

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 385 174**

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

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **09012550 .1**
96 Fecha de presentación: **05.10.2009**
97 Número de publicación de la solicitud: **2305105**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **06.04.2011**

54 Título: **Procedimiento para la detección de un fallo funcional de un sensor para la medición in vivo de la concentración de un analito**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
19.07.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
19.07.2012

73 Titular/es:
**F. Hoffmann-La Roche AG
Grenzacherstrasse 124
4070 Basel, CH**

72 Inventor/es:
**Schmelzeisen-Redeker, Günther;
Staib, Arnulf y
Kloetzer, Hans-Martin**

74 Agente/Representante:
Isern Jara, Jorge

ES 2 385 174 T3

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

DESCRIPCIÓN

Procedimiento para la detección de un fallo funcional de un sensor para la medición in vivo de la concentración de un analito.

- 5 La invención se refiere a un procedimiento para la detección de un fallo funcional de un sensor para la medición in vivo de la concentración de un analito, de manera que se generan con el sensor una serie de señales de medición y, a base de las señales de medición, se determina posteriormente el valor de un parámetro de ruido que indica hasta qué punto la medición está alterada por señales de interferencias.
- 10 Un procedimiento de este tipo es conocido por el documento US 2009/0076361 A1. En el procedimiento conocido, se compara un parámetro de ruido con un valor umbral predeterminado. Si el valor del parámetro de ruido supera el valor de umbral, se llegará a la conclusión de que hay un fallo funcional. Un procedimiento con las características indicadas en la parte introductoria de la reivindicación 1 es conocido también por el documento US 2009/156924 A1.
- 15 Es un objetivo en la supervisión de sensores para la medición in vivo de concentraciones de analitos, el detectar eventuales fallos funcionales lo más pronto posible y de manera fiable. Es un objetivo de la presente invención el mostrar una forma de alcanzar este objetivo de manera perfeccionada.
- 20 Este objetivo se consigue mediante un procedimiento que tiene las características indicadas en la reivindicación 1. Otras realizaciones adicionales ventajosas de la invención son objeto de las reivindicaciones dependientes.
- 25 En un procedimiento, según la invención, se determinará a base de valores determinados de manera continuada del parámetro de ruido, la rapidez con la que el parámetro de ruido varía y la probabilidad de variación del parámetro de ruido para la detección de un fallo funcional. De esta manera, se puede determinar un fallo funcional de manera esencialmente más fiable que por la comparación del parámetro de ruido con un valor umbral fijado de antemano.
- 30 Con sensores implantables, se pueden medir de manera continua o casi continua, concentraciones de analitos en el cuerpo humano. Son de especial interés, analitos que varían significativamente a lo largo de horas o días, tales como, por ejemplo, en el caso de la glucosa. Los sensores para la medición in vivo facilitan una serie de señales de medición, por ejemplo, valores de corriente o de tensión que están relacionados mediante una relación funcional con el valor a determinar de la concentración del analito que se busca, y reflejan a éste, después de un calibrado.
- 35 Igual que en toda la medición, las señales de medición dependientes de la concentración, procedentes de sensores in vivo, son alteradas también por fallos de medición. Además de fallos de medición sistemáticos, que conducen frecuentemente a una desviación mantenida, son especialmente significativos los fallos de medición casuales, que se resumen dentro del concepto de ruido. Como ruido se designan, tanto fallos de medición que tienen su origen en el propio sensor, por ejemplo, ruidos electrónicos, como también fallos de medición que tienen un efecto incontrolado sobre el sensor, por ejemplo, por desplazamientos o simples desviaciones pasajeras de la concentración de analito en las inmediaciones del sensor que dependen de la concentración del analito en otros lugares del cuerpo del paciente.
- 40 La medida en la que una medición es alterada por ruidos, se puede cuantificar mediante un parámetro de ruidos que, por ejemplo, puede ser calculado como desviación estándar de una parte de una señal de interferencia. Para el cálculo del parámetro de ruido, se determina, por lo tanto, habitualmente en primer lugar, qué parte de un valor de medición se refiere a señales de interferencia. En el caso más simple, se puede partir, a efectos de proximidad, de que un valor de medición determinado, es la suma de una señal útil que corresponde a la concentración buscada del analito y una señal de interferencia. Para la separación de la parte de ruido con respecto a la parte útil, se pueden utilizar, por ejemplo, filtros recursivos, en especial filtros Kalman, o filtros Savitzky-Golay.
- 45 Por la formación de la diferencia entre el valor de medición y un valor determinado de la parte útil en el momento de tiempo t , se consigue la parte correspondiente al ruido. Los ruidos calculados de este modo, contienen partes de la señal útil tanto más pequeñas cuanto mayor ha sido la precisión de determinación de la parte útil.
- 50 Si se ha conseguido la parte de ruido procedente de una serie de valores, se puede calcular una serie de valores de un parámetro de ruido que cuantifican los ruidos. El parámetro de ruidos puede ser calculado, por ejemplo, como desviación estándar de los valores de las señales de ruido en un intervalo predeterminado. En vez de la desviación estándar, se pueden utilizar como parámetro de ruido, por ejemplo, variaciones, coeficientes de variación, zonas intercuartil, o similares.
- 55 Partiendo de los valores calculados de manera continuada del parámetro de ruido, se puede determinar la rapidez con la que varía el parámetro de ruido y la velocidad de variación del parámetro de ruido para la determinación de un fallo funcional. Como resultado de la determinación de un fallo funcional, se puede generar, por ejemplo, una señal de alarma. Con este tipo de señal de alarma, se puede hacer observar al usuario la existencia de un fallo funcional. De manera alternativa o adicional, la señal de alarma puede producir también que el sistema de medición no
- 60

muestre ningún otro valor de medición, o bien que los valores de medición determinados en una memoria del sistema sean marcados como no fiables.

En conjunto, las velocidades de variación se determinan como desviación temporal de las magnitudes variables. De forma numérica, se puede determinar una desviación temporal de la manera más simple, de forma tal que la diferencia entre dos magnitudes sucesivas es calculada y dividida por la separación temporal en la que tienen lugar sucesivamente ambos valores. No obstante, para la determinación de la velocidad de variación de un parámetro de ruido este proceso es poco apropiado. La causa de ello, es que el propio parámetro de ruido está sometido a fuertes ruidos y, por lo tanto, se pueden producir entre valores directamente sucesivos de los parámetros de ruido, grandes diferencias que no corresponden a ninguna variación significativa del sensor o del entorno del mismo. De manera preferente, se determina la velocidad de variación del parámetro de ruido, por lo tanto, en una serie "aplanada" de valores del parámetro de ruido.

El aplanado se puede llevar a cabo, por ejemplo, mediante la formación de valores medios de un número predeterminado de valores consecutivos del parámetro de ruido. También es posible el aplanado de una serie de valores de parámetros de ruido con un filtro recursivo, por ejemplo, un filtro Kalman. En una serie de valores de parámetros de ruido aplanados se puede calcular una magnitud de la variación de la velocidad del parámetro de ruido, por ejemplo, por la formación de la diferencia de valores sucesivos. También se pueden utilizar filtros recursivos, en especial un filtro Kalman para el aplanado de una serie de valores de velocidad de variación, de manera que éstos se puedan valorar de manera más fácil.

La velocidad de variación del parámetro de ruido puede ser evaluada mediante una función de evaluación. Un ejemplo simple de una función de evaluación es una función escalonada. Con una función escalonada, se puede predeterminar un valor de umbral con el que se compara la velocidad de variación del parámetro de ruido. Si el valor de umbral ha sido bien escogido, en caso de superación del valor de umbral, se puede deducir un fallo funcional. También se pueden utilizar funciones de evaluación continuas que facilitan, por ejemplo, el grado momentáneo de fiabilidad de los valores de medición. Para ello, se puede realizar con la función de evaluación, una representación, en especial una representación no lineal en un intervalo predeterminado, por ejemplo de 0 a 1 o de 0 a 100.

Un desarrollo adicional de la invención, prevé que el valor de umbral sea modificado durante el funcionamiento del sensor, dependiendo de un resultado de medición. Este resultado de medición puede ser determinado partiendo de señales de medición del sensor, es decir, indicar, por ejemplo, la concentración de analito o el valor del parámetro de ruido. Será preferente, en este caso, comprobar, mediante la evaluación de, como mínimo, un valor sucesivo de la velocidad de variación o de un valor sucesivo del parámetro de ruido, si la superación es significativa.

En un sensor electroquímico que presenta un electrodo de trabajo, un contraelectrodo y un electrodo de referencia, el resultado de la medición, dependiendo del cual se variará el valor umbral, puede depender de manera ventajosa de una medición del potencial eléctrico del contraelectrodo. Mediante una medición del potencial eléctrico del contraelectrodo, se puede determinar, por ejemplo, la tensión eléctrica entre el electrodo de trabajo y el contraelectrodo o entre el contraelectrodo y el electrodo de referencia. Tal como se describe en el documento EP 2 030 561 A1, mediante una medición del potencial eléctrico del contraelectrodo se puede identificar un fallo funcional de un sensor. Dado que en la evaluación de un parámetro de ruido se tendrá en cuenta también el potencial del contraelectrodo, se puede reconocer, por lo tanto, un fallo funcional de manera más fiable y rápida. Por ejemplo, el valor de umbral, con el que se compara la velocidad de variación del parámetro de ruido, puede ser disminuido, tan pronto como una medición del potencial eléctrico del contraelectrodo facilita valores dudosos, que hacen parecer plausible un fallo funcional, pero que no lo identifican todavía de manera fiable.

De manera preferente, un fallo funcional determinado por la evaluación de la velocidad de variación se puede asociar a una de dos o más clases. Por ejemplo, como consecuencia de una asociación a una primera clase, se puede generar una primera señal de alarma, mientras que, como consecuencia de una asociación a una segunda clase, se genera una segunda señal de alarma. Con una primera señal de alarma, se puede mostrar, por ejemplo, un fallo funcional menos gravoso que, posiblemente, se cancela por sí mismo, mientras que con la segunda señal de alarma se puede señalar un fallo funcional importante. Por ejemplo, se pueden utilizar para la primera y la segunda señales de alarma, luces de señalización de diferentes colores, por ejemplo, amarillo y rojo, y/o señales acústicas de diferente intensidad. La segunda señal de alarma puede activar, por ejemplo, la desconexión de la indicación del valor de medición actual de la concentración del analito.

La asociación de un fallo funcional a una de varias clases, puede tener lugar, en el caso más simple, mediante diferentes valores de umbral. Si la velocidad de variación supera un primer valor de umbral, tiene lugar una coordinación del fallo funcional a la primera clase. Si la velocidad de variación es tan grande que también se sobrepasa el segundo umbral, tiene lugar una coordinación del fallo funcional a la segunda clase.

La asociación de un fallo funcional a una segunda clase puede depender también de otro parámetro que se compara con otro valor de umbral. Este otro parámetro puede ser, por ejemplo, un periodo de tiempo durante el cual la velocidad de variación supera el valor de umbral. La asociación de un fallo funcional a la segunda clase, se puede hacer, por lo tanto, dependiente de la magnitud en la que la velocidad de variación supera un umbral

predeterminado. El parámetro adicional puede ser también, por ejemplo, el propio parámetro de ruido o, mediante utilización de un sensor electroquímico, puede ser determinado por una medición del potencial del contraelectrodo.

5 El parámetro de ruido utilizado, según la invención, puede ser una magnitud dimensional indicando el ruido en relación con la intensidad de una señal útil. En este proceso, el parámetro de ruido corresponde a la relación de señal de ruido utilizada en amplias áreas de la técnica. Para un procedimiento, según la invención, el parámetro de ruido caracteriza, no obstante, de manera preferente, la intensidad absoluta de la señal de interferencia. Esto significa que en el cálculo del parámetro de ruido, la parte de interferencia no está normalizada con la señal útil. Un aumento de la señal útil, es decir, un aumento de la concentración del analito, no conduce, por lo tanto, de manera necesaria, a un parámetro de ruido más pequeño, sino que puede no recibir influencia alguna.

15 Otro aspecto de la presente invención, se refiere a un procedimiento para la detección de un fallo funcional de un sensor para la medición in vivo de una concentración de analito, de manera que se genera con el sensor una serie de señales de medición, se determina a partir de las señales de medición, de forma continua, un valor del parámetro de ruido que indica en qué medida las señales de medición quedan alteradas por las señales de interferencia, y el parámetro de ruido es comparado con valor de umbral para determinar un fallo funcional, siendo variado durante el funcionamiento del sensor con dependencia de un resultado de la medición.

20 Este procedimiento, puede ser combinado con el presente procedimiento, puesto que está construido con características del procedimiento que se describe. En especial, el valor de umbral puede ser variado durante el funcionamiento del sensor con dependencia de un resultado de medición. Este resultado de medición puede ser determinado a base de señales de medición del sensor, es decir, facilitando, por ejemplo, la concentración del analito o el valor del parámetro de ruido, o en un sensor electroquímico en base a una medición del potencial eléctrico del contraelectrodo.

25 Con independencia de ello, tal como se determinará de manera detallada por evaluación de un parámetro de ruido, un fallo funcional de un sensor in vivo, de modo general, es ventajoso un ruido lo más reducido posible. Para reducir el ruido, se puede calcular a base de varias señales de medición de concentración del analito, un valor de medición, por ejemplo, mediante promedio y a base de varios valores de medición de manera correspondiente, se puede calcular un valor del parámetro de ruido. Las señales de medición pueden ser generadas con un sensor in vivo de manera casi continua. De forma ventajosa, se generarán, en especial, más de cinco señales de medición por minuto, por ejemplo, más de 10 señales de medición. Mediante promedio, se pueden calcular valores de medición de las señales de medición que son alteradas por el ruido de manera sustancialmente más reducida que las señales de medición. Los valores de medición pueden ser calculados para intervalos de tiempo sucesivos, de manera que para el cálculo de un valor de medición se tienen en cuenta, de manera correspondiente, todas las señales de medición medidas dentro del intervalo de tiempo correspondiente. En lugar de intervalos de tiempo sucesivos, se pueden utilizar también intervalos de tiempo móviles, es decir, que se solapan.

40 Otras peculiaridades y ventajas de la invención se desprenderán de un ejemplo de realización de la misma, haciendo referencia a los dibujos adjuntos, en los que se muestran:

- Figura 1, un ejemplo de una serie de valores de medición de la concentración de glucosa,
- Figura 2, la parte de ruido de la serie mostrada en la figura 1,
- Figura 3, el desarrollo del parámetro de ruido con respecto a la serie mostrada en la figura 1,
- Figura 4, el desarrollo del parámetro de ruido después de aplanado, y
- 50 Figura 5, el desarrollo de la velocidad de variación del parámetro de ruido.

La figura 1 muestra un ejemplo de una serie de valores de medición de la concentración de glucosa g con respecto al tiempo t . Los valores de medición han sido determinados con un sensor electroquímico in vivo, habiéndose generado, por minuto, entre 30 y 100 señales de medición, de las que se calculó un valor de medición como media aritmética. Los valores de medición mostrados fueron calculados para intervalos de tiempo sucesivos de un minuto.

60 El desarrollo mostrado en la figura 1 de los valores de medición de la concentración de glucosa g está alterado por el ruido. Mediante un filtro recursivo, por ejemplo, un filtro Kalman, se determinó la parte de ruido de la serie de valores de medición mostrados en la figura 1. La parte de ruido n se ha mostrado en la figura 2 en mg/dl con respecto al tiempo t en minutos. De manera ideal, la parte de ruido es, en este caso, la desviación del valor de medición de la concentración de glucosa con respecto a la concentración de glucosa real o bien prevista g , la cual es determinada por evaluación del desarrollo de los valores de medición, por ejemplo, mediante utilización de un filtro Kalman.

65 Partiendo de la parte de ruido n , mostrada en la figura 2, se puede calcular un parámetro de ruido que indica en qué medida se altera la medición por las señales parásitas. Como parámetro de ruido, se puede utilizar la desviación estándar de la parte de ruido determinada para un intervalo de tiempo. En la figura 3, se ha mostrado a lo largo del

tiempo t , en minutos, la desviación estándar SD como parámetro de ruido, con respecto al desarrollo de la parte de ruido mostrada en la figura 2, cuyo valor medio temporal es nulo. La desviación estándar fue calculada en el ejemplo representado para ventanas de tiempo móviles de, por ejemplo, 15 minutos. De modo general, se calcula el parámetro de ruido, preferentemente para ventanas de tiempo móviles de un mínimo de 5 minutos, por ejemplo, para ventanas de tiempo de 5 a 30 minutos, en especial, 10 a 20 minutos.

Tal como muestra la figura 3, el parámetro de ruido SD es alterado de manera correspondiente por ruidos. Antes de otra evaluación del parámetro de ruido puede ser, por lo tanto, ventajoso el aplanar la serie de valores de parámetros de ruido. Esto se puede realizar, por ejemplo, promediando los valores de parámetros de ruido a lo largo de una ventana de tiempo predeterminada. El desarrollo mostrado en la figura 3 de los valores del parámetro de ruido, fue aplanado de manera que, de forma correspondiente, se promediaron en una ventana de tiempo móvil de, por ejemplo, 15 minutos. El resultado de este aplanado, es decir, el valor medio SD calculado para la ventana de tiempo, se ha mostrado en la figura 4. Habitualmente, es ventajoso aplanar el parámetro de ruido SD con ventanas de tiempo móviles de un mínimo de 5 minutos, por ejemplo, con ventanas de tiempo de 5 a 30 minutos, en especial, de 10 a 20 minutos.

Partiendo del desarrollo de los valores del parámetro de ruido SD , o bien de los valores de los parámetros de ruido aplanados, se puede determinar la rapidez en que varía el parámetro de ruido n . La figura 5 muestra la velocidad de variación determinada de este modo del parámetro de ruido SD . La velocidad de variación del parámetro de ruido puede ser determinada, por ejemplo, como derivada de la curva de desarrollo mostrada en la figura 4. Numéricamente, se puede calcular la derivada, según el tiempo, como diferencia de valores sucesivos, de manera que la diferencia en el tiempo es dividida entre los correspondientes valores. En una serie de valores equidistantes, la velocidad de variación es, por lo tanto, proporcional a la diferencia entre valores sucesivos, y en la figura 5 se ha designado, por lo tanto, ΔSD .

A simple vista, se puede apreciar, en la figura 1 y en especial en la figura 2, que entre el tiempo t , de aproximadamente, 200 minutos y unos 300 minutos, se ha producido un fuerte aumento del ruido. Este ruido incrementado aparece de manera especialmente visible en las figuras 3 y 4. Para determinar el inicio del ruido incrementado de manera precisa, es especialmente apropiada la variación de velocidad del parámetro de ruido mostrada en la figura 5.

En la figura 5 se muestra un aumento de la velocidad de variación ΔSD del ruido como un valor extremo o punta, que se eleva claramente desde la base. El final del incremento de ruido se muestra de manera correspondiente como una punta dirigida hacia abajo. Mediante la evaluación de la variación de velocidad ΔSD , se puede determinar como consecuencia, de manera anticipada y fiable, un ruido más elevado y, de esta manera se puede deducir un fallo funcional del sensor. Por ejemplo, se puede comparar para ello, la velocidad de variación del ruido con un valor de umbral predeterminado. Si la velocidad de variación del ruido sobrepasa un valor umbral predeterminado, por ejemplo de la mitad de la desviación estándar por minuto, se genera una señal de aviso.

La evaluación de la velocidad de variación del ruido se puede conseguir mediante una evaluación de la intensidad absoluta del ruido, por ejemplo, un umbral para el parámetro del ruido o una evaluación de una medición del potencial eléctrico del contraelectrodo, en especial, para evaluar la gravedad de la interferencia.

En caso de una interferencia ligera, tal como se muestra en el ejemplo de realización actualmente descrito, una simple señal de aviso puede mostrar una reacción adecuada al fallo funcional reconocido del sensor. Para un fallo funcional grave que se caracteriza por un ruido intenso, se puede generar, por ejemplo, una señal de alarma, y/o el valor de medición de la concentración de glucosa g , determinado durante el periodo de ruido elevado, se puede eliminar por ser poco fiable.

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la detección de un fallo funcional de un sensor para la medición in vivo de una concentración de un analito, en el que
- 5 con el sensor se genera una serie de señales de medición, y a base de las señales de medición se determina, de manera continuada, un valor de un parámetro de ruido que facilita la medida en que la medición es alterada por señales de interferencia, **caracterizado porque** valores del parámetro de ruido, que se determinan de modo continuado, se utilizan para determinar la rapidez con la que varía
- 10 el parámetro de ruido, y la velocidad de cambio del parámetro de ruido es analizada para detectar el fallo funcional del detector.
2. Procedimiento, según la reivindicación 1, **caracterizado porque** para cada intervalo de tiempo predeterminado, se determina un valor del parámetro de ruido.
- 15 3. Procedimiento, según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado porque** a base de las señales de medición, se determina, con ayuda de un filtro recursivo, de manera continua, un valor del parámetro de ruido.
4. Procedimiento, según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado porque** la velocidad de variación del parámetro de ruido es evaluada mediante comparación con un valor de umbral.
- 20 5. Procedimiento, según la reivindicación 4, **caracterizado porque** el valor de umbral es variado durante el funcionamiento del sensor con dependencia de un resultado de medición.
6. Procedimiento, según la reivindicación 5, **caracterizado porque** el sensor presenta un electrodo de trabajo, un contraelectrodo y un electrodo de referencia, de manera que el resultado de la medición se basa en la medición del potencial eléctrico del contraelectrodo.
- 25 7. Procedimiento, según una de las reivindicaciones 4 a 6, **caracterizado porque** después de una determinación de que un valor de la velocidad de variación supera el valor de umbral, se comprueba, mediante evaluación de, como mínimo, un valor sucesivo de la velocidad de variación, si la superación del umbral es significativa.
- 30 8. Procedimiento, según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado porque** como resultado del reconocimiento de un fallo funcional, se genera una señal de aviso.
- 35 9. Procedimiento, según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado porque** un fallo funcional determinado por la evaluación de la velocidad de variación, es asociado a una de, como mínimo, dos clases.
10. Procedimiento, según la reivindicación 9, **caracterizado porque** la mencionada asociación tiene lugar con dependencia de la velocidad de variación y, como mínimo, un parámetro adicional.
- 40 11. Procedimiento, según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado porque** el parámetro de ruido caracteriza la intensidad absoluta de la señal de interferencia.
- 45 12. Procedimiento, según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado porque** a base de varias señales de medición, se calcula de manera correspondiente un valor de medición y, a base de varios valores de medición, se calcula de modo correspondiente un valor del parámetro de ruido.
- 50 13. Procedimiento, según la reivindicación 12, **caracterizado porque** los valores de medición son calculados mediante la formación del valor promedio de varias señales de medición.
14. Procedimiento, según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado porque** la velocidad de variación del parámetro de ruido es determinada en una serie alisada de valores del parámetro de ruido.

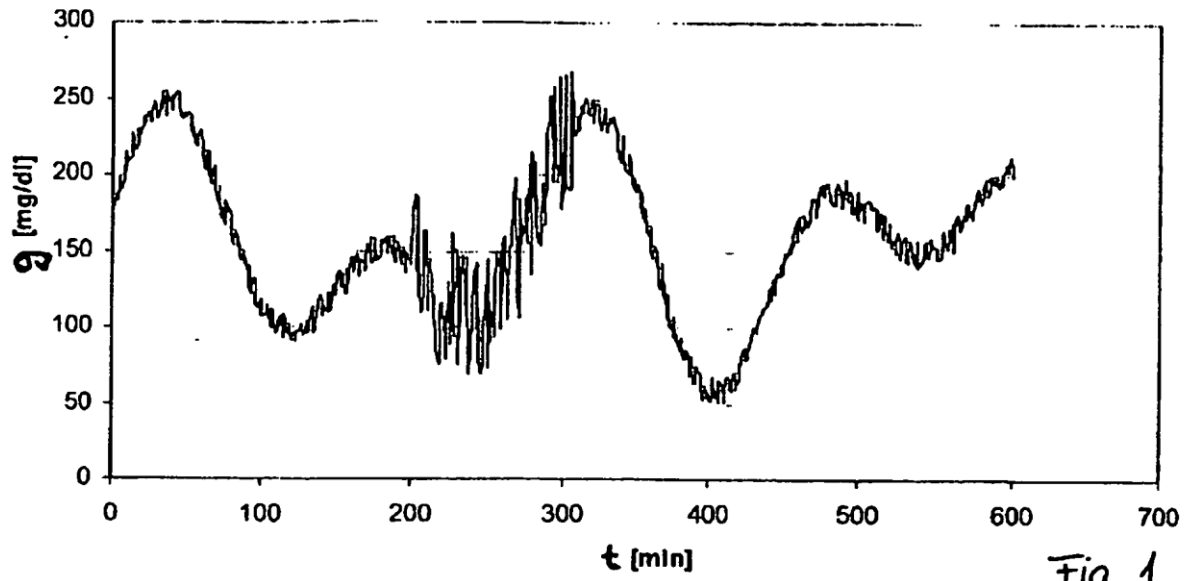


Fig. 1

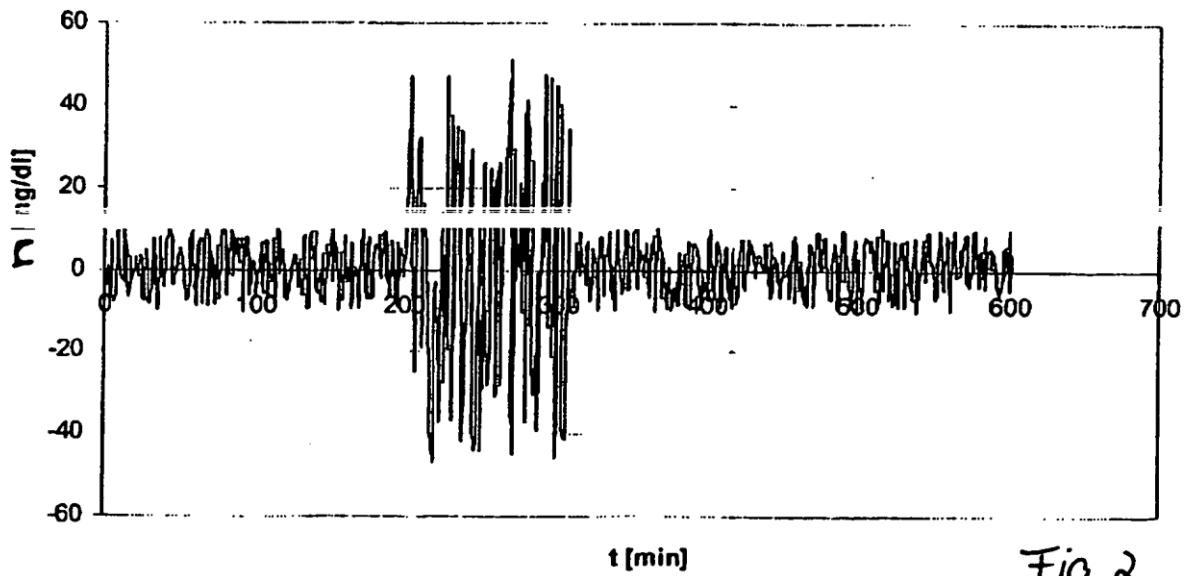


Fig. 2

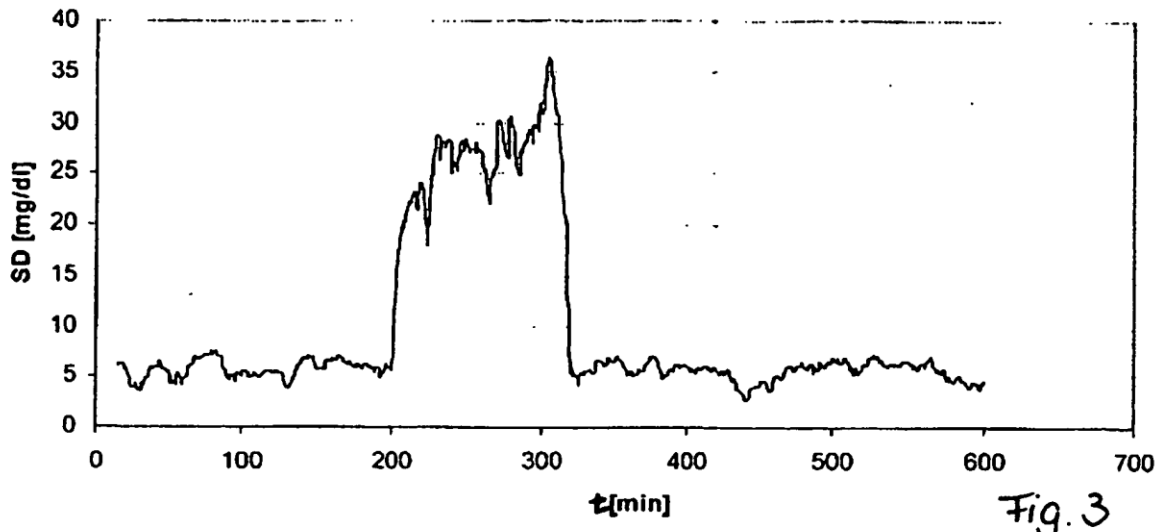


Fig. 3

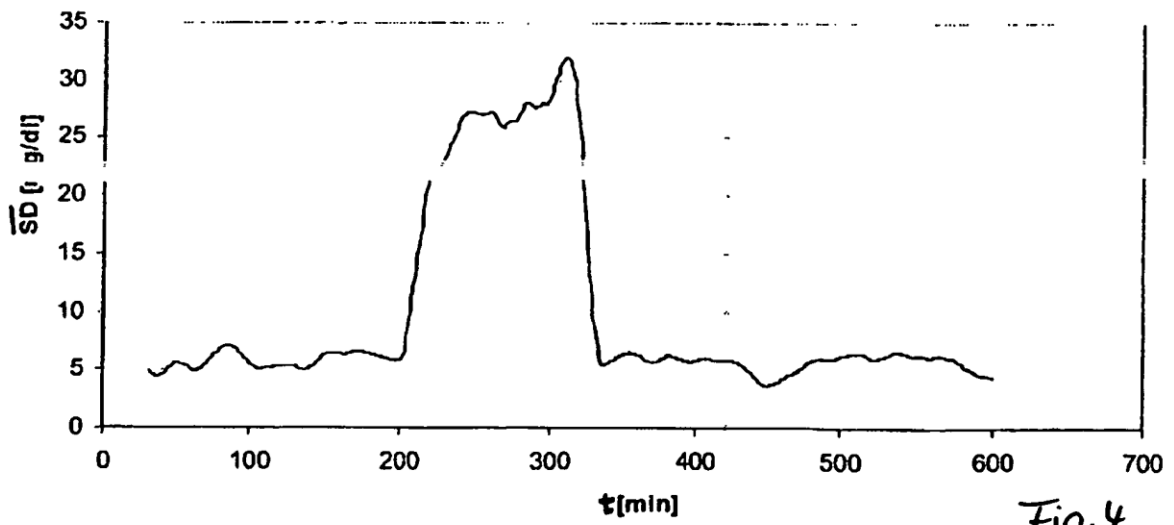


Fig. 4

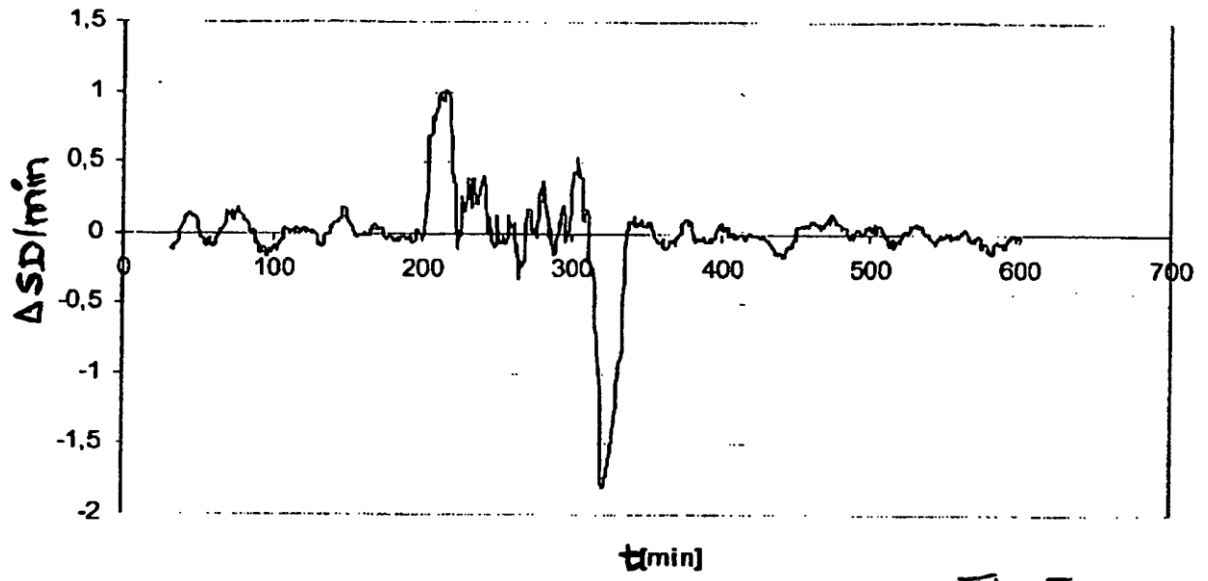


Fig. 5