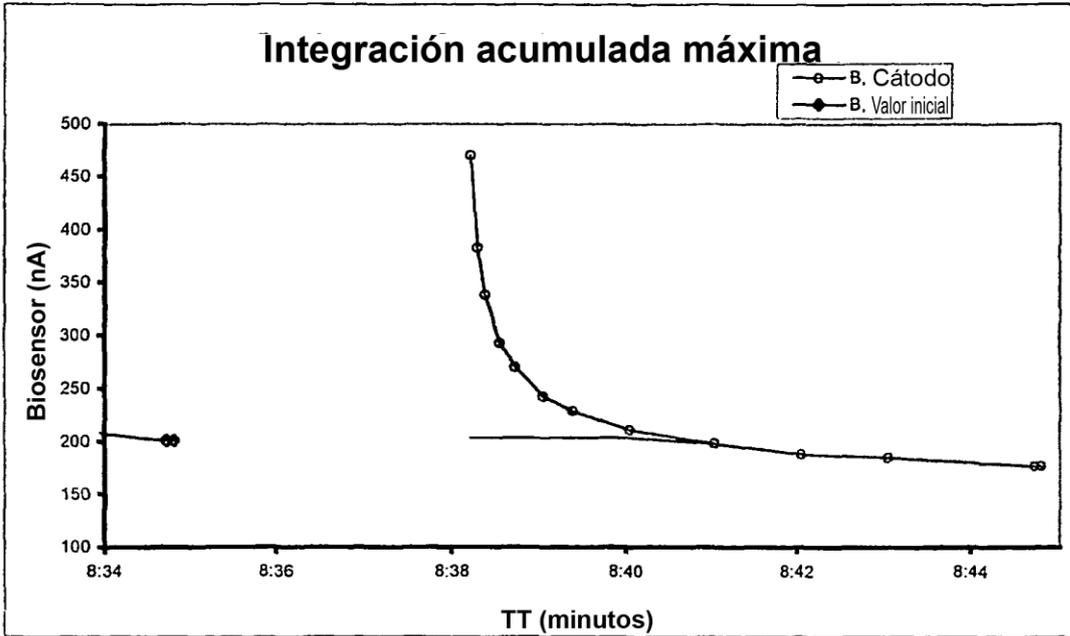


Figura 20C

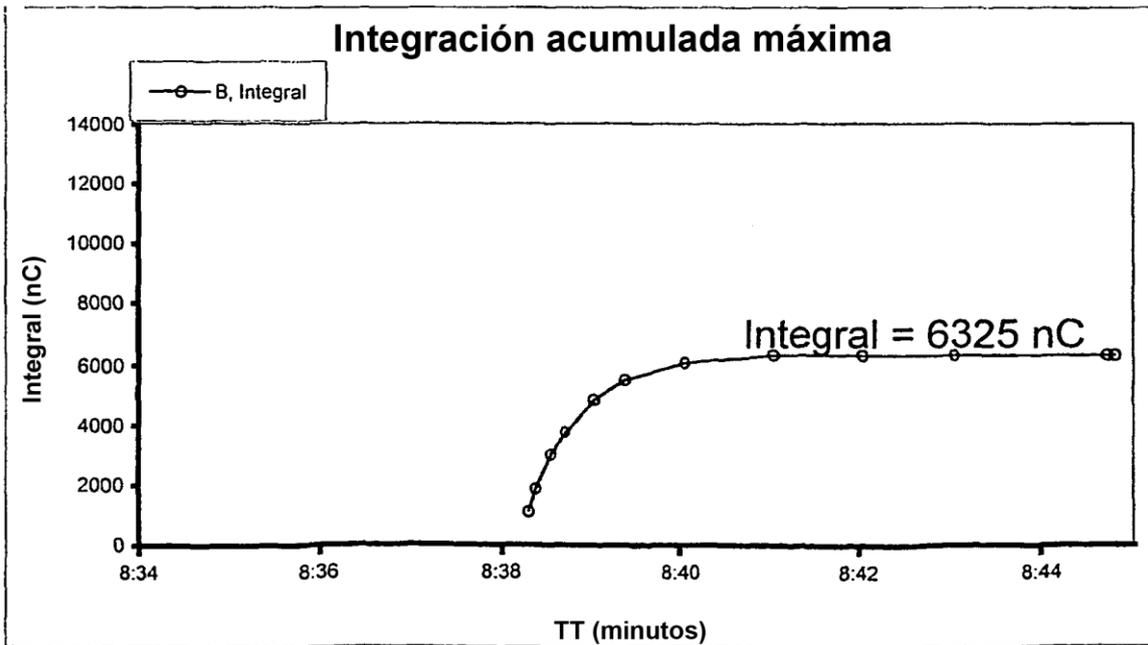


Figura 20D

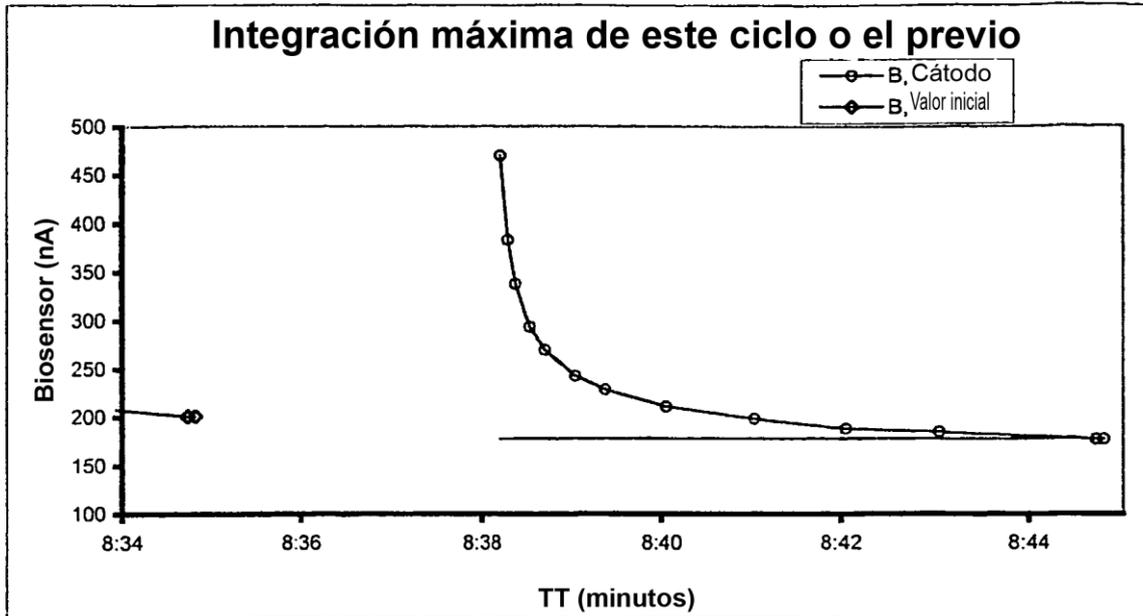


Figura 20E

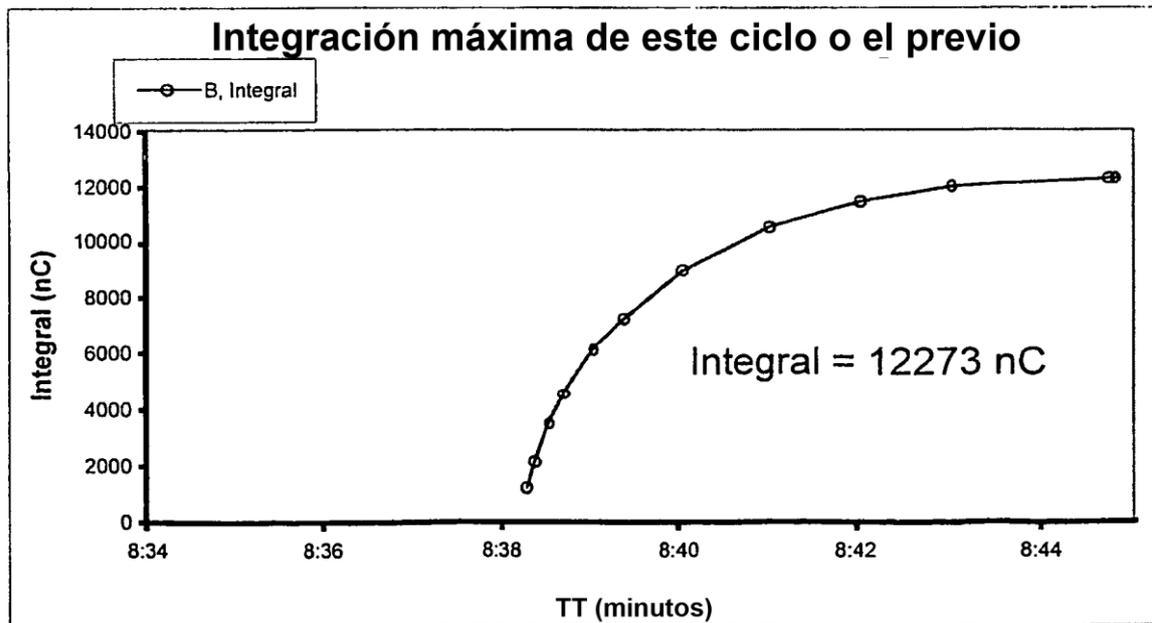


Figura 20F