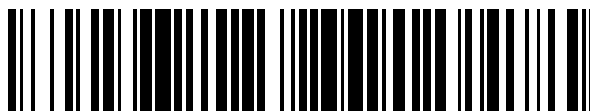


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 375 891**

51 Int. Cl.:

**A61B 5/00**

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08841179 .8**

96 Fecha de presentación: **22.10.2008**

97 Número de publicación de la solicitud: **2205148**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **14.07.2010**

54 Título: **DISPOSITIVO MÉDICO PARA LA VIGILANCIA O LA REGULACIÓN DE GLUCOSA.**

30 Prioridad:  
**23.10.2007 EP 07020684**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**07.03.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**07.03.2012**

73 Titular/es:  
**SENSILE PAT AG  
FABRIKSTRASSE 10  
4614 HAEGENDORF, CH**

72 Inventor/es:  
**STRAESSLER, Sigfrid y  
BEYER, Uwe**

74 Agente/Representante:  
**de Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 375 891 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**

Dispositivo médico para la vigilancia o la regulación de glucosa

5 La presente invención se refiere a un dispositivo médico apropiado para vigilar analitos y para el suministro de fármacos, en particular para la vigilancia de glucosa y para el tratamiento de pacientes con diabetes.

10 Se han descrito previamente diferentes dispositivos médicos destinados al tratamiento de pacientes con diabetes: Sensores de glucosa separados (por ejemplo sensores electroquímicos, viscosimétricos u ópticos), dispositivos separados de suministro de medicación (por ejemplo bombas de insulina y lápices de insulina), así como los denominados sistemas en bucle cerrado, es decir sistemas que integran sensor de glucosa y suministro de medicación. Los últimos imitan idealmente la función del páncreas, es decir, es liberada la medicación capaz de controlar el nivel de glucosa en sangre, según la concentración de glucosa en la sangre.

15 Un sistema médico que combina una unidad de vigilancia de glucosa con una unidad de infusión de fármaco se describe en la solicitud de patente US 2006/0224141. En este sistema médico, la unidad de vigilancia de analitos está separada de la unidad de infusión de medicación. El sensor de analitos está basado en la utilización de electrodos con el fin de determinar un cambio de resistencia eléctrica, sujeto a un cambio de la concentración de analito.

20 El documento US 5569186A describe otro sistema en bucle cerrado, en el que partes del sistema medico se implantan completamente en el paciente.

25 Otro sistema en bucle cerrado se describe en la solicitud de patente WO 03047426A1, en la que un sensor de glucosa, al menos parcialmente implantado, está en comunicación con un lápiz de inyección, mientras que el usuario puede ajustar la dosis a inyectar basándose en la concentración de glucosa medida por el sensor de glucosa.

Los sistemas de bucle cerrado descritos anteriormente para controlar la infusión de medicación consisten en al menos dos unidades separadas, conectadas a través de una interfaz electrónica.

30 El documento WO 89/01794 da a conocer un sensor de glucosa implantable para un sistema de suministro de fármaco. El sensor incluye una sustancia de infusión líquida, que se pone a presión y que fluye a través de un catéter. Una sección del catéter contiene una membrana microporosa, en la que la concentración de la glucosa presente en la sustancia de infusión es equilibrada con un tiempo de respuesta entre varios minutos y una hora. La sustancia de infusión equilibrada fluye a continuación a través de una válvula química que consiste en una matriz  
35 que contiene concanavalina A, y moléculas de dextrano. La matriz de la válvula química cambia su porosidad de acuerdo con la concentración de glucosa presente en la sustancia de infusión, regulando así la cantidad de sustancia de infusión en el cuerpo de un paciente.

40 Cuando el sistema, según se describe en el documento WO 89/01794, se emplea para vigilar solamente la concentración de glucosa en el medio circundante, el catéter contiene un sensor de glucosa adicional, tal como un electrodo de enzima, una célula de combustible o un sensor de afinidad, mientras que la válvula química no está presente. Se propone además un sensor autónomo, en el que la presión en la sustancia de infusión es determinada antes y después de que la sustancia de infusión haya pasado la matriz de válvula química, mientras que la caída de presión a través de la matriz de válvula química es inversamente proporcional a la concentración de glucosa en la  
45 sustancia de infusión equilibrada.

Con el fin de controlar el nivel de glucosa en la sangre de un paciente con diabetes, es necesario obtener resultados rápidamente para ajustar el suministro de fármacos. Esto es porque los tiempos de respuesta de componentes dentro del sensor de glucosa son un factor crucial para un programa de éxito en el suministro de fármacos. Si, como  
50 se describe en el documento WO 89/01794, una región equilibrada tiene un tiempo de respuesta de hasta una hora, y una matriz contenida en una válvula química tiene un tiempo de respuesta adicional, la administración de fármaco se ajusta a un valor de glucosa en sangre que ya no está presente en el paciente, y de ese modo no será óptima la regulación del nivel de glucosa en sangre del paciente.

- 5 Además, si la matriz que determina el tamaño de poros está en un estado de fluencia, es decir, nuevos componentes (tales como moléculas de dextrano) que llegan con la sustancia de infusión sustituyen a componentes que son arrastrados con la sustancia al cuerpo del paciente, pueden entrar en el cuerpo del paciente componentes que no contribuyen al tratamiento (la concanavalina A es un compuesto tóxico). Es probable que la matriz tenga características cambiadas con el tiempo, ya que puede no tener lugar la sustitución de nuevos componentes de una manera distribuida uniformemente (es probable que ocurran agrupaciones en la entrada de la matriz, a donde llega en primer lugar la sustancia de infusión con nuevos componentes).
- 10 Un objeto de esta invención es proporcionar un dispositivo médico para la medición de niveles de analito en un paciente, que es rápido y seguro.
- Otro objeto de esta invención es proporcionar un dispositivo médico que haga posible la regulación fina y oportuna de los niveles de analito.
- 15 Un objeto particular de esta invención es proporcionar un dispositivo médico para la medición de niveles de glucosa en sangre de un paciente, que es rápido y exacto, y que hace posible la regulación fina y oportuna de los niveles de glucosa en sangre.
- 20 Otro objeto particular de esa invención es proporcionar un dispositivo médico para la regulación de niveles de glucosa en sangre de un paciente, que proporciona regulación rápida, exacta y oportuna de los niveles de glucosa en sangre.
- 25 Sería ventajoso proporcionar un dispositivo médico para la medición y/o la regulación de analitos que sea compacto, ligero y de fabricación barata.
- Sería ventajoso proporcionar un dispositivo médico para la medición y/o regulación de analitos, que sea cómodo y fácil de utilizar.
- 30 Los objetos de esta invención se han conseguido proporcionando un dispositivo médico para medir una concentración de analito de acuerdo con la reivindicación 1, y proporcionando un método para medir la concentración de analitos de acuerdo con la reivindicación 12.
- 35 En esta memoria se describe un dispositivo médico que comprende unos medios de generación de presión adaptados para suministrar un líquido. El dispositivo médico comprende además un sensor adaptado a medir una resistencia de flujo, y un miembro implantable que comprende una membrana porosa. Dicha membrana porosa cambia de manera reversible su porosidad de acuerdo con los cambios de la concentración de analito que ocurren en el medio que rodea el miembro implantable. En particular, el analito puede ser glucosa.
- 40 El líquido de acuerdo con una realización de la presente invención contiene un fármaco capaz de influir en el nivel de analito (por ejemplo un nivel de glucosa en sangre) en un paciente, de tal manera que el dispositivo médico puede ser usado también para la administración de fármacos.
- 45 Se describe también un método para medir una concentración de analito que comprende: proporcionar un dispositivo médico que comprende un miembro implantable con una membrana porosa que cambia su porosidad de acuerdo con los cambios de la concentración de analito que ocurren en la solución que rodea al miembro implantable; inyectar un volumen discreto de líquido hacia la citada membrana porosa; medir un valor correlacionado con una resistencia al flujo de dicho líquido a través de la citada membrana porosa; y calcular la concentración de analito basándose en el valor medido correlacionado con la resistencia al flujo a través de la membrana porosa.
- 50 En el caso de que el analito sea glucosa, el dispositivo puede ser usado, de acuerdo con una realización, para suministrar uno o más fármacos capaces de influir en el nivel de glucosa en sangre de un paciente de acuerdo con la concentración de glucosa medida.
- De acuerdo con una realización preferida de esta invención, los medios de generación de presión comprenden una

bomba y un depósito. La bomba suministra cantidades exactas previamente definidas de líquido desde el depósito hacia el miembro implantable. Tales bombas son bien conocidas en la técnica. Se pueden usar diferentes tipos de bombas, tales como bombas de pistón o bombas peristálticas. Una bomba especialmente preferida se describe en el documento EP 1527793A1. Una tal bomba es tanto de pequeño tamaño como capaz de suministrar cantidades de líquido precisamente pequeñas. El depósito puede ser un depósito deformable con paredes flexibles, o un depósito que tenga una forma fija, tal como ampollas estándar hechas de vidrio con un tapón retirable.

De acuerdo con una realización de esta invención, la bomba impulsa el fluido fuera del depósito y suministra el fluido hacia el miembro implantable. De acuerdo con otra realización preferida de esta invención, el depósito se pone a presión para que el líquido sea forzado hacia la bomba. Esto se puede conseguir de varios modos, por ejemplo forzando un tapón hacia dentro de un depósito de ampolla de vidrio, o aplicando una fuerza sobre una pared lateral de un depósito flexible, o empleando un segundo depósito lleno con gas a presión que ejerce presión sobre el depósito lleno de líquido.

Si el líquido del depósito está puesto a presión, entonces se puede usar una válvula en lugar de la bomba. Válvulas que se abren y cierran con el fin de suministrar cantidades precisas de líquido han sido descritas en la técnica anterior y son bien conocidas por la persona experta en este campo de tecnología.

Ventajosamente, el líquido es suministrado en cantidades discretas (es decir, no continuas) hacia la membrana porosa. Entre el suministro de cantidades discretas, la concentración de glucosa en la membrana porosa es ajustada a la concentración de glucosa presente en la solución circundante por medios de difusión. Una vez que la concentración de glucosa en la membrana porosa corresponde a la concentración de glucosa en la solución circundante, se mide la resistencia al flujo cuando el líquido es forzado a través de la membrana porosa sirve como una medida de la concentración de glucosa presente en la solución circundante.

En una realización preferida, el sensor adaptado para medir una resistencia al flujo comprende una membrana flexible que delimita una cámara, siendo la membrana desplazada elásticamente en la inyección de un volumen predeterminado de líquido de la cámara desde los medios de generación de presión. Durante esta relajación, la membrana flexible genera una presión que transporta el líquido hacia la membrana porosa contenida en el miembro implantable. La membrana flexible se relajará a su posición original a una velocidad que depende de la porosidad de la membrana, lo que depende a su vez de la concentración de glucosa en la solución circundante. La velocidad de relajación de la membrana elástica (o decaimiento de amplitud) sirve como una medida de la resistencia al flujo. En una realización preferida, el desplazamiento de la membrana se puede medir, por ejemplo, con un condensador. Alternativamente, el desplazamiento de la membrana puede ser medido por otros medios tales como láser o un sensor de Hall.

En una realización preferida, la membrana porosa del miembro implantable comprende un hidrogel, que cambia su porosidad reversiblemente de acuerdo con la concentración de analito. En el caso de que el analito sea glucosa, el hidrogel contiene ventajosamente un hidrogel sensible a la glucosa. El hidrogel sensible a la glucosa puede ser producido usando lectinas (en particular concanavalina A), ácido fenilborónico basado en hidrogeles u otros receptores de afinidad para la glucosa, u oxidasa de glucosa u otras moléculas capaces de unirse a glucosa de manera reversible. En caso de otros analitos, se pueden utilizar receptores de afinidad apropiados, conocidos para la persona experta en la técnica y específicos para el analito, tales como proteínas de unión, anticuerpos (Véase, por ejemplo, Miyata et al. 1999: Un hidrogel reversiblemente sensible a antígenos. *Natura* Vol. 399, pp. 766-769) u otros.

El hidrogel puede ser retenido en un miembro tubular que comprende ranuras. La membrana está ventajosamente soportada por la estructura tubular del miembro implantable, el cual puede estar hecho de cualquier material firme, tales como materiales metálicos, plásticos o cerámicos. El miembro implantable puede ser implantado sólo parcialmente en el cuerpo del paciente, al que se hace referencia también como mínimamente agresivo en este campo de tecnología.

Los inventores han encontrado un hidrogel descrito en relación con otras aplicaciones y formas de uso, que es apropiado para utilizar en la presente invención, en el caso particular en el que el analito es glucosa. Tag et al. informan de la síntesis de una membrana de hidrogel sensible a la glucosa, mecánica y químicamente estable, que

puede ser moldeada en numerosas formas mecánicas. La respuesta a cambios en la concentración de glucosa fue demostrado ser no es reversible en ambos sentidos, es decir, la transición entre fase de gel y sol. Además, el hidrogel mostró fuga despreciable de Concanavalina A en dilatados periodos. El uso de dos especies de dextranos con diferentes pesos moleculares permitió un mayor control sobre la estructura del gel, de tal manera que se pueden limitar cambios de propiedades a cambios de la porosidad interna del hidrogel (Tang et al., 2003: Una membrana de hidrogel reversible y suministro de macromoléculas. *Biotechnology and Bioengineering*, Vol. 82, No. 1, 5 de abril de 2003).

Ventajosamente, la concanavalina A es inmovilizada dentro del hidrogel, de manera que a la concanavalina A se le impide entrar en el cuerpo del paciente, ya que se ha informado que tiene un efecto tóxico sobre los humanos. Se ha informado de métodos para inmovilizar concanavalina A: Miyata et al. informan de la síntesis de un hidrogel de glucosi-oxietil-metacrilato copolimerizado (GEMA) de concanavalina A, de cual no se fugó la concanavalina A y se puede de ese modo conseguir un cambio reversible de porosidad de la membrana porosa (Miyata et al., 2004: Hidrogeles sensibles a la glucosa, preparados por copolimerización de un monómero con Con A. *Journal Biomaterial Science Polymer Edition*, Vol. 15, No. 9, pp.1085 – 1098, 2004). Kim and Park informaron de la inmovilización de concanavalina A en polímeros que contienen glucosa (Kim J. J. and Park K. 2001: Inmovilización de Concanavalina A en polímeros que contienen glucosa. *Macromolecular Symposium*, No. 172, pp. 95 – 102, 2001).

Sin embargo, dentro del alcance de esta invención, la membrana porosa puede ser hecha a partir de varios hidrogeles sensibles a la glucosa que son en sí conocidos para la medición de la concentración de glucosa en sensores de glucosa para tratamiento de diabetes y sistemas de suministro de insulina (Véase, por ejemplo: T. Miyata, T. Uragami, K. Nakamae *Adv. Suministrador de Fármaco. Rev.* 2002, 54, 79.; Y. Qiu, K. Park. *Adv. Suministrador de Fármaco. Rev.* 2001, 53, 321; S. Chaterji, I. K. Kwon, K. park *Prog. Polym. Sci.* 2007, 32 1083.; N. A. Peppas J. Sum. *Fármaco. Sci. Tech.* 2004, 14, 247-256). Los hidrogeles son matrices polímeras reticuladas que absorben grandes cantidades de agua y se hinchan. Estos materiales pueden ser física y químicamente reticulados para mantener su integridad estructural. Los hidrogeles pueden ser sensibles a las condiciones del entorno exterior en la presencia de grupos funcionales termodinámicamente activos. El comportamiento de hinchamiento de estos geles puede ser dependiente del pH, de la temperatura, de la resistencia iónica o de la composición de disolvente. Estas propiedades han sido utilizadas para diseñar hidrogeles sensibles a estímulos o "inteligentes", tales como sistemas polímeros sensibles a la glucosa. (Véase, por ejemplo: G. Albin, T. A. Horbett, B. D. Ratner, J. *Controlled Release*, 1985, 2, 153.; K. Ishihara, M. Kobayashi, I. Shinohara *Polymer J.* 1984, 16, 625).

Hidrogeles cargados de glucosa oxidasa:

La combinación de un hidrogel sensible al pH con glucosa oxidasa (GOD) ha sido investigada para diseñar hidrogeles sensibles a la glucosa. La glucosa es convertida enzimáticamente por GOD en ácido glucónico que baja el pH del entorno. Esta enzima ha sido combinada con diferentes tipos de hidrogeles sensibles al pH. Para hidrogeles que contienen policationes, tales como poli(metacrilato de N, N'-dietilaminoetilo), la disminución del pH conduce al hinchamiento de la membrana de hidrogel debido a la ionización de la cadena lateral del N, N'-dietilaminoetilo. Cuando se hincha la membrana, las moléculas se difunden más fácilmente en comparación con el estado colapsado. Si las membranas de hidrogel contienen polianiones, tales como poli(ácido metacrílico), los poros se cierran a un elevado valor del pH debido a la repulsión electrostática entre las cargas en las cadenas de polímero. Después del descenso del pH, los poros se abren porque las cadenas se colapsan debido a la protonación de las cadenas laterales del ácido metacrílico. (Y. Ito, M. Casolaro, K. Kono, I. Yukio J. *Controlled Release* 1989, 10, 195).

Hidrogeles cargados de lectinas:

Otro enfoque para diseñar hidrogeles sensibles a la glucosa consiste en combinar polímeros que contienen glucosa con proteínas (lectinas) de unión a carbohidratos, tales como Concanavalina A (Con A). La unión de afinidad específica entre receptores de glucosa de Con A y polímeros que contienen glucosa conduce a la formación de un gel capaz de transición sol-gel reversible en respuesta a la concentración de glucosa libre. Se ha usado una variedad de polímeros que contienen glucosa natural, tales como polisacarosa, dextrano y glicógeno (Véase, por ejemplo: M. J. Taylor, S. Tanna, J. *Pharm. Pharmacol.* 1994, 46, 1051; M. J. Taylor, S. Tanna, P. M. Taylor, G. Adams, J. *Drug Target*, 1995, 3, 209; S. Tanna, M. J. Taylor, J. *Pharm Pharmacol. Commun.* 1998, 4, 117; S. Tanna, M. J. Taylor,

Proc. Int. Symp. Contr. Rel. Bioact. Mater. 1998, 25, 737B; S. Tanna, M. J. Taylor, G. Adams, J. Pharm, Pharmacol. 1999, 51, 1093). Adicionalmente, han sido investigados (K. Nakamae, T. Miyata, A. Jikihara, A. S. Hoffman J. Biomater. Sci. polym. Ed. 1994, 6, 79) algunos polímeros sintéticos con residuos de sacárido bien definidos, tales como poli(metacrilato de 2-glucosiloetilo) (PGEMA).

5

Hidrogel con restos de ácido fenilborónico:

La fabricación y manipulación de hidrogeles sensibles a la glucosa que incorporan proteínas es difícil debido a la inestabilidad de los componentes biológicos. Para superar este problema, han sido investigados hidrogeles sintéticos que contienen restos de ácido fenilborónico. El ácido fenilborónico y sus derivados forman complejos con compuestos de poliol, tales como glucosa en solución acuosa. Ciertamente, estos ácidos de Lewis pueden unirse de manera reversible a los cis-1,2- ó -1,3-dioles de sacáridos de manera covalente para formar cinco o seis anillos de miembros. (C. J. Ward, P. Patel, T. D. James, Org. Lett. 2002, 4, 477). El complejo entre ácido fenilborónico y un compuesto de poliol puede ser disociado en presencia de un compuesto de poliol de competencia que es capaz de formar un complejo más fuerte. Siguiendo esta idea, la unión de competencia del ácido fenilborónico con glucosa y poli(alcohol vinílico) fue utilizada para construir un sistema sensible a la glucosa. (véase, por ejemplo: A. Kikuchi, K. Suzuki, O. Okabayashi, H. Hoshino, K. Kataoka, Y. Sakurai, T. Okano Anal. Chem. 1996, 68, 823-828; K. Kataoka, H. Miyazaki Macromoleculas 1994, 27, 1061-1062). En este caso, la presencia de glucosa libre dio lugar al hinchamiento de hidrogel. A pesar de los prometedores resultados, el sistema descrito anteriormente no puede ser usado para vigilar in-vivo la concentración de glucosa por dos razones:

20

1) Condición fisiológica: La unión inversa de ácido fenilborónico con poliol no se consiguió en condiciones fisiológicas (temperatura, intensidad iónica y valores de pH).

25

2) Selectividad: La unión de ácido fenilborónico no es selectiva. Ciertamente, los ácidos fenilborónicos pueden formar complejos con cualesquiera sacáridos que posean cis-1,2- ó -1,3-dioles (tales como glucosa, fructosa y galactosa y lactato). En individuos sanos, la glucosa está normalmente presente en el intervalo de 4-8 mM, mientras que la fructosa y la galactosa, los azúcares más abundantes después de la glucosa, están usualmente presentes en fluidos fisiológicos a niveles de sub-Mol. (R. Badugu, J. R. Lakovicz, C. D. Geddes, Analyst 2004, 129,516). Los ácidos fenilborónicos tienen una afinidad mucho mayor para la fructosa que para la glucosa, (J. P. Lorand, J. O. Edwards, J. Am. Chem. Soc. 1959, 24, 769), una característica que puede afectar a la exactitud de la medición de glucosa. Algunas formulaciones de hidrogeles con restos de ácido fenilborónico han sido propuestas con el fin de mejorar la selectividad del gel y asegurar una mejor reversibilidad en condiciones fisiológicas. Una de las formulaciones más prometedoras ha ido presentada por Pritchard en 2006. (G. J. Worsley, G. A. Tournaire, K. E. S. Medlock, F. K Sartain, H. E. Harmer, M. Thatcher, A. M. Horgan, J. Pritchard Clinical Chem. 2007, 53, 1820-1826). Un monómero de amina terciario (N-[3-(dimetilamino)propil]-acrilamida) fue copolimerizado con ácido 3-acrilamidofenilborónico para dar un hidrogel sensible a la glucosa con una afinidad específica para la glucosa. En este caso, un aumento de la concentración de glucosa induce una contracción del gel. La explicación más probable de la contracción observada es la reticulación de dos receptores de ácido borónico adyacentes con estequiometría favorable por glucosa para dar un complejo de bis-boronatoglucosa. Una película de este hidrogel sensible a la glucosa ha sido cargada con cristales sensibles a la luz de AgBr para diseñar un sensor holográfico de glucosa que demuestra su habilidad para medir glucosa en plasma humano. (Véase, por ejemplo: S. Tanna, T. S. Sahota, J. Clark, M. J. Taylor J. Drug Target. 2002, 10 411.; S. Tanna, T. Sahota, J. Clark, M. J. Taylor, J. Pharm, Pharmacol. 2002, 54, 1461).

30

35

40

45

50

En un método preferido, la concentración de glucosa determinada es calibrada con una medición adicional, mientras que la medición adicional es realizada después de que la membrana porosa sensible a la glucosa haya sido enjuagada con el líquido, de tal manera que la medición adicional determina la concentración de glucosa presente en el líquido.

Esta es una ventaja importante de la presente invención, que se suma a su robustez y simplicidad: con el fin de determinar un valor de referencia con el cual se puedan comparar las mediciones de la concentración de glucosa, se

inyectan una sucesión de volúmenes discretos de líquido. Después de cierto número de unidades suministradas, la porosidad de la membrana porosa ha alcanzado un valor que está determinado por la concentración de glucosa del líquido contenido en el dispositivo médico, que es un valor conocido y de ese modo puede ser utilizado como un valor de referencia. Con el fin de calibrar la medición de glucosa, simplemente la primera medición (que mide la concentración de glucosa de la solución que rodea el miembro implantable) de la serie anteriormente descrita de mediciones se puede comparar con la última medición (que mide la concentración de glucosa conocida del líquido presente en el depósito del dispositivo médico). De ese modo, se puede ajustar la medición de glucosa frente a influencias que pueden alterar la medición, tales como cambios de temperatura, humedad, estabilidad de elementos electrónicos, propiedad del material tal como envejecimiento del hidrogel, y similares. Esta calibración automática hace el dispositivo médico muy sencillo y robusto, ya que la medición puede ser comparada con un valor de referencia simplemente ejecutando un programa de suministro de líquido como se ha indicado anteriormente.

Después de no haber sido suministrada ninguna unidad, la porosidad de la membrana porosa alcanzará un valor que está determinado por la concentración de glucosa que rodea la membrana. La primera unidad suministrada será forzada a continuación a través de la membrana porosa con una porosidad determinada por la concentración de glucosa de la solución circundante y de ese modo se puede comenzar un nuevo ciclo de medición con calibración integrada, como se ha descrito anteriormente.

Si el dispositivo médico es utilizado para la administración de fármacos, se proporciona ventajosamente un canal separado para el suministro de fármacos, ya que es limitada la capacidad de flujo a través de la membrana porosa. Esto se puede conseguir mediante una segunda ánima en el miembro implantable, o mediante un segundo miembro implantable o, más preferiblemente, mediante una válvula contenida en el miembro implantable. La ventaja de proporcionar una válvula es que sólo se requieren unos medios de generación de presión, así como sólo un miembro implantable. Para medir el nivel de glucosa en sangre, los medios de generación de presión aplican presiones por debajo de la presión de apertura de la válvula, de manera que la válvula permanece cerrada y el líquido puede salir del miembro implantable sólo a través de la membrana porosa. Si se requiere administración de fármacos, los medios de generación de presión elevan la presión por encima de la presión de apertura de la válvula, de manera que se administra una cierta cantidad de fármaco contenida en el líquido. De ese modo es posible administrar una tasa basal de insulina a través de los poros de la membrana porosa y el bolo a través de la válvula.

De acuerdo con una realización de esta invención, el líquido usado en el dispositivo médico es una solución acuosa fisiológica, que es barata, segura y almacenable durante un largo periodo de tiempo. Una tal solución es utilizada si el dispositivo médico ha de ser usado para la vigilancia continua de glucosa, pero no para la administración de fármacos.

De acuerdo con otra realización de esta invención, el líquido usado en el dispositivo médico comprende una sustancia de fármaco con funciones regulatorias sobre el nivel de glucosa de la sangre del paciente, tal como insulina o glucagón, por ejemplo. En este caso, el dispositivo médico no sólo es apropiado para vigilar la glucosa, sino también para la administración de compuestos médicos comprendidos en el líquido. Se pueden usar una o más sustancias de fármaco, empleando uno o más depósitos, y una o más bombas, permitiendo así administrar múltiples sustancias de fármacos de manera independiente.

Para la administración de un fármaco, se puede disponer de uno o más miembros implantables, o múltiples canales dentro de un miembro implantable. En una tal variante, se usa un miembro implantable para la administración de fármacos y puede estar provisto de una válvula, mientras que un segundo miembro implantable puede contener un hidrogel como se ha descrito anteriormente para la vigilancia de glucosa en sangre. Además, el miembro implantable que contiene el hidrogel puede ser usado para suministrar una tasa de fármaco basal, mientras que el miembro implantable que contiene la válvula puede ser usado para suministrar una tasa de fármaco de bolo.

De acuerdo con esta invención, el dispositivo médico puede ser usado en un sistema en bucle cerrado, es decir la vigilancia de un parámetro fisiológico está directamente vinculada al suministro de un fármaco que regule dicho parámetro fisiológico. Sin embargo, un dispositivo médico de acuerdo con esta invención puede ser usado también en un sistema de bucle semicerrado, en el que la medición de un parámetro fisiológico es presentada por medio de una pantalla de presentación u otros medios de comunicación, de tal manera que el paciente recibe información o

consejo relativo al suministro de fármaco requerido en un momento dado. Los sistemas en bucle semicerrado no vinculan por tanto directamente vigilancia y suministro de fármacos, sino que permiten que el paciente interactúe e instruya o controle la administración del fármaco mientras recibe información de la unidad de vigilancia.

5 El dispositivo médico puede ser capaz de comunicar con un dispositivo distante del usuario. Esta posibilidad de comunicación puede ser conseguida ya sea por cable o por medios de comunicación inalámbricos. El dispositivo distante de usuario puede ser una parte integral de otro dispositivo tal como un reloj de pulsera o un teléfono móvil, o puede constituir un dispositivo separado. Su función es informar y avisar al paciente en relación con datos determinados por el dispositivo médico.

10 Adicionalmente, puede haber además un sistema de alarma externo que puede estar en comunicación directa con el dispositivo médico o en comunicación con el dispositivo distante del usuario. Este sistema de alarma externo es apropiado para informar a doctores u hospitales acerca del estado del paciente, por ejemplo utilizando dispositivos basados en Internet.

15 El dispositivo médico puede comprender ventajosamente una unidad desechable que comprenda el miembro implantable, el dispositivo de detección de glucosa y el depósito de medicina líquida, y una unidad reutilizable que comprenda una interfaz de usuario gráfica, un circuito de tratamiento de señales y suministro de potencia a la bomba y medios de control.

20 Otros objetos y aspectos ventajosos de la invención resultarán evidentes de las reivindicaciones y de la siguiente descripción detallada de una realización de la invención en relación con los dibujos, en los cuales:

25 La figura 1a ilustra una vista en sección transversal de una realización de la invención que comprende una bomba, medios de detección y un miembro implantable;

La figura 1b ilustra una vista en sección transversal de un dispositivo médico de acuerdo con una realización de la invención que comprende medios de generación de presión, medios de detección y un miembro implantable;

30 La figura 1c ilustra una vista en perspectiva, en despiece ordenado, del dispositivo médico de la figura 1b mostrando unidades separadas, desechable y reutilizable, del dispositivo;

La figura 2a ilustra una vista en sección transversal de un miembro implantable sin una válvula de acuerdo con una realización de la invención;

35 La figura 2b ilustra una vista tridimensional del miembro implantable sin una válvula de la figura 2a;

La figura 2c ilustra una vista en sección transversal parcial del miembro implantable sin una válvula de la figura 2a;

40 La figura 3a ilustra una vista en sección transversal de un miembro implantable con una válvula de acuerdo con una realización de la invención, cuando la válvula está cerrada;

La figura 3b ilustra una vista en sección transversal del miembro implantable con una válvula de la figura 3a, cuando la válvula está abierta;

45 La figura 3c ilustra una vista tridimensional del miembro implantable con una válvula de la figura 3a;

La figura 3d ilustra una vista parcial en sección transversal, tridimensional, del miembro implantable con una válvula de la figura 3a;

50 La figura 3e ilustra una vista en sección transversal de un miembro implantable con una válvula de acuerdo con otra realización de la invención; y

La figura 4 ilustra una vista en sección transversal de un sensor destinado a medir la resistencia al flujo de acuerdo



con una realización de la invención.

Haciendo referencia a las figuras, en particular a las figuras 1a a 1c, una realización de un dispositivo médico 1 de acuerdo con la presente invención comprende unos medios de generación de presión 2, un sensor 3 adaptado para medir la resistencia al flujo, y un miembro implantable 4.

5 Los medios de generación de presión 2 suministran líquido hacia el sensor 3, donde se mide la resistencia al flujo sometido a la porosidad de la membrana del miembro implantable 4. Además de medir la resistencia al flujo, el sensor 3 transporta el líquido hacia el miembro implantable 4.

10 El dispositivo médico 1 se sujeta preferiblemente a la piel del paciente usando una base adhesiva sobre la superficie inferior 5 del dispositivo médico 1. La conexión entre el dispositivo médico 1 y el paciente puede estar configurada de tal manera que la conexión permanece durante varios días, pero puede ser retirada de la piel en cualquier momento.

15 El diseño del dispositivo médico 1 de acuerdo con esta invención es flexible. En una realización preferida, el dispositivo médico 1 es plano con el fin de asegurar la comodidad de uso, ya que está destinado a ser usado por debajo de la ropa del paciente.

20 Se muestra una realización preferida de los medios de generación de presión 2 con un depósito 20 que posee paredes fijas. El depósito 20 puede ser una ampolla de vidrio, que es frecuentemente usada como estándar en dispositivos de suministro de insulina. El depósito 20 contiene un tapón que es forzado hacia la salida del depósito. Esto se consigue, por ejemplo, usando un muelle 21 que ejerce presión sobre el tapón.

25 Alternativamente, el tapón puede ser impulsado por un motor que controle directamente el flujo de líquido desde el depósito hacia el sensor, de tal manera que no es necesaria bomba adicional entre el depósito y el sensor.

El líquido es además conducido hacia el sensor por medio de una bomba 22 (22a, 22b). La bomba suministra el líquido en unidades precisas e interrumpidas. Alternativamente, se puede usar una válvula (no mostrada) en lugar de la bomba 22.

30 De acuerdo con una realización alternativa, el depósito 20 no está puesto a presión (no mostrado). En este caso, la bomba 22 aspira el líquido fuera del depósito de tal manera que el tapón se mueve hacia la salida del depósito.

35 El depósito 20 puede estar hecho alternativamente de material flexible (no mostrado). Las paredes flexibles del depósito, que puede estar hecho de material plástico, permiten el bombeo de líquido fuera del depósito sin aplicar fuerte succión. Se puede emplear, por ejemplo una pequeña bomba de pistón como se describe en la solicitud de patente europea EP 1527793A1. Los depósitos flexibles tienen la ventaja de que pueden tener varias formas, de tal manera que el depósito ajuste del mejor modo en el dispositivo médico. Esto es importante, ya que el tamaño del dispositivo médico se hace mínimo preferiblemente para comodidad de uso óptima.

40 Haciendo referencia a la figura 1c, el dispositivo médico puede comprender ventajosamente una unidad desechable 36 y una unidad reutilizable 38. La unidad desechable comprende el miembro implantable 4, una parte 3a del sensor 3 de resistencia al flujo, el depósito 20 de medicina líquida y una parte 22a de la bomba 22. La unidad reutilizable 38 comprende (opcionalmente) una entrada de usuario e interfaz de presentación (no mostrada), un circuito de tratamiento de señal, un suministro de potencia, una parte complementaria 3b del sensor 3 de resistencia al flujo, que incluye elementos electrónicos del sensor, por ejemplo electrodos de condensador, y una parte complementaria 22b de la bomba 22, que incluye medios de accionamiento de bomba, por ejemplo electroimanes. Las unidades desechable y reutilizable son separables, por lo que la unidad desechable puede ser retirada después de su uso de la unidad reutilizable y sustituida por una nueva unidad desechable. Los costosos componentes de control y de la interfaz de usuario pueden así ser montados en la unidad reutilizable y ser preservados para uso múltiple con el fin de reducir desperdicios y ahorrar costes, sin comprometer la seguridad de uso de los componentes del circuito de medicina líquida (el miembro implantable y el depósito de medicina líquida) que han de ser desechables.

50

Con el fin de determinar un valor de referencia con el que se puedan comparar las mediciones de la concentración

de glucosa, se inyectan una sucesión de volúmenes discretos de líquido, por ejemplo 50 nano litros separados por 3 segundos, es decir, se suministra un nuevo volumen discreto de líquido tan pronto como la membrana flexible ha alcanzado se estado relajado. De ese modo, se realizan rápidamente una sucesión de mediciones de resistencia de fluido, sin grandes pausas entre las mediciones. Después de realizar cierto número de pasos de bombeo, por ejemplo 5 pasos, la porosidad de la membrana porosa alcanza un valor que está determinado por la concentración de glucosa del líquido contenido en el dispositivo médico, que es un valor conocido y por tanto puede ser usado como un valor de referencia. El primer paso es utilizado para medir la concentración de glucosa en la solución que rodea al miembro implantable, el segundo paso sustituirá, por ejemplo el 80 por ciento del líquido equilibrado en el ánima de la aguja (en este ejemplo, el volumen de la bomba es igual al volumen activo de la aguja), y después del tercer paso, sólo el 3 por ciento aproximadamente del líquido equilibrado permanece en la región sensible de la aguja. Por lo tanto, un pequeño número de unidades bombeadas a través de la membrana porosa, por ejemplo 5 pasos, enjuagan la membrana porosa y son suficientes para obtener un valor de referencia para calibración.

Con el fin de calibrar la medición de glucosa, la primera medición (que mide la concentración de glucosa de la solución que rodea al miembro implantable) de la serie anteriormente descrita de mediciones se puede comparar con la última medición (que mide la concentración de glucosa del líquido presente en el dispositivo médico).

Después de una pausa, por ejemplo de 60 segundos, la porosidad de la membrana porosa ha alcanzado un valor que está de nuevo determinado por la concentración de glucosa que rodea la membrana. Después de aproximadamente 60 segundos, dado un tamaño de poros de 10 nm a 100 nm en la membrana porosa, el líquido en la parte sensible a la aguja alcanzará casi la misma concentración de glucosa que la concentración existente en la solución circundante. Por lo tanto, se puede comenzar un nuevo ciclo de medición con calibración integrada, como se ha descrito anteriormente.

Normalmente, no se requiere con más frecuencia que cada cinco a diez minutos. Los tiempos de retraso como se ha descrito anteriormente no restringirán de ese modo indebidamente la aplicación de la presente invención para la vigilancia continua de glucosa, especialmente a la vista del tiempo de retraso fisiológico típico de 8-17 min entre glucosa intersticial y de la sangre, como se acepta ordinariamente en la bibliografía.

Haciendo referencia a las figuras 2a a 2c, se muestra en ellas una realización del miembro implantable 4. El miembro implantable tiene la forma de una aguja de inyección, y está dividido en dos secciones: Una parte 6 no sensible y una parte 7 sensible. La pared de la parte no sensible está cerrada y puede estar provista de un material flexible tal como plástico con el fin de mejorar la comodidad de uso para el paciente. La pared de la parte sensible 7 contiene orificios 8 que están llenos con una membrana porosa 28. La fracción del área superficial de perforaciones con respecto al área superficial total en la parte sensible es preferiblemente entre 0,1 y 0,5 con el fin de obtener tanto área superficial suficiente para la membrana porosa como para obtener una aguja que sea suficiente robusta para ser introducida en la piel de un paciente. Por ejemplo, la fracción del área superficial de perforaciones está entre 0,2 y 0,3. La aguja puede tener una longitud de entre 5 y 30 mm y tener un diámetro 30 de entre 0,1 mm y 1,0 mm. La aguja puede estar hecha de material plástico, pero también puede consistir en cualquier otro material apropiado, tal como material metálico o materiales cerámicos.

La longitud de la parte de aguja que está por debajo de la superficie de la piel del paciente mide normalmente entre 15 mm y 20 mm, mientras que la parte sensible mide de 2 mm a 10 mm y la parte no sensible mide de 7 mm a 13 mm. El espesor de la pared de aguja mide entre 10  $\mu$ m y 40  $\mu$ m y, más preferiblemente, entre 20 y 30  $\mu$ m. El diámetro de la aguja mide normalmente 0,3 mm, definiendo el volumen del ánima 10 de la aguja. El diámetro y la longitud de la aguja de la parte sensible pueden estar adaptados al volumen de la bomba (o viceversa) con el fin de asegurar un método de calibración cómodo, según se ha descrito anteriormente.

Cuando se llenan los orificios 8 con la membrana porosa 28, puede ser insertado un separador coaxialmente dentro de la aguja, teniendo el separador un diámetro ligeramente menor que el diámetro 31 del ánima. Después de haber sido aplicada la membrana porosa, se retira el separador, y el ánima tendrá entonces un diámetro ligeramente menor 32.

A medida que cambia la concentración de glucosa en la solución que rodea el miembro implantable 4, cambia la

5 porosidad de la membrana porosa 28 contenida en los orificios 8. Preferiblemente, la membrana porosa contiene concanavalina A inmovilizada y moléculas de dextrano para formar un hidrogel, que puede ser retenido por una estructura soportante adicional, tal como soporte de gasa de nylon con un tamaño de poros de 0,1 mm (Tang et al. 2003: Una membrana reversible de hidrogel y suministro de moléculas. *Biotechnology and Bioengineering*, Vol. 82, No. 1, 5 de abril de 2003). Se pueden usar también otros compuestos sensibles a la glucosa, según se ha descrito anteriormente.

10 El hidrogel es capaz de cambiar reversiblemente su estructura con dependencia de la concentración de glucosa existente. Las moléculas libres de glucosa se unen competitivamente y específicamente a moléculas de concanavalina A inmovilizadas. Una elevación de la concentración de glucosa elevará el número de lugares de unión de concanavalina A ocupados con moléculas de glucosa, aumentando de ese modo el tamaño de los poros presentes en el hidrogel. Si disminuye la concentración de glucosa, la unión de glucosa a la concanavalina A será sustituida por moléculas de dextrano que forman una estructura a modo de banda reticulada, reduciendo de ese modo el tamaño de los poros presentes en el hidrogel. El tiempo de respuesta para que la membrana porosa alcance el equilibrio de concentración de glucosa de acuerdo con la solución circundante a 95 por ciento será normalmente de 15 60 segundos.

20 Dado un cambio de concentración de glucosa en la solución que rodea al miembro implantable 4 entre 0 mmol/l y 30 mmol/l (la anchura de banda normal de concentración de glucosa en la sangre humana es de 4 mmol/l a 8 mmol/l), el tamaño de poros efectivo en la membrana porosa sería típicamente dentro del margen de 10 nm a 100 nm de diámetro.

25 Haciendo referencia a las figuras 3a a 3d, se muestra en ellas otra realización del miembro implantable 4. Para la administración de medicación, puede estar dispuesta una válvula 14 dentro del miembro implantable. La válvula está dispuesta en la proximidad del extremo libre o punta del miembro implantable. Se prevé un tubo de soporte 9 que contiene orificios 8 en una parte sensible 7 del miembro implantable. Una membrana porosa, que contiene un hidrogel 28 sensible a la glucosa según se ha descrito anteriormente, está montada en los orificios 8 de la estructura de soporte 9.

30 Con el fin de permitir la medición de la resistencia al flujo a través de la membrana porosa, la válvula 14 permanece cerrada hasta una presión crítica. Cuando se haya de administrar medicación, los medios de generación de presión crean una presión de líquido en el dispositivo implantable que supera la presión crítica de manera que se abre la válvula y puede ser administrada medicación al paciente. Dicha presión crítica es de preferencia significativamente mayor que la presión utilizada para medir la resistencia al flujo a través de la membrana porosa. Valores típicos para 35 medir la resistencia al flujo están comprendidos entre 50 y 100 mbares, y de ese modo valores típicos de presión crítica en la válvula están comprendidos entre 150 y 400 mbares. Estos números tienen simplemente finalidad ilustrativa y están también contenidas dentro del espíritu de esta invención combinaciones de valores que sigan el mismo principio que se ha descrito anteriormente.

40 La válvula 14 puede consistir en una válvula de presión como la mostrada en las figuras 3a y 3b, la cual puede estar hecha de material elástico (por ejemplo, caucho). Preferiblemente, la válvula de presión comprende protuberancias elásticas opuestas que se apoyan a tope entre sí bajo una presión elástica predeterminada, por lo que el líquido a presión aguas arriba de la válvula, mayor que un umbral predeterminado, obliga a separarse las protuberancias para permitir la salida de líquido. Sin embargo, la válvula también incluye otras construcciones, o cualquier otro tipo de 45 válvula que cumpla la función requerida.

Haciendo referencia a la figura 3e, se muestra todavía otra realización de un miembro implantable 4, que comprende una estructura, tubo o manguito de soporte 9 provisto de orificios 8 en una parte sensible 7 del miembro implantable y una membrana porosa 28' sensible a la glucosa en la forma de un tubo insertado en la estructura de soporte. El tubo 28' de membrana porosa sensible a la glucosa puede así ser hecho separadamente de la estructura de soporte y montado en la misma. El tubo 28' puede comprender un hidrogel sensible a la glucosa, como se ha descrito anteriormente, solo o incorporado dentro o sobre un substrato poroso no sensible a la glucosa. El substrato puede comprender ventajosamente una fibra de celulosa. El tamaño de poros del substrato de fibra de celulosa está preferiblemente en el intervalo de 10-50 nm, y el espesor de pared preferiblemente entre 10 y 50  $\mu$ m, más

preferiblemente entre 20 y 30  $\mu\text{m}$ . El manguito de soporte 9 puede estar hecho, por ejemplo, de acero a aleación de titanio con orificios 8 de diámetro medio 20-1000  $\mu\text{m}$ , preferiblemente 50-200  $\mu\text{m}$ . Como se ha descrito en relación con las otras realizaciones, para la administración de medicación puede estar prevista de una válvula 14 dentro del miembro implantable. La válvula 14 puede ser utilizada para una administración de bolo, mientras puede ser administrada una tasa basal a través de la membrana porosa y/o a través de la válvula.

Haciendo referencia a la figura 4, se muestra en ella una realización preferida del sensor 3. Una cantidad precisa de líquido suministrada por los medios de generación de presión entra en la cámara 17 de sensor en el canal de flujo entrante 15 y desplaza una membrana flexible 18 comprendida en el sensor 3 de resistencia al flujo. Dependiendo de la resistencia al flujo sometida a la porosidad de la membrana porosa en el miembro implantable, varía el comportamiento decadente (o relajación) de la membrana flexible. Cuanto mayor es la resistencia al flujo a través de la membrana porosa, mayor es el periodo en que la membrana flexible alcanza su posición original después del desplazamiento causado por el líquido suministrado por los medios de generación de presión. Mientras la membrana flexible 18 regresa a su posición de reposo, el líquido abandona la cámara de sensor a través del canal de salida 16 y de ese modo el líquido es conducido hacia el miembro implantable.

Para medir el desplazamiento de la membrana flexible 18 se emplea ventajosamente un condensador 19. Un revestimiento conductor, por ejemplo un revestimiento de oro, está dispuesto sobre la superficie superior de la membrana flexible, formando un primer electrodo 12 de condensador, estando situado otro electrodo 11 de condensador, de posición fija, a cierta distancia sobre la membrana flexible. El valor de capacitancia entre los electrodos es representativo de la amplitud (24, 25) de desplazamiento de la membrana flexible. Ventajosamente, un electrodo de referencia 13 de condensador está previsto con el fin de ajustar el valor medido en caso de una señal de interferencia externa.

El dispositivo médico puede estar provisto de más de una bomba y sistema de depósito líquido para administrar una medicina líquida segunda o adicional, por ejemplo glucagón, en combinación con insulina, de tal manera que el dispositivo puede funcionar como un páncreas artificial con regulación de glucosa en sangre y medicinas de contra-regulación. Como se ilustra en la figura 1a, un segundo sistema de bomba 22' puede estar conectado al miembro implantable. El segundo sistema de bomba 22' puede ser construido de la misma manera que la bomba 22, aunque sin el sensor 3 de resistencia al flujo, para minimizar el volumen muerto en la trayectoria del segundo sistema de bomba 22', y dispuesto adyacente a la bomba 22.

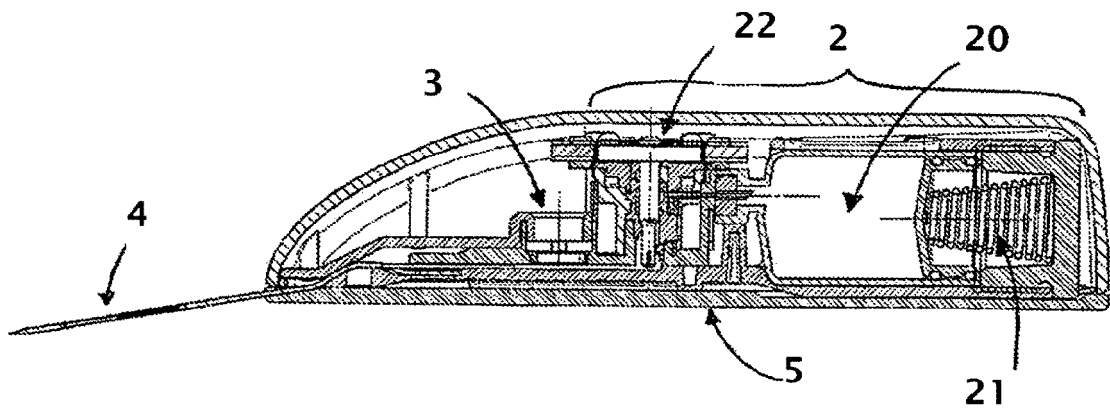
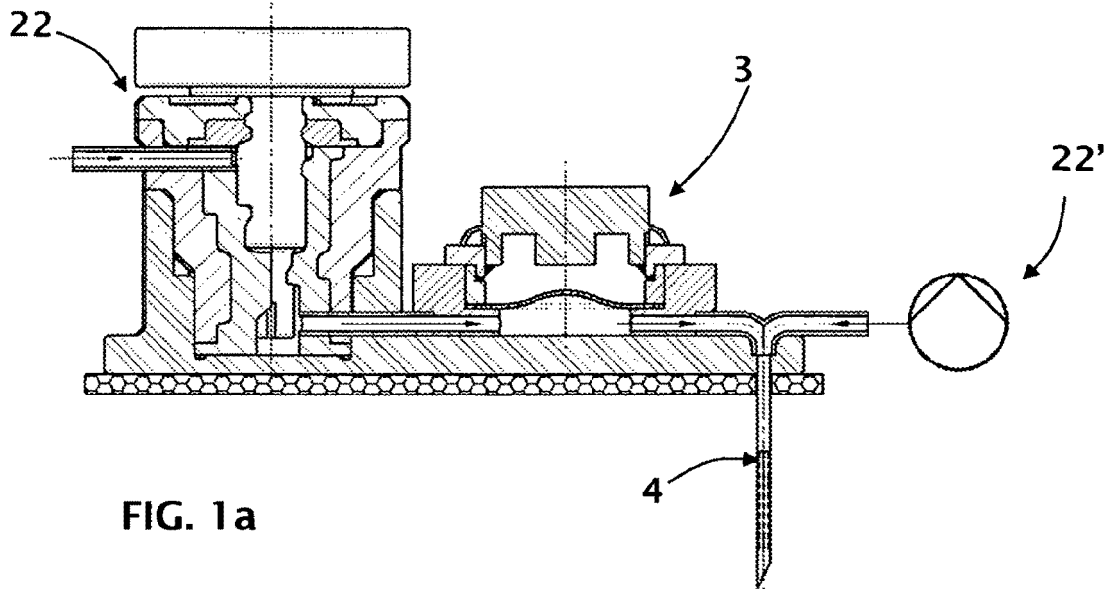
Como se ha mencionado anteriormente, la invención puede ser utilizada en la detección de analitos distintos de glucosa usando una membrana porosa sensible al analito concreto que se ha de medir.

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Un dispositivo médico que comprende:  
un miembro implantable (4) que incluye una membrana porosa (28) sensible a analitos, que cambia reversiblemente su porosidad como consecuencia de cambios de la concentración del analito, que ocurren en el medio que rodea al miembro implantable;  
medios (2) de generación de presión configurados para suministrar un líquido a la membrana porosa sensible al analito; y  
10 un sensor (3) adaptado para medir una resistencia al flujo del citado líquido a través de la membrana porosa sensible al analito.
- 15 2. Dispositivo médico de acuerdo con la reivindicación anterior, en el que los medios de generación de presión suministran líquido en una sucesión de cantidades discretas hacia la membrana porosa sensible a la glucosa.
- 20 3. Dispositivo médico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el sensor comprende una membrana flexible (18) que es desplazada tras el suministro de líquido, y se utiliza un comportamiento decadente de la membrana flexible para determinar la resistencia al flujo.
- 25 4. Dispositivo médico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende una unidad desechable (36) y una unidad reutilizable (38), comprendiendo la unidad desechable el miembro implantable (4), una parte (3a) de un sensor (3) de resistencia al flujo, un depósito (20) de medicina líquida y una parte (22a) de una bomba (22), y comprendiendo la unidad reutilizable un circuito de tratamiento de señal, un suministrado de potencia, una parte complementaria (3b) del citado sensor de resistencia al flujo, y una parte complementaria (22b) de la citada bomba.
- 30 5. Dispositivo médico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el miembro implantable comprende un tubo de soporte (9) con orificios (8) llenados o forrados con la membrana porosa (28, 28') sensible al analito.
- 35 6. Dispositivo médico de acuerdo con la reivindicación 5, en el que la membrana porosa (28') sensible al analito está en la forma de un tubo insertado en el tubo de soporte (9).
- 40 7. Dispositivo médico de acuerdo con la reivindicación 6, en el que la membrana porosa sensible al analito comprende un substrato poroso que incorpora un hidrogel sensible al analito.
- 45 8. Dispositivo médico según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el miembro implantable consiste en una válvula (14) situada en la proximidad del extremo libre del miembro implantable.
- 50 9. Dispositivo médico de acuerdo con la reivindicación 8, en el que la válvula consiste en una válvula de presión hecha de protuberancias opuestas en apoyo a tope.
10. Dispositivo médico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el analito es glucosa y el líquido contiene un fármaco capaz de regular el nivel de glucosa en la sangre del paciente.
11. Dispositivo médico según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el analito es glucosa y la membrana porosa comprende un hidrogel sensible a la glucosa seleccionado del grupo de glucosa-oxidasa, lectina e hidrogeles basados en ácido fenilborónico.
12. Un método de medir una concentración de analito proporcionando un dispositivo médico que comprende una membrana porosa (28) sensible al analito, que cambia su porosidad como consecuencia de cambios en la concentración de analito, que ocurren en una solución que rodea a la membrana porosa sensible al analito, que comprende:

bompear un líquido en uno o más volúmenes discretos predeterminados hacia la membrana porosa sensible al analito;  
medir una resistencia al flujo del líquido a través de la membrana porosa sensible al analito;  
determinar una concentración de analito basándose en la resistencia al flujo medida.

- 5
13. Método de acuerdo con la reivindicación 12, que incluye además un paso de calibración que comprende enjuagar la membrana porosa sensible al analito bombeando el citado líquido a través de la membrana porosa y medir a continuación la resistencia al flujo del líquido a través de la membrana porosa.
- 10
14. Método de acuerdo con la reivindicación 12 o la 13, en el que la resistencia al flujo es medida por un sensor que comprende una membrana flexible (18) que es desplazada al bombear el líquido, por lo que es medido el comportamiento decadente de la membrana flexible para determinar la resistencia al flujo.
- 15
15. Método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 12 a 14, en el que el analito es glucosa y la membrana porosa sensible al analito comprende un hidrogel sensible a la glucosa, seleccionado del grupo de glucosa-oxidasa, lectina e hidrogeles basados en ácido fenilborónico.



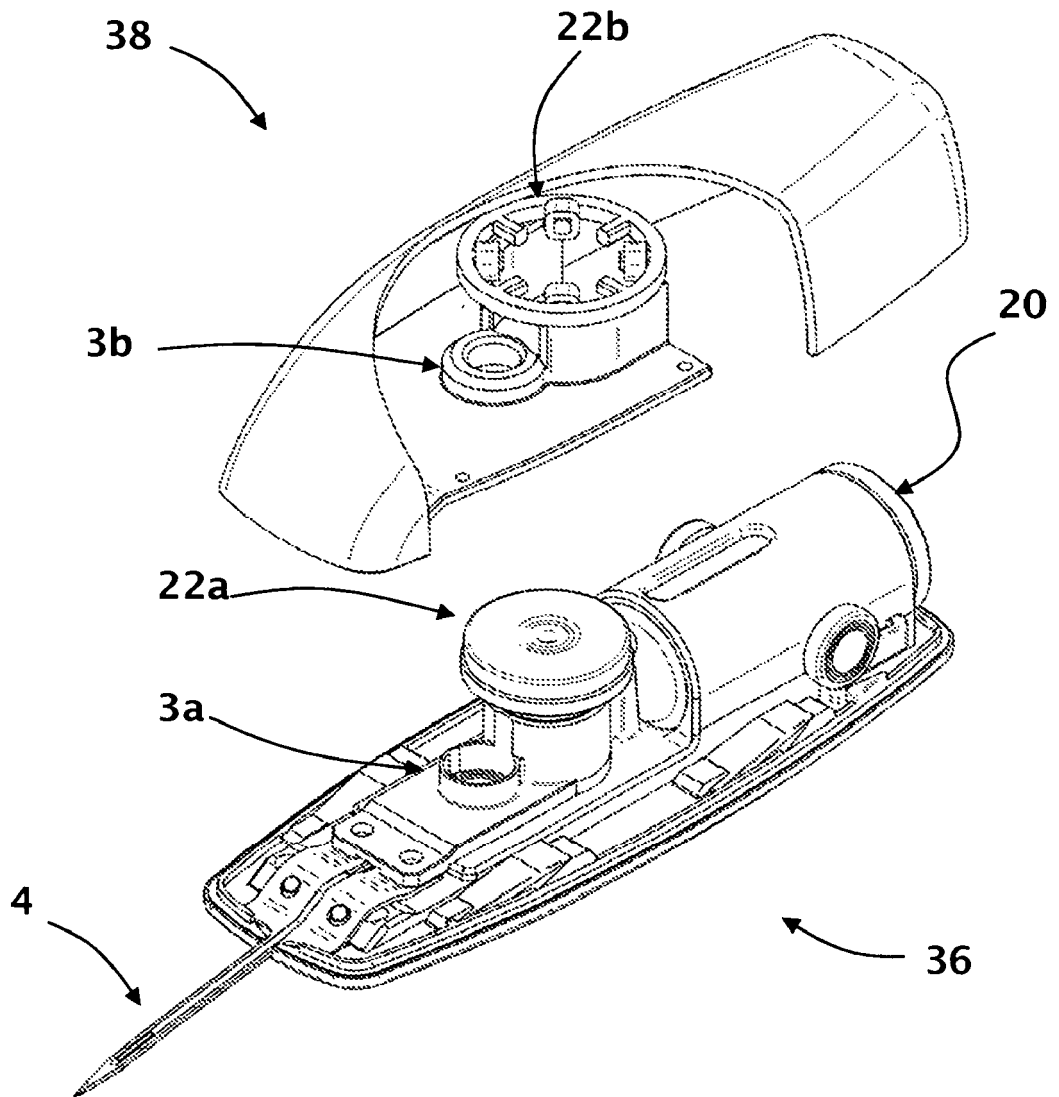


FIG. 1c



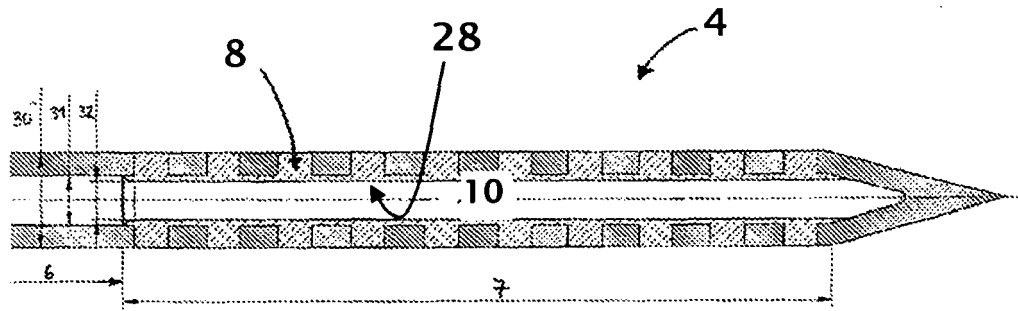


FIG. 2a

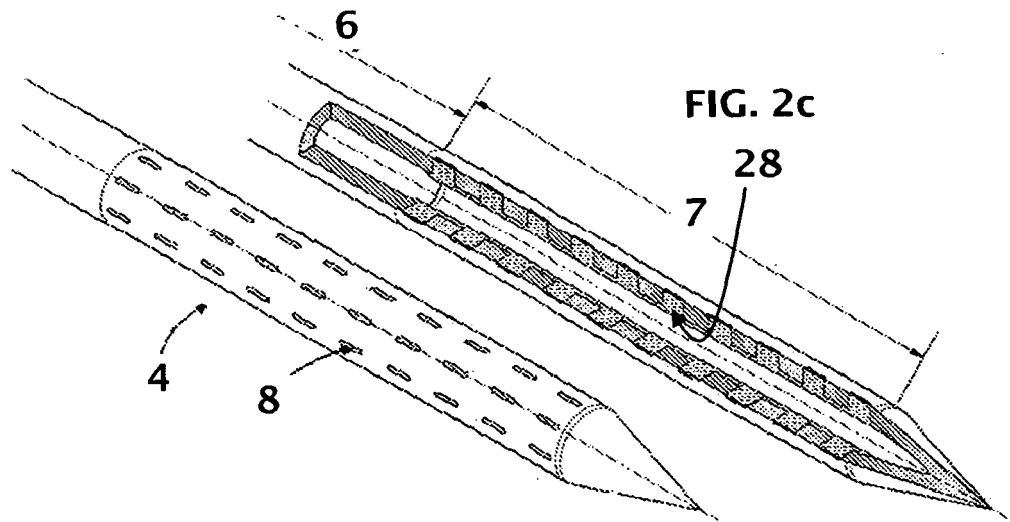


FIG 2b

FIG. 2c

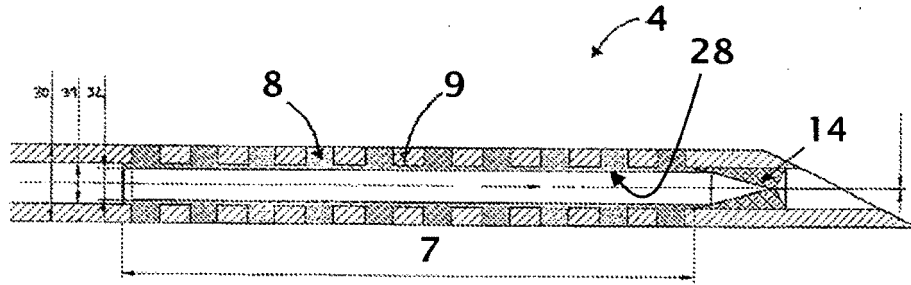


FIG. 3a

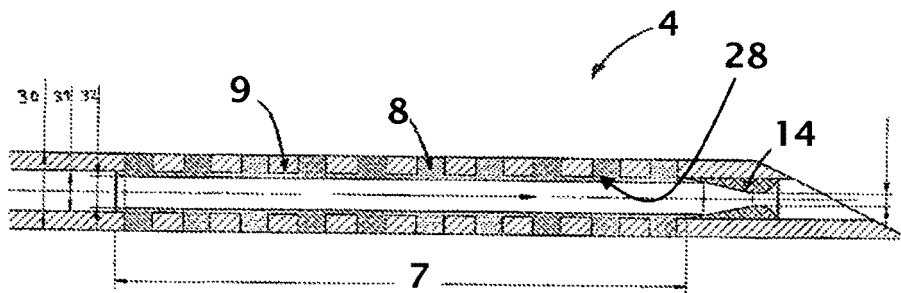
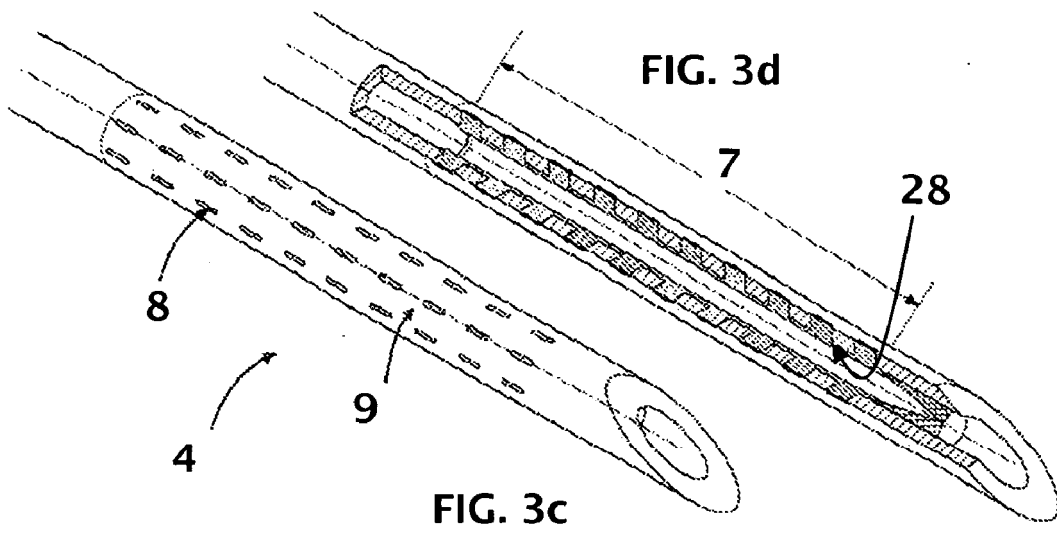


FIG. 3b



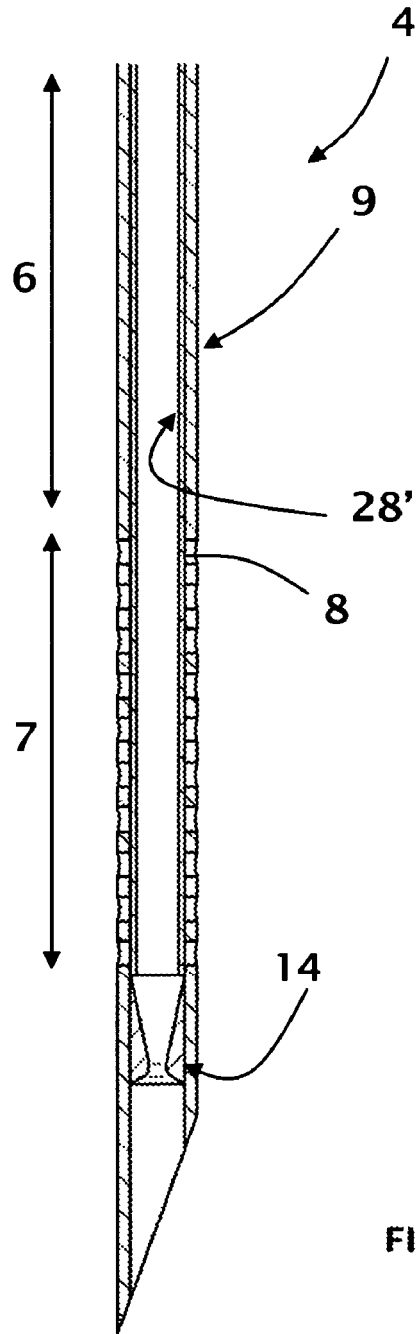


FIG. 3e

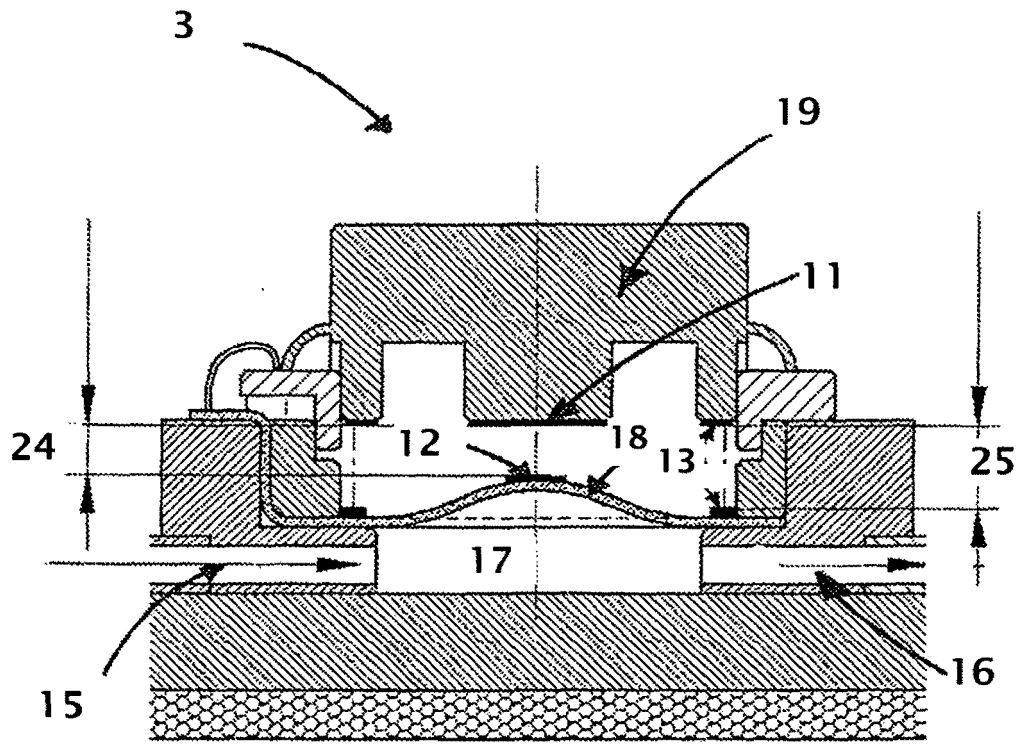


FIG. 4