

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 432 404**

51 Int. Cl.:

A61B 5/00

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.03.2008 E 08719775 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.07.2013 EP 2131723**

54 Título: **Método y dispositivo para medida de sustancias**

30 Prioridad:

19.03.2007 US 895518 P
19.03.2007 US 895519 P
19.04.2007 US 912698 P
30.05.2007 US 940721 P
21.06.2007 US 821230
08.07.2007 US 948472 P
15.10.2007 US 979904 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
03.12.2013

73 Titular/es:

INSULINE MEDICAL LTD. (100.0%)
70 PINKSKER STREET P.O. BOX 10299
49002 PETACH-TIKVA, IL

72 Inventor/es:

PESACH, BENNY;
BITTON, GABRIEL;
WEISS, RAM y
NAGAR, RON

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 432 404 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

Método y dispositivo para medida de sustancias

Antecedentes de la invención

Campo de la invención

- 5 La presente invención se refiere a sistemas para medir niveles de fármacos más exactamente y en particular a sensores de glucosa y sistemas de monitorización de glucosa en los que se usa un tratamiento adicional para mejorar la medida de la glucosa en líquido intersticial.

Técnica anterior

- 10 La diabetes es una enfermedad muy seria que afecta a millones de personas. A muchos pacientes diabéticos se les pide que midan su nivel de glucosa 5-7 veces al día para mantener niveles apropiados de glucosa en sangre. Actualmente, los individuos miden de forma intermitente los niveles de glucosa en sangre capilar extrayendo unas gotas de sangre utilizando lo que se conoce como punción digital. Sin embargo, el uso intermitente está limitado en su capacidad para monitorizar a largo plazo el nivel de glucosa en sangre. Alternativamente, está la monitorización continua de glucosa, que permite a los individuos determinar continuamente y mantener a la vez niveles apropiados de glucosa. Se ha demostrado que la monitorización continua de glucosa en sangre produce mejores resultados clínicos a corto y largo plazo.

- 15 Algunos de los monitores continuos de glucosa ("MCG") actualmente disponibles para medir el nivel de glucosa en sangre funcionan de una manera similar al nivel de glucosa capilar medido por las punciones digitales. Algunos monitores continuos de glucosa incluyen uno o más sensores que se insertan o se implantan en un vaso sanguíneo tal como la vena cava. Sin embargo, implantar un sensor en un vaso sanguíneo es un proceso complicado que actualmente requiere un procedimiento quirúrgico e implica potenciales efectos adversos severos.

- 20 Los sensores convencionales de sustancias se insertan típicamente en el tejido subcutáneo. Por ejemplo, el sistema Guardian RT de Medtronic, el Navigator de Abbott y el STS de Dexcom miden los niveles de glucosa en el tejido intersticial con dichos sensores subcutáneos. Tales sensores incluyen una membrana selectivamente permeable que permite que la glucosa fluya a través de un ensayo enzimático que determina el nivel de glucosa relativo.

- 25 Alternativamente, los sensores subcutáneos incluyen sensores de sustancias con catéter de microdiálisis, tales como por ejemplo Menarini GlucoDay, para medida de la glucosa o el dispositivo de CMA Microdialysis Corp para medida de varias sustancias. En la microdiálisis, las moléculas de sustancia se difunden en la membrana del catéter y fluyen, mediante el uso de una bomba, hasta un sensor externo, en lugar de insertar un sensor en el tejido, como se hace en los biosensores subcutáneos. Una tercera opción desarrollada actualmente por Dexcom es un biosensor implantado destinado para uso a largo plazo.

- 30 Los sensores subcutáneos más comúnmente usados miden los niveles de glucosa en el líquido intersticial (LIS) para deducir o estimar el correspondiente nivel de glucosa en sangre o en plasma. Estos sensores se insertan en el tejido subcutáneo durante varios días (3-7). Actualmente, ninguno de los sistemas de monitorización continua de glucosa ("SMCG") está aprobado para uso independiente y solamente están aprobados para uso complementario debido a su exactitud relativamente baja. Los sistemas de MCG son particularmente problemáticos durante los episodios hipoglucémicos de niveles de glucosa bajos cuando se comparan las medidas de glucosa en el LIS con la lectura de glucosa tomada de la sangre, ya que es menos probable que se midan los niveles de glucosa durante tales episodios.

- 35 Esta inexactitud es debida al hecho de que el nivel de glucosa en el compartimento de LIS difiere del nivel de glucosa en sangre, llevando a un desfase entre el parámetro medido y el parámetro clínicamente relevante. El problema de desfase ha sido atribuido principalmente al tiempo necesario para que la glucosa se equilibre entre el sistema vascular, el LIS y los compartimentos intracelulares. Por lo tanto, el LIS a menudo se queda por detrás del nivel de glucosa en sangre, especialmente durante periodos de cambios rápidos del nivel de glucosa, por ejemplo durante una comida y/o muy poco después. Este retraso varía entre 5-20 minutos e induce un significativo desequilibrio entre los niveles de glucosa en sangre y los niveles de glucosa en LIS proporcionando al usuario una información errónea que podría llevar a un análisis incorrecto y a la administración de insulina que podría causar un aumento o una reducción de los niveles de glucosa, llevando a periodos de hipoglucemia o hiperglucemia.

- 40 Una limitación bien documentada de los sistemas de monitorización continua de glucosa (SMCG) en el LIS es el proceso de calibración, en el cual los sensores requieren un período para calibración antes de su uso inicial. El período de calibración varía entre 2 a 12 horas. Durante el período de calibración, el SMCG en el LIS no presenta ninguna medida de glucosa; más bien las medidas se evalúan frente a los niveles de glucosa medidos en plasma utilizando una medida de glucosa por punción digital.

- 45 Otra limitación del SMCG en el LIS es un cambio en el funcionamiento del sensor con el tiempo, por lo que la calibración inicial no es suficiente a lo largo del tiempo. Después de la instalación, el SMCG se calibra frente a la

medida de glucosa de las muestras de sangre utilizando medidores de glucosa en sangre, produciendo un factor de calibración. Sin embargo, el factor de calibración puede cambiar con el tiempo debido a una variedad de razones; una de tales razones es la variación de los parámetros de transporte de la glucosa entre la sangre y el LIS, y también la variación con respecto a la sensibilidad del sensor y al sensor. Una solución habitual para solucionar este problema es la recalibración de las lecturas en LIS con respecto a las lecturas de glucosa en sangre. Por ejemplo, se puede llevar a cabo un proceso de calibración dos veces al día para mejorar la exactitud de la medida en LIS.

El objetivo final de la monitorización continua de glucosa (MCG) es proporcionar un sistema de monitorización en ciclo cerrado en el que un sensor de MCG se acopla a un dispositivo de administración de insulina, produciendo de modo efectivo lo que se llama un "páncreas artificial". Sin embargo, los monitores continuos de glucosa en LIS actuales no pueden proporcionar suficiente regulación de la administración de glucosa debido al retraso entre los niveles de glucosa en LIS y los niveles de glucosa en sangre y a la inexactitud global de la estimación de glucosa en sangre.

Un aparato según el preámbulo de la reivindicación 1, es conocido por el documento US 2003/040683.

Compendio de la invención

Por tanto, existe la necesidad de un sistema y un método para deducir exactamente los niveles de glucosa en sangre a partir de las lecturas de los niveles de glucosa en el líquido intersticial ("LIS").

La presente invención supera las deficiencias citadas de los antecedentes proporcionando un sistema según la reivindicación 1. La introducción de un elemento de tratamiento mejora el funcionamiento del sensor de glucosa en el LIS, a través de una o más de una pluralidad de rutas que permiten la predicción estable y exacta de los niveles de glucosa en sangre basados en los niveles de glucosa medidos en el LIS.

La estimación de los niveles de glucosa en sangre a partir de los niveles de glucosa en el LIS se mejora en algunas realizaciones de la presente invención por uno o más de los siguientes efectos: reducir el retraso desde el plasma al LIS, reducir la variabilidad del retraso, reducir el tiempo hasta el estado de equilibrio en el tejido en que se coloca el sensor, estabilizar el proceso de calibración, estabilizar el período de calibración, reducir el período de calibración, minimizar el error de los sensores de LIS actuales y/o estabilizar los parámetros relativos a los niveles de glucosa en el LIS. Se necesitan estimaciones exactas de los niveles de glucosa en sangre para regular el nivel de glucosa en sangre de los pacientes diabéticos. Una estimación correcta de la glucosa en sangre puede hacer posible también el control automático de los niveles de glucosa en sangre mediante la combinación del dispositivo para la estimación del nivel de glucosa con un dispositivo de administración de insulina y evitar o al menos reducir a un mínimo los sucesos hiperglucémicos e hipoglucémicos, de tal modo que la insulina forme un material de tratamiento para tratar una enfermedad asociada con la sustancia a medir, en este caso glucosa.

La aplicación de un tratamiento al tejido en el que se implanta el sensor y/o que rodea al sensor reduce la variabilidad del retraso entre diferentes sensores, reduce el tiempo hasta las medidas en estado de equilibrio en el área del tejido (reduciendo de este modo el período de estabilización del sensor), reduce el período de calibración requerido antes de la implementación de la medida, permite que un sensor mida exactamente los niveles de glucosa en el LIS para el individuo, proporcionando de este modo una mayor personalización, y reduce la variabilidad intrapaciente.

Aunque la presente aplicación se refiere a la monitorización de la diabetes y la glucosa, los expertos en la técnica pueden entender que tales referencias se dan a modo de ejemplo, con fines ilustrativos solamente y no se pretende que limiten el alcance de la presente invención. El sistema y el método de la presente invención se pueden aplicar similarmente a otras sustancias que se puedan medir con gran exactitud en un fluido que no sea la sangre, con relación a las medidas en la sangre. Otro ejemplo no limitante de una aplicación ilustrativa de la presente invención incluye medir los niveles de colesterol o similares para monitorizar anomalías o condiciones tales como la aterosclerosis. También se debe observar que aunque en esta memoria se usa el término "paciente", la presente invención puede ser utilizada con cualquier sujeto o usuario.

La presente invención ofrece uno o más dispositivos de medida de sustancias, por ejemplo biosensores, sensores o similares, que analizan y proporcionan detalles con respecto a una sustancia de interés que se está midiendo. Por ejemplo, un monitor de glucosa se utiliza para medir el nivel de glucosa en un tejido o en un fluido. El dispositivo de medida de la sustancia puede analizar el tejido y/o fluido sustrato para proporcionar información con respecto a diferentes parámetros relacionados con la sustancia que se mide. El fluido o tejido sustrato se puede analizar *in vitro* o *in situ* obteniendo una muestra para análisis de varios modos, por ejemplo extracción, catéter, catéter de microdiálisis, implantación, sensor implantado con una membrana expuesta al LIS, iontoforesis o similares.

En algunas realizaciones, el dispositivo de medida de la sustancia extrae entonces una muestra de LIS a través del catéter y mide diferentes parámetros con relación al contenido de sustancia en el LIS extraído. En algunas realizaciones, como con respecto a los ejemplos no limitantes de Guardian RT de Medtronic, el Navigator de Abbott y el STS de Dexcom, se inserta al menos una porción del dispositivo de medida en el tejido subcutáneo e incluye

una membrana selectivamente permeable que permite que la glucosa fluya hasta un ensayo enzimático que determina el nivel relativo de glucosa.

5 En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un dispositivo que mide de modo continuo los niveles de glucosa en el LIS y hace posible una estimación más exacta de los niveles de glucosa en sangre, a través de la aplicación de uno o más tratamientos al tejido en el que se inserta el sensor y/o que rodea al sensor.

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un dispositivo para medir los niveles relativos de al menos una o más sustancias y/o compuestos químicos en un tejido, por ejemplo una o más sustancias entre glucosa, colesterol, hemoglobina, o similares para mejorar la efectividad de medida de tal sustancia.

10 El sensor de la sustancia se inserta en una región de interés del tejido en la que se va a medir el nivel de sustancia. El sensor de la sustancia obtiene una muestra de la sustancia por difusión a partir de un volumen alrededor de la abertura o del área activa del sensor de la sustancia, llamada "región de tejido medida". El sensor de la sustancia se puede insertar en el tejido subcutáneo, como se hace usualmente para medir el nivel de glucosa en el LIS. En tales realizaciones, se puede aplicar el tratamiento a la región de tejido medida, para exponer la proximidad de la región de tejido medida a una fuente de energía tal como radiación, calor, vibraciones mecánicas, succión, masaje, estimulación acústica (p.ej., ultrasonidos), estimulación eléctrica, infusión de una sustancia o sustancias adicionales, o cualquier combinación de los anteriores para mejorar y/o estabilizar la farmacocinética de la sustancia y/o reducir su tiempo de transporte entre los compartimentos vascular y LIS en la región del tejido.

20 Por ejemplo, en el caso de monitorización de la glucosa, se estima el nivel de glucosa en plasma basándose en las lecturas de la glucosa medida en LIS. Muchos de los modelos que fueron desarrollados para demostrar la relación entre la glucosa del plasma y la del LIS y/o para la estimación de la glucosa del plasma a partir de la glucosa del LIS asumen dos o tres compartimentos con coeficientes constantes de las velocidades de transporte de la glucosa o de otras sustancias entre los compartimentos, tal como está descrito por Rebrin and Steil, Diabetes Technology and Therapeutics, 2, 3 461-472 (2000), o por Facchinetti et al, Journal of Diabetes Science and Technology, 1, 5 617-623 (2007) y muchos otros. Facchinetti et al., sugieren que el modelo lineal invariable en el tiempo (LTI) no es lo bastante exacto para la predicción de la glucosa en suero basada en los niveles de glucosa en el LIS. Ellos demuestran que la estimación del nivel de glucosa en plasma utilizando las lecturas de un sensor continuo de glucosa en el LIS basada en el modelo LTI se puede mejorar por recalibración repetida de las lecturas del líquido intersticial. El proceso de recalibración compensa las inexactitudes del modelo LTI inducidas por variaciones adicionales del proceso de transporte de la sustancia, que no están cubiertas por los modelos LTI o similares. El modelo LTI usado por los dos documentos anteriores se puede describir por la siguiente ecuación:

$$\frac{dC_2(t)}{dt} = -(k_{02} + k_{12})C_2(t) + k_{21} \frac{V_1}{V_2} C_1(t)$$

35 donde $C_1(t)$ representa la concentración de glucosa en plasma y $C_2(t)$ representa las concentraciones de glucosa en el líquido intersticial. Similarmente, V_1 representa el volumen de plasma mientras que V_2 es el volumen de líquido intersticial, y k_{ij} indica la velocidad de transferencia del compartimento j al compartimento i . Facchinetti lo reescribe como la siguiente ecuación integral:

$$C_2(t) = \int h(t-u)C_1(u)du \quad \text{con} \quad h(t) = \frac{g}{\tau} e^{-t/\tau}$$

donde g y τ son el factor de "ganancia de estado de equilibrio" y la constante de tiempo de transporte respectivamente, dados por $g = (k_{21}V_1/V_2)\tau$ y $\tau = 1/(k_{02} + k_{12})$.

40 Sin embargo, las diferentes velocidades de transporte, k_{ij} , dependen de diferentes parámetros que no se tienen en cuenta en la ecuación, por ejemplo la perfusión y la temperatura del tejido. Los cambios de tales parámetros cambian efectivamente el coeficiente de transporte, k_{ij} , cambiando a su vez g y/o τ llevando en consecuencia a inexactitudes en la estimación de la glucosa en el plasma $C_1(t)$ basada en la medida $C_2(t)$

45 Algunas realizaciones de la presente invención proporcionan un dispositivo que mejora el proceso de transporte de la sustancia medida entre los compartimentos de la sangre y del LIS como se representa en la estimación LTI. En algunas realizaciones, se proporciona una mejora por medio de un mejor control de uno o más parámetros del proceso. Controlando el proceso de transporte, los niveles estimados de glucosa en plasma se determinan más exactamente a partir de los niveles de glucosa en el LIS.

50 En algunas realizaciones, la presente invención se refiere a un dispositivo que proporciona un proceso mejorado de transporte de la muestra a partir de la fuente de líquido intersticial hacia la membrana del sensor de la sustancia (u otro componente de medida y/o detección).

En algunas realizaciones, la presente invención se refiere a un mejor control del proceso de transporte introduciendo un protocolo de tratamiento en la proximidad del sitio de la fuente de la muestra, permitiendo la estabilización de los coeficientes de transporte k y por tanto de los coeficientes g y τ .

5 En algunas realizaciones, la presente invención se refiere a un elemento de tratamiento que aplica un tratamiento a una región de tejido en la proximidad de un sensor de sustancia, para reducir la variabilidad de los valores k y/o g y τ de los coeficientes de transporte.

10 En algunas realizaciones, la presente invención se refiere a un elemento de tratamiento que aplica un tratamiento a una región de un tejido en la proximidad de un sensor de sustancia, para acortar la constante del tiempo de transporte τ . Por ejemplo, el acortamiento de la constante del tiempo de transporte mejora la exactitud de la estimación del nivel de glucosa en sangre y es propicio para aplicaciones en ciclo cerrado con medida de sustancias que tienen control artificial, como en el caso de la regulación de la glucosa.

15 En algunas realizaciones, la presente invención se refiere a un elemento de tratamiento que aplica un tratamiento a una región de un tejido en la proximidad de un sensor de sustancia, para reducir la variabilidad de g y τ y para acortar la constante del tiempo de transporte τ . Por ejemplo, el tratamiento puede reducir la variabilidad de la temperatura del tejido y/o la variabilidad de la perfusión de la sangre en el tejido con el fin de reducir la variabilidad de g y τ , y más durante las operaciones de medida de la sustancia. El tratamiento puede aumentar también la perfusión de la sangre en el tejido hasta un nivel conocido de perfusión de sangre con el fin de reducir la variabilidad de g y τ y para acortar la constante del tiempo de transporte τ , de nuevo y más durante las operaciones de medida de la sustancia.

20 El tratamiento se puede ampliar también a los poros capilares del tejido hasta un nivel conocido con el fin de reducir la variabilidad de g y τ y para acortar la constante del tiempo de transporte τ , de nuevo y más durante las operaciones de medida de la sustancia..

25 En algunas realizaciones, la presente invención se refiere a una pluralidad de tratamientos. El tratamiento se puede aplicar para uno o más de los siguientes: controlar los parámetros k , g y τ , reducir el retraso, reducir la variabilidad del retraso, reducir el tiempo hasta el estado de equilibrio del área del tejido, reducir el tiempo para el período de calibración, reducir la variabilidad entre pacientes, o reducir la variabilidad dentro de un único paciente. Por lo tanto, llevar a la predicción de los niveles de glucosa en sangre basada en los niveles de glucosa en el LIS. El tipo de tratamiento incluye, pero no se limita a las modalidades de tratamiento de, calentamiento, modificación de la temperatura, protocolo de reflejo nociceptivo axonal, masaje, vibración mecánica, vibración acústica, ultrasonidos, succión, infusión o aplicación a la piel de una sustancia o compuesto químico adicional, aplicación de un campo eléctrico bajo, aplicación de un campo magnético bajo, irradiación de luz, irradiación de infrarrojos ("RF"), irradiación de microondas ("MW"), o similares.

35 En algunas realizaciones, uno cualquiera o una combinación de los protocolos de tratamiento pueden inducir la expansión de los poros capilares, mejorando la permeabilidad capilar y la velocidad de transporte de la sustancia medida entre la sangre y el líquido intersticial.

40 En algunas realizaciones, uno cualquiera o una combinación de los elementos de tratamiento y sus respectivos protocolos pueden llevar a la reducción del retraso entre las medidas de glucosa en el LIS y las medidas de glucosa en sangre. Por lo tanto, el sensor de glucosa del LIS según la presente invención refleja más exactamente los niveles de glucosa en sangre más rápidamente que los sensores del LIS conocidos en la técnica. La reducción del retraso se puede reconocer en la reducción o mejora del tiempo transcurrido necesario para que un sensor de LIS se equilibre y registre las mismas medidas o al menos medidas similares de glucosa que las registradas en los niveles de glucosa en sangre.

45 En algunas realizaciones, los protocolos de tratamiento respectivos causan los efectos deseados a través de una o más de diferentes rutas químicas o biológicas por ejemplo, aumento de la vasodilatación, mejor difusión a través de la barrera sanguínea, mejor permeabilidad capilar, mejor difusión capilar, mejor metabolismo celular, mejor metabolismo del tejido, mejor solubilidad local, cambio de la microestructura de la membrana local, mejor permeabilidad local, mejor difusión facilitadora, mejor metabolismo de la proteína portadora, mejor difusión mediada por una proteína portadora, cambio del gradiente de presión local, cambio del gradiente iónico local, regulación por incremento o regulación por reducción de la expresión del gen local, regulación por incremento o regulación por reducción de la transcripción local, regulación por incremento o regulación por reducción de la traducción local, cambio de la actividad enzimática local, cambio de la actividad linfática local, y/o mejora de la respuesta a cuerpos extraños del tejido frente al sensor insertado en el tejido, mediante el recubrimiento del sensor con una o más moléculas diferentes o similares.

55 En algunas realizaciones, uno cualquiera o una combinación de los elementos de tratamiento y sus respectivos protocolos pueden llevar a una reducción en la variabilidad del retraso entre las medidas de glucosa en el LIS y las medidas de glucosa en sangre. Por lo tanto, el sensor de glucosa en LIS según la presente invención es más consistente en el LIS para el retraso de la glucosa y por lo tanto el retraso es sólo un factor constante que permite la

- provisión continuada de predicciones más exactas de los niveles de glucosa en sangre basadas en las lecturas de glucosa en LIS. Dicho control permite la predicción de las tendencias de glucosa para el paciente individual, mejorando de este modo el tratamiento de la glucosa en sangre y la dosificación de la insulina. La reducción de la variabilidad en el retraso del LIS frente al plasma se puede reconocer en que el retraso es consistente y predecible, ya que es el tiempo requerido por un sensor de LIS para equilibrarse y registrar las mismas medidas de glucosa que se registran en los niveles de glucosa en sangre. Por ejemplo, las variaciones en el retraso de las lecturas del nivel de glucosa en LIS y la determinación del nivel de glucosa en sangre, y/o la determinación de niveles de otros analitos, impone una mayor dificultad para los algoritmos que controlan los niveles de glucosa mediante la administración de insulina, y puede inducir a un mayor error en la regulación del nivel de glucosa resultante.
- 5
- 10 En algunas realizaciones, uno cualquiera o una combinación de los elementos de tratamiento y sus respectivos protocolos pueden llevar a que el sensor del LIS según la presente invención reduzca el tiempo para alcanzar el equilibrio o estado de equilibrio dentro del área de tejido medida, y/o el tiempo necesario para calibrar o el número de calibraciones requeridas dentro del área de tejido medida. Por lo tanto el sensor de glucosa en el LIS según la presente invención puede ser funcional en un corto período de tiempo, en el que pueden estar disponibles las lecturas útiles del LIS más rápidamente que en los sistemas de MCG según los conocimientos actuales.
- 15
- 20 En algunas realizaciones, uno cualquiera o una combinación de los elementos de tratamiento y sus respectivos protocolos pueden llevar a que el sensor del LIS, según la presente invención, reduzca la variabilidad entre pacientes de tal modo que se pueda ajustar a las necesidades del paciente. Algunos de los tratamientos expuestos reducen el retraso de transporte de la glucosa y estabilizan los coeficientes de transporte, de tal modo que se reduce la variabilidad entre pacientes y dentro del mismo paciente. Los resultados del tratamiento pueden ser los mismos, sin embargo, el método por el que se obtienen los resultados se personaliza para un usuario individual. Los protocolos de tratamiento respectivos causan los efectos deseados por diversas rutas químicas o biológicas como se describe en la presente memoria
- 25
- 30 En algunas realizaciones, uno cualquiera o una combinación de los elementos de tratamiento y sus respectivos protocolos pueden llevar a que el sensor del LIS, según la presente invención, reduzca la variabilidad de una o más medidas dentro de un usuario de tal modo que sea específico y previsible para el usuario individual. Algunos de los tratamientos expuestos reducen el retraso de transporte de la glucosa y estabilizan los coeficientes de transporte, de tal modo que se reduce la variabilidad entre pacientes y dentro del mismo paciente. Por ejemplo, los límites individuales del usuario son conocidos y previsibles (p.ej., dentro de un intervalo), haciendo posible de este modo que el protocolo de tratamiento sea adaptado al usuario. Los protocolos de tratamiento respectivos causan los efectos deseados por diversas rutas químicas o biológicas como se describe en la presente memoria.
- 35
- 40 En algunas realizaciones, se puede aplicar el tratamiento al tejido original a partir del cual se analiza una muestra con el sensor de la sustancia según la presente invención. Se puede aplicar el tratamiento en el sitio original, o en su proximidad, para causar el efecto deseado.
- 45
- 50 En algunas realizaciones, la presente descripción se refiere a diferentes métodos para obtener una muestra para análisis por ejemplo, extracción, uso de un catéter, uso de un catéter de microdiálisis, implantación, uso de un sensor implantado que tiene una membrana expuesta al LIS, iontoforesis o similares. El sensor de la sustancia se coloca de modo preferente subcutáneamente dentro de un catéter colocado en la región del tejido origen de la muestra.
- 55
- La región de tejido medida puede ser una de las capas de la piel o del tejido subcutáneo o elementos tisulares más profundos dentro de cualquier órgano o víscera, por ejemplo cuando se implanta.
- El dispositivo según algunas realizaciones de la presente invención se puede sujetar de forma segura sobre la piel utilizando agentes de sujeción tales como adhesivo, cola, correa o similares. Con la sujeción del dispositivo de medir la sustancia según la presente invención se evita su movimiento, y se reduce también la probabilidad de incomodidad y/o de separación accidental.
- En algunas realizaciones, el dispositivo según la presente invención se puede acoplar a una pluralidad de unidades auxiliares que realizan diversas funciones. Una unidad auxiliar puede comunicarse con el dispositivo de medida de la sustancia según la presente invención por diferentes protocolos de comunicación con cable, sin cable, celulares, IR (infrarrojos), RF (radiofrecuencia), o protocolos de comunicación similares. Las unidades auxiliares utilizadas pueden ser acopladas o desacopladas al dispositivo según la presente invención, permitiendo que el usuario utilice de modo continuo el dispositivo de la presente invención con o sin la unidad auxiliar. La unidad auxiliar para el sistema y dispositivo según la presente invención puede incluir pero no se limita a una unidad de procesamiento, un dispositivo adicional detector de sustancia, una unidad de almacenamiento de datos, dispositivo de tratamiento, dispositivo de administración de fármacos, unidad de visualización, unidad de audio, unidad de comunicación, suministro eléctrico, PDA, ordenador, teléfono celular, dispositivo desechable o similares.
- En algunas realizaciones, el sensor de la sustancia o la unidad de procesamiento electrónico de la unidad auxiliar opera según un protocolo o algoritmo predeterminado y/o cualquier entrada adicional de los sensores para optimizar el efecto del tratamiento aplicado. En algunas realizaciones, la unidad de procesamiento electrónico de la unidad auxiliar

comunica con la unidad de procesado del dispositivo de tratamiento, que opera según un protocolo o algoritmo predeterminado. En algunas realizaciones, el dispositivo ni es controlado por la unidad de procesado electrónico auxiliar ni tiene ninguna comunicación con ella, pero aplica el tratamiento de forma continua.

5 En algunas realizaciones, se puede unir externamente una unidad auxiliar para mejorar la comodidad del usuario. La unidad auxiliar puede estar dispuesta en una bolsa, una petaca, una caja o un adaptador de cinturón que contienen una unidad auxiliar como los dispositivos utilizados para transportar bombas de insulina. En tal caso, el sensor puede ser conectado con cable o sin cable a la unidad auxiliar que obtiene las lecturas del sensor, mientras que los cables del dispositivo de tratamiento se conectan a la unidad auxiliar, que puede estar dispuesta en la caja de transporte. La unidad auxiliar o la caja de transporte pueden incluir también un interruptor para el comienzo manual del tratamiento o indicadores para indicar que se aplica el tratamiento o indicadores de que la carga de la batería es adecuada, demasiado baja o indicadores de que ha ocurrido un problema con el tratamiento, tal como que se ha desconectado el cable, etc. El interruptor o los indicadores, o una porción de los mismos, pueden estar dispuestos también en la unidad reutilizable o en la unidad desechable o en unidades auxiliares.

10 En algunas realizaciones, los dispositivos de la presente invención pueden tener comunicación de RF de corto alcance o de IR con una unidad de tratamiento y control de datos, tal como un ordenador Asistente Personal Digital ("PDA"), con un teléfono celular personal o con otro dispositivo de comunicación móvil, o con una aplicación de un dispositivo específico de tratamiento de datos que apoya la gestión de la terapia farmacológica. En el caso de monitorización de la glucosa, un dispositivo de tratamiento de datos puede obtener lecturas de glucosa desde el sensor de la sustancia a través de la comunicación de datos o puede utilizar también la lectura de calibración de las tiras sensibles a la glucosa. El dispositivo de tratamiento de datos puede obtener también información acerca de los carbohidratos y otros alimentos o bebidas consumidos previamente. El dispositivo de tratamiento de datos puede conservar también la historia del paciente y parámetros relevantes, tales como peso, índice de masa corporal, resistencia a la insulina etc.

15 El dispositivo de tratamiento de datos puede calcular también la cantidad óptima requerida de insulina. En algunas realizaciones, el dispositivo de tratamiento de datos puede fijar el tratamiento o perfil de estimulación óptimo del tejido, como los algoritmos descritos en la presente solicitud, directamente o a través de la unidad auxiliar. La información adicional almacenada en la PDA o en otro dispositivo de tratamiento de datos, tal como la ingesta de alimentos se puede usar para el algoritmo del tratamiento aplicado. Por ejemplo, después de tomar una comida es previsible una subida más rápida de la glucosa; el dispositivo puede utilizar esa información para decidir la aplicación de un tratamiento o estimulación a la proximidad del tejido medido para acortar y o regular el retraso asociado con el transporte de la glucosa desde la sangre hasta el líquido intersticial, que puede inducir a mayores errores en la lectura de glucosa en las variaciones de glucosa más rápidas. El dispositivo de tratamiento puede transmitir también los parámetros del tejido medidos por sensores dispuestos al respecto a la unidad de tratamiento de datos (que también puede ser o incluir la unidad de control para formar una "unidad de tratamiento y control de datos") como información adicional para el cálculo de la terapia o historia para futuras estadísticas y análisis de datos. En algunas realizaciones, la unidad de tratamiento y control de datos puede incluir uno o más interruptores para el comienzo manual del tratamiento, indicadores para indicar que se aplica el tratamiento, indicadores de que la carga de la batería es adecuada, demasiado baja o indicadores para determinar si hay algún problema con el tratamiento, tal como desconexión del cable, etc.

20 En algunas realizaciones, se puede utilizar un controlador que controla el elemento de tratamiento. El controlador funciona para realizar uno o más de los protocolos de tratamiento, mantener una historia del tratamiento, controlar la función del elemento de tratamiento, facilitar la función integrada del elemento de tratamiento y del sensor correspondiente o de otro dispositivo, y/o realizar cualquier función de control conocida y aceptada en la técnica.

25 Por ejemplo, el controlador y el sensor pueden funcionar juntos para causar el tratamiento del tejido según un protocolo de cambio de temperatura. El controlador de temperatura puede fijar la temperatura de la región de tejido medida a una temperatura constante basada en la lectura de un sensor. El controlador de temperatura puede ser utilizado para fijar un perfil de la dinámica de la temperatura a una velocidad conocida, estabilización de la temperatura durante un período conocido y finalización del perfil con retorno a la temperatura natural del tejido. Dicho protocolo puede ser inducido por aplicación de un elemento de tratamiento por calor que calienta la proximidad de la región de tejido en la que se inserta el sensor de la sustancia. La ejecución de dicho protocolo se puede repetir periódicamente cada vez que se requiera una medida de la sustancia.

30 En algunas realizaciones, se puede aplicar el protocolo de tratamiento a una región más grande que la región del tejido de medida de la sustancia. Haciendo esto puede mejorar la perfusión de la sangre también en la proximidad de la región de tejido medida y por medio de un aumento posterior de la absorción por transporte de la sustancia aumentando el alto volumen disponible de perfusión de la sangre. Se puede aplicar el perfil de tratamiento a una región más pequeña que la región de tejido medida, por ejemplo para ahorrar vida a la batería. El protocolo de tratamiento puede incluir el enfriamiento de la región de tejido medida para un cierto tratamiento. Por ejemplo, en algunos casos cuando se desea calibrar la operación del sensor dentro de un intervalo de tratamiento, se puede usar el enfriamiento para alcanzar dicho perfil de tratamiento de calibración.

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un elemento de tratamiento que aplica calor para controlar los parámetros de transporte de la glucosa y por lo tanto para producir resultados fiables de la lectura del LIS. Por ejemplo, el calor es y se aplica para controlar g y τ , que son el factor de "ganancia de estado de equilibrio" y la constante del tiempo de transporte respectivamente como se ha descrito antes con más detalle. Se puede aplicar calor al tejido origen de la muestra utilizando diversos elementos de calefacción por ejemplo resistencias, resistencias impresas, placas PCI (placas de circuito impreso) con elemento calefactor o similares.

En algunas realizaciones, el elemento de tratamiento se puede fabricar por tecnologías de impresión, por ejemplo para formar un elemento de tratamiento basado en PCI. Un elemento de tratamiento por calor puede tener un espesor de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 0,5 mm o en otros casos de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 2 mm. Los elementos de tratamiento de PCI pueden ser flexibles y por lo tanto más cómodos para el usuario.

En algunas realizaciones, el elemento de calentamiento puede incluir un controlador que controla el elemento de calentamiento; por ejemplo proporcionando un control grosero tal como opciones dentro o fuera, o un control más fino por ejemplo que incluye la posibilidad de aumentar la temperatura o energía del elemento. Este control del elemento de calentamiento se utiliza para estabilizar la temperatura de la piel a la temperatura requerida según el algoritmo o protocolo de tratamiento que se utiliza. La temperatura puede variar de aproximadamente 32 °C a aproximadamente 40 °C por un lado con el fin de no irritar la piel y por otro lado tener un efecto suficiente sobre el tejido. Se pueden usar temperaturas más altas durante cortos períodos. En algunas realizaciones, se pueden usar otras temperaturas. Se puede usar la técnica de algoritmos convencionales para estabilización de la temperatura y se pueden ejecutar por controladores/unidades de procesamiento o ASICs (circuitos integrados de aplicación específica) para evitar el daño de la piel o del tejido.

Un protocolo de tratamiento opcional utiliza calor controlado que induce la estimulación neural térmica tal como el reflejo axonal nociceptivo, causando vasodilatación a una distancia de hasta aproximadamente 30 mm de la fuente de calor, como se describe en W. Magerl et. al. *Journal of Physiology* 497.3 837-848 (1996). El protocolo de tratamiento por estimulación térmica tal como calentar durante un minuto, puede provocar una vasodilatación sostenida durante un período de unos minutos. El protocolo de estimulación térmica puede ser adaptado o calibrado para que el usuario obtenga los resultados de vasodilatación deseados según los parámetros del reflejo axonal neural o nociceptivo individual de los usuarios. Se puede utilizar el proceso de calibración para asegurar que el protocolo de estimulación térmica funciona apropiadamente evitando efectos secundarios para el usuario, tal como un resultado del reflejo axonal, como se indica en Belinda et. al. *J. Physiol.* 572 3 pp 821-820 (1996).

Como un ejemplo no limitante, el protocolo de reflejo axonal puede requerir calentar a una temperatura de 37-43 °C que se aplica durante cortos períodos de 2-60 segundos durante un período predeterminado o según las lecturas del sensor de la sustancia para provocar una vasodilatación que mejora la farmacocinética y/o el proceso de transporte de la sustancia en la región de tejido medida. Por ejemplo, un protocolo opcional de reflejo axonal puede requerir calentar el área del tejido original a una temperatura de 39,5 °C que se aplica durante cortos períodos de 2-60 segundos y se aplica según la frecuencia de medida necesaria, tal como una medida cada 5-60 minutos, provocando de este modo una vasodilatación que mejora la farmacocinética en la región de tejido medida.

En algunas realizaciones, la presente descripción se refiere a un proceso de calibración en el cual se calibra el nivel de glucosa de LIS frente a los niveles de glucosa en suero o en sangre más de una vez. El protocolo de calibración entre los niveles de LIS y los niveles de sangre se calibra en un período de tiempo por ejemplo de acuerdo con uno o más de estos plazos de tiempo, uso inicial, frecuencia fija, frecuencia variable, diariamente, cada hora, intermitentemente, frecuencia irregular, frecuencia caótica, frecuencia aleatoria, programa definido por el usuario o similares. El protocolo de calibración se compromete a asegurar que las medidas del LIS reflejan exactamente los niveles de glucosa en suero.

Los últimos adelantos de la técnica de los sistemas de monitorización continua de glucosa (SMCG) permiten un período de calibración una vez que se ha colocado el sensor hasta que empieza a dar las lecturas de glucosa, que varía entre 2-12 horas Belinda et. al. *J. Physiol.* 572 3 pp 821-820 (1996). El SMCG según la presente invención reduce el período de calibración. Es necesario que el período de calibración permita que se establezca el tejido en la proximidad del punto de inserción. Un SMCG opcional según la presente invención aumenta la perfusión local de la sangre, reduce la inflamación local, y/o mejora otros procesos que pueden acortar el período de estabilización del tejido, reduciendo de este modo el período de calibración del sensor.

En algunas realizaciones, el tejido en la proximidad del punto de inserción del sensor se trata con un elemento de tratamiento de calor. El tratamiento aplicado se utiliza para reducir la inflamación, la bioincrustación del sensor y para mejorar la cicatrización de la región del tejido herida, de tal modo que la proximidad del tejido del sensor se estabilizará más rápidamente. En algunas realizaciones, parte del proceso de calibración del sensor incluye cambiar la temperatura del tejido en la proximidad del punto de inserción del sensor durante períodos de niveles de glucosa relativamente constantes. Este procedimiento proporciona datos específicos para la localización del tejido y el sensor. Se puede determinar la sensibilidad del sensor así como las propiedades de transporte del tejido a diferentes temperaturas. Se pueden analizar y conservar estos datos para ser usados más tarde para mejorar la exactitud de la estimación de la glucosa en sangre utilizando las lecturas del sensor.

- 5 El dispositivo según la presente invención puede incluir partes desechables y reutilizables. En algunas realizaciones, cualquiera de las porciones principales del dispositivo puede ser desechable o reutilizable, o ambas cosas, o cualquier combinación de las mismas. Cualquiera de las partes auxiliares puede ser desechable o reutilizable, o ambas cosas, o en cualquier combinación de las mismas. Cualquiera de las porciones del dispositivo que están en contacto con tejido o fluido son desechables, por ejemplo agujas, adhesivos, catéteres, baterías, o similares.
- 10 En algunas realizaciones, una o más propiedades de las fuentes de tratamiento o estimulación individual, por ejemplo: una o más entre amplitud, fase, frecuencia, o similares, parámetros basados en la modalidad de tratamiento elegida, la combinación de fuentes de tratamiento o estimulación, la proporción relativa y la sincronización entre las diferentes fuentes de tratamiento o estimulación, se pueden controlar por un procesador con el fin de alcanzar una respuesta deseada de la región de tejido medida. Los elementos de tratamiento se pueden ajustar según las propiedades químicas/físicas de la región de tejido medida y de la sustancia a medir.
- 15 En algunas realizaciones, el tratamiento del tejido se puede aplicar según un protocolo que se determina de acuerdo con el elemento o elementos de tratamiento usados. Por ejemplo los protocolos de tratamiento pueden ser continuos y/o intermitentes, según sea necesario para provocar el efecto deseado.
- 20 La decisión de empezar o parar un protocolo de tratamiento o estimulación se puede derivar del análisis de los datos del sensor con un procesador y después, según un algoritmo, tomar la decisión de empezar o parar el tratamiento o estimulación de acuerdo con el protocolo requerido.
- Los protocolos de tratamiento o estimulación del tejido se pueden iniciar según un programa predeterminado. Se puede usar una operación no continua o intermitente para ahorrar energía, para evitar respuestas fisiológicas al tratamiento o estimulación no deseadas tales como la adaptación de la respuesta neural a las estimulaciones.
- 25 En algunas realizaciones, la decisión de empezar un tratamiento se toma analizando las lecturas de glucosa con un procesador que identifica las variaciones rápidas de glucosa, por ejemplo durante la ingesta de alimentos. Durante tales fluctuaciones rápidas, el retraso del nivel de glucosa en LIS en comparación con el nivel de glucosa en sangre puede inducir a mayores errores en la lectura de glucosa en LIS. Para resolver este problema, se puede aplicar un tratamiento, utilizando un elemento de tratamiento según la presente invención, durante un período de tiempo dado o hasta que las variaciones de glucosa disminuyan. El procesador puede identificar las variaciones, fluctuaciones o tendencias en los niveles de glucosa y aplicar un tratamiento apropiado para mejorar la exactitud de las lecturas de la glucosa postprandial.
- 30 En algunas realizaciones, el procesador puede identificar comidas específicas, por ejemplo, desayuno, comida o cena, según las variaciones de glucosa y/o información adicional, por ejemplo la hora del día, y aplicar el tratamiento apropiado para mejorar la exactitud de las lecturas de la glucosa postprandial. Tales comidas específicas se pueden identificar no sólo según la ingesta de calorías, sino que se pueden identificar también según la ingesta calórica usual. Por ejemplo, si la comida más copiosa del día tiene lugar típicamente por la noche dentro de un cierto período de tiempo, la información con respecto a esta comida típica es incorporada por el procesador con el fin de seleccionar y/o aplicar el tratamiento apropiado.
- 35 La decisión de empezar un tratamiento se toma analizando los datos obtenidos de al menos uno y más de una pluralidad de sensores de temperatura en relación uno con otro y con respecto a un intervalo de temperatura dado. Esta análisis se utiliza para asegurar el funcionamiento apropiado y exacto del sensor de glucosa en LIS y que las temperaturas relativas obtenidas de una pluralidad de sensores permiten que el sensor de glucosa funcione apropiadamente. Por consiguiente, el tratamiento del tejido se puede utilizar para asegurar que el sensor está funcionando dentro de un intervalo de temperatura apropiado. Por ejemplo, una o más de las temperaturas en el sensor de glucosa del LIS y/o la temperatura del tejido en la proximidad del sensor y/o la temperatura de la piel y/o la temperatura ambiente se miden al menos por un sensor de temperatura. El procesador asociado identifica entonces aquella temperatura detectada que se desvía de una temperatura fijada o intervalo de temperatura, lo que puede inducir a variaciones en las lecturas del sensor, por ejemplo por variación del retraso del nivel de glucosa en LIS en comparación con el nivel de la glucosa en sangre, y consecuentemente puede inducir a errores en la estimación de la glucosa en sangre. Se puede aplicar el tratamiento durante un período de tiempo dado o hasta que las variaciones de temperatura se estabilicen.
- 40 La decisión de empezar un tratamiento puede ser tomada durante cualquier período, escenario o margen de tiempo en que la estimación exacta de glucosa en sangre a partir de las lecturas de glucosa en LIS sea susceptible de error, una o más fluctuaciones inter-día, ingestión de alimentos, actividad física, inactividad física, y caída periférica durante la hipoglucemia que da como resultado una baja perfusión de sangre periférica. Estos márgenes de tiempo se pueden identificar por uno o más de una variedad de sensores, por ejemplo sensores de movimiento, tales como un acelerómetro o un sensor de perfusión local de sangre en la proximidad del punto de inserción. Tales márgenes de tiempo se pueden reconocer analizando las lecturas de glucosa del sensor con un procesador. Se puede aplicar el tratamiento durante un período de tiempo fijo según un protocolo predefinido, o hasta que el procesador identifique que aquellos parámetros o combinación de parámetros producen lecturas que ya no son susceptibles de error.
- 50
- 55

5 En algunas realizaciones, el procesador puede decidir empezar un tratamiento durante situaciones o márgenes de tiempo específicos, en los que se requiere una lectura de glucosa más exacta, tal como por ejemplo medir el nivel de glucosa en medio de la noche para identificar hipoglucemia o antes de la mañana para identificar un aumento típico en la glucosa por el fenómeno del alba. Otro ejemplo es analizar las lecturas de glucosa por el procesador para identificar los niveles bajos de glucosa o un rápido descenso de la glucosa que puede llevar a hipoglucemia. Se puede aplicar el tratamiento durante un período de tiempo fijo, hasta que se tome una lectura exacta de glucosa, o hasta que el nivel de glucosa vuelva a normal.

10 En algunas realizaciones, el tratamiento puede incluir la aplicación de una sustancia adicional tal como un fluido, producto químico, compuesto o similares que puedan inducir la vasodilatación. Se puede infundir un producto químico en la proximidad de la región de tejido medida, de tal modo que la sustancia adicional modifica la farmacocinética de la sustancia medida y/o la perfusión local de sangre con o sin la creación de una reacción química u otra reacción entre las dos sustancias. Este efecto no es necesariamente debido a una reacción química entre la sustancia medida y la sustancia adicional. En algunas realizaciones, la sustancia adicional mejora la perfusión local de sangre en la proximidad de la región de tejido medida y por consiguiente, reduce el retraso del transporte de la sustancia medida desde el sistema sanguíneo hasta el sensor de la sustancia. Este efecto puede ser aditivo o sinérgico para las formas de estimulación descritas antes. Por ejemplo, el trinitrato de glicerilo, que induce la vasodilatación, puede mejorar la perfusión de la sangre en la región de tejido medida y mejorar el transporte de la sustancia desde el sistema sanguíneo hasta el sensor de la sustancia. Otro ejemplo es la capsaicina que estimula una respuesta neural a través del receptor VRI y produce una respuesta similar a la de la estimulación térmica.

20 En algunas realizaciones de la presente invención, se puede configurar un dispositivo de suministro de energía a una región de un tejido (o proximidad de la región infundida) para monitorizar y controlar las propiedades de las fuentes de tratamiento o estimulación (tales como una o más de amplitud, fase, intensidad, frecuencia, etc.). La información de la monitorización se puede suministrar a un controlador ("controlador" o "unidad de procesado") que utiliza la información para reducir la variabilidad del proceso de transporte de las moléculas de la sustancia medida entre los compartimentos, tales como la sangre, líquido intersticial y compartimentos intracelulares, en la región de tejido medida entre diferentes casos de medida de la sustancia. Un método posible para reducir la constante de tiempo del transporte de la sustancia entre la sangre y el líquido intersticial es aumentar la perfusión local de sangre en la proximidad de la región de tejido medida. Además la variabilidad en el tiempo de retraso se puede reducir también. Los parámetros que dirigen el transporte de la sustancia entre los compartimentos de la sangre y el líquido intersticial tales como los coeficientes de transporte de la sustancia dependen de parámetros externos; fijando estos parámetros a un valor constante se reduce la variabilidad de g y τ , como se ha expuesto antes. Un método posible para esta reducción es calentar la proximidad de la región de tejido medida. Calentando a la misma temperatura aumentará la perfusión local de la sangre de la proximidad de la región de tejido medida y también se reducirá la variabilidad de la perfusión de la sangre, puesto que sin calentamiento la perfusión local de la sangre de la proximidad de la región de tejido medida depende en gran medida de la temperatura ambiente.

30 En algunos casos, el transporte de la sustancia medida desde el compartimento del LIS a la región de tejido medida en el sensor de la sustancia, que usualmente va a través de una membrana, depende también de la temperatura del sensor de la sustancia y de la proximidad a la región de tejido medida. El calentamiento también puede abrir ligeramente los poros capilares en cierta medida, de modo que las moléculas de sustancia serán capaces de difundirse entre la sangre y el líquido intersticial más rápidamente. Por lo tanto, el calentamiento a una temperatura predeterminada reduce la variabilidad del transporte de las moléculas de la sustancia medida desde la sangre al LIS y también puede reducir la variabilidad del transporte de las moléculas de la sustancia medida desde el LIS hasta el sensor de la sustancia. Sin calentamiento, este proceso depende de la temperatura ambiente.

40 En algunos casos, el proceso de medida de la sustancia por el propio sensor de la sustancia depende de la temperatura. Por ejemplo la reacción enzimática implicada en los sistemas de medida regulares de la glucosa basados en la glucosa oxidasa depende de la temperatura. Mediante la monitorización de los parámetros de tratamiento o estimulación es posible controlar el tratamiento de modo que no induzca una respuesta del propio sensor al tratamiento del tejido. En algunas realizaciones, en las que se regula la temperatura de la región de tejido medida, se reducen las variaciones del sensor inducidas por la temperatura.

50 En algunos casos de sensores de sustancias, tales como los sensores de glucosa basados en la enzima glucosa oxidasa, la reacción enzimática requiere también un nivel mínimo de oxígeno. Por lo tanto, el aumento de la perfusión local de la sangre también puede mejorar y estabilizar el suministro de oxígeno a la enzima. En otros casos, en los que se requieren para la actividad del sensor otras sustancias originadas en la sangre o la linfa o administradas exógenamente, la modificación de la perfusión local del tejido acelerará de modo similar el proceso de equilibrio y facilitará una administración de la sustancia al sensor más estable y reproducible.

60 En algunas realizaciones, se puede configurar el dispositivo para monitorizar las propiedades de la proximidad de la región de tejido medida (tal como la temperatura). Basándose en tal monitorización, se puede proporcionar información al controlador que utiliza la información para mejorar el tratamiento a la proximidad de la región de tejido medida y para reducir la variabilidad del transporte de la sustancia y de los procesos de medida.

5 En algunas realizaciones, la temperatura de la región adyacente a la región de tejido medida se regula a tiempo en cada punto de medida de modo que la temperatura en el momento de la medida es la misma que la temperatura en el tiempo de calibración más reciente. Utilizando esta técnica se puede mejorar la exactitud del sensor. La regulación de la temperatura puede empezar durante un corto período, tal como se requiere para la regulación de temperatura de la región de tejido medida o para la estabilización del proceso de transporte de la sustancia, antes de que se realice una medida de la sustancia. La temperatura de la región adyacente a la región de tejido medida se puede regular durante períodos más largos, pero puede existir un coste adicional relacionado con el volumen y peso de la fuente de energía. Por lo tanto, en algunas realizaciones, para minimizar el tamaño de la fuente de energía se optimiza el período de calentamiento en relación con la frecuencia de medida de la sustancia y el período de estabilización fisiológica de la proximidad de la región de tejido medida.

10 En algunas realizaciones, el dispositivo de tratamiento o estimulación del tejido puede ser activado manualmente por el usuario. El usuario puede activar el dispositivo o dispositivos de tratamiento antes, durante o después del período en el que se desea obtener una lectura más rápida y más exacta. En tales realizaciones, la activación se puede realizar presionando un botón o una secuencia de botones en el dispositivo de tratamiento del tejido. En algunas realizaciones, en caso de comunicación entre una unidad auxiliar y el dispositivo de tratamiento, se puede activar el tratamiento manualmente presionando un botón o una secuencia de botones en dicha unidad auxiliar. Por ejemplo, en el caso de una bomba de insulina que comunica con un sensor continuo de glucosa, la bomba puede tener un botón especial para activar una lectura de "medida exacta". En algunas realizaciones, el procesador de la bomba puede decidir automáticamente utilizando un algoritmo o condiciones predeterminados, tales como se han expuesto antes, para iniciar la estimulación del tejido. En algunas otras realizaciones, el procesador de la unidad auxiliar puede decidir automáticamente, utilizando un algoritmo o condiciones predeterminados, tales como se han expuesto antes, iniciar la estimulación de tejido..

15 En algunas realizaciones, la unidad del sensor de la sustancia incluye al menos una de las siguientes fuentes de tratamiento o estimulación o al menos una combinación de dos o más de tales fuentes procedentes de las siguientes: una fuente de calor (p.ej., una resistencia de calefacción), un puerto de succión activado por una bomba (por ejemplo), una fuente mecánica de vibración, una fuente de ultrasonidos, un transductor de ultrasonidos, una fuente de luz, una fibra óptica, un elemento de masaje, catéter para infusión de una sustancia adicional y/o una combinación de al menos dos de las fuentes de calor, vibraciones, succión, ultrasonidos, luz, infusión de sustancia adicional y masaje.

20 Los datos de medida de la sustancia obtenidos con el sistema y método según la presente invención se pueden utilizar para controlar y determinar otras actividades relacionadas directa o indirectamente con la sustancia medida. La administración de fármaco se puede alterar automáticamente o manualmente en base a la medida de la sustancia. Por ejemplo, si el sensor de glucosa en el líquido intersticial según la presente invención registra una lectura de glucosa alta, se comunica la lectura a una unidad auxiliar, por ejemplo una unidad de administración de fármaco, que determina la dosis de insulina requerida para estabilizar y controlar los niveles actuales de glucosa. Los niveles de glucosa medidos se pueden comunicar a una unidad auxiliar que tiene las dos capacidades, la de administración del fármaco y la de tratamiento del tejido. Por ejemplo, una lectura de glucosa alta comunicada al menos a una o más unidades auxiliares se utiliza para determinar tanto el tratamiento apropiado del tejido como la dosis de insulina para optimizar el control del nivel de glucosa.

25 Cualquiera de los métodos o algoritmos descritos en la presente memoria se pueden implementar, parcial o completamente, como software, firmware, hardware o una combinación de ellos.

30 A menos que se defina otra cosa, todos los términos técnicos y científicos utilizados en la presente memoria tienen el mismo significado que comúnmente es entendido por los expertos en la técnica a la que pertenece esta invención. Los materiales, métodos, y ejemplos proporcionados aquí son ilustrativos solamente y no se pretende que sean limitantes.

35 La implementación del método y sistema de la presente descripción incluye realizar o completar ciertas tareas o etapas seleccionadas manualmente, automáticamente, o una combinación de ellas. Además, según la instrumentación y equipo reales en algunas realizaciones del método y sistema de la presente descripción, se pueden implementar varias etapas seleccionadas por hardware o por software sobre cualquier sistema operativo de cualquier firmware o una combinación de ellas. Por ejemplo, como hardware, se podrían implementar varias etapas seleccionadas de la descripción como un chip o un circuito. Como software, se podrían implementar etapas seleccionadas de la descripción como una pluralidad de instrucciones de software que son ejecutadas por un ordenador que utiliza cualquier sistema operativo adecuado. En cualquier caso, se pueden describir etapas seleccionadas del método y sistema de la descripción como realizadas por un procesador de datos, tal como una plataforma de computación para ejecutar una pluralidad de instrucciones.

Breve descripción de los dibujos

40 La invención se describe aquí a modo de ejemplo solamente, con referencia a los dibujos adjuntos. Haciendo referencia específica ahora a los dibujos en detalle, se insiste que los detalles mostrados son a modo de ejemplo y con fines de exposición ilustrativa de las realizaciones de la presente invención solamente, y se presentan con el fin

5 de proporcionar la que se cree que es la descripción más útil y más fácil de entender de los principios y aspectos conceptuales de la invención. A este respecto, no se hace ningún intento de mostrar los detalles estructurales de la invención en más detalle del necesario para una comprensión fundamental de la invención, la descripción junto con los dibujos muestra claramente a los expertos en la técnica cómo se pueden realizar en la práctica las diversas formas de la invención.

La Figura 1 ilustra a modo de ejemplo un dispositivo para medir el nivel de una sustancia en el tejido combinado con un dispositivo de calentamiento, según algunas realizaciones de la presente invención.

Las Figuras 2A-I muestran gráficos que ilustran a modo de ejemplo los resultados de medir el nivel de glucosa en el tejido con y sin calentamiento de la proximidad de la región de tejido medida.

10 Las Figuras 3A-C ilustran a modo de ejemplo sensores de sustancia para medir el nivel de una sustancia en el tejido combinados con un elemento calefactor.

La Figura 4 ilustra a modo de ejemplo un dispositivo para tratamiento de una región de un tejido combinado con un sensor de sustancia para medir el nivel de una sustancia en el tejido constituido por una parte desechable y una parte reutilizable, según algunas realizaciones de la presente invención.

15 La Figura 5 ilustra a modo de ejemplo un dispositivo para medir el nivel de una sustancia en el tejido combinado con un elemento de vibración mecánica unido a la piel alrededor del catéter, según algunas realizaciones de la presente invención.

20 La Figura 6 ilustra a modo de ejemplo un dispositivo para medir el nivel de una sustancia en el tejido combinado con un elemento de vibración mecánica unido a la piel alrededor del catéter, según algunas realizaciones de la presente invención.

La Figura 7 ilustra a modo de ejemplo un dispositivo para medir el nivel de una sustancia en el tejido combinado con un elemento de masaje que masajea la piel alrededor del catéter, utilizando un colchón de aire, según algunas realizaciones de la presente invención.

25 La Figura 8 ilustra a modo de ejemplo un dispositivo para medir el nivel de una sustancia en el tejido combinado con un elemento de succión que afecta la piel alrededor del catéter, según algunas realizaciones de la presente invención.

Las Figuras 9A-B ilustran a modo de ejemplo un dispositivo para medir el nivel de una sustancia en el tejido combinado con una fuente de radiación óptica que irradia la piel alrededor del catéter, según algunas realizaciones de la presente invención.

30 La Figura 10 ilustra a modo de ejemplo un dispositivo para medir el nivel de una sustancia en el tejido con un tratamiento o estimulación acústica de la piel próxima al catéter, según algunas realizaciones de la presente invención.

La Figura 11 ilustra a modo de ejemplo un dispositivo para medir el nivel de una sustancia en el tejido combinado con un catéter para administración de sustancia, según algunas realizaciones de la presente invención.

35 La Figura 12 ilustra a modo de ejemplo un dispositivo para medir el nivel de una sustancia en el tejido combinado con un dispositivo general de tratamiento, según algunas realizaciones de la presente invención.

Las Figuras 13A-C ilustran a modo de ejemplo dispositivos que tienen porciones desechables y reutilizables.

La Figura 14A ilustra a modo de ejemplo un dispositivo para medir el nivel de una sustancia en el tejido combinado con un calefactor en forma de U, según algunas realizaciones de la presente invención

40 La Figura 14B ilustra a modo de ejemplo un dispositivo para medir el nivel de una sustancia en el tejido combinado con un calefactor circular fino, según algunas realizaciones de la presente invención.

Las Figuras 15A-B son cartas de flujo a modo de ejemplo de métodos para iniciar el tratamiento del tejido basado en los datos detectados.

45 La Figura 16 es una carta de flujo a modo de ejemplo de un método para iniciar el tratamiento del tejido basado en los datos detectados

Descripción de la invención

Las realizaciones de la presente invención se refieren a dispositivos para mejorar, modificar y/o estabilizar la cinética y/o modificar el transporte de una sustancia medida por un sensor colocado en el tejido y más específicamente por sensores en el líquido intersticial (LIS), para medida de los niveles de glucosa aunque también para medida de una

o más de otras sustancias adicionales. Algunas de las realizaciones aplican un tratamiento o estimulación adicional a la proximidad del sitio de medida de la sustancia.

La Figura 1 representa a modo de ejemplo un dispositivo sensor de sustancia que incluye un aparato 100 sensor de sustancia, por ejemplo en la forma de un aparato de monitorización continua de glucosa, junto con un aparato 102 auxiliar, según algunas realizaciones de la presente invención. El aparato 102 auxiliar incluye una pluralidad de dispositivos independientes que pueden funcionar conjuntamente y comunicarse con el aparato 100 sensor de sustancia.

Por ejemplo, un aparato 102 auxiliar opcional puede incluir una bomba 40 de insulina, pantalla 50 y controlador 41. La bomba 40 de insulina puede ser cualquiera de las bombas de insulina según los últimos adelantos de la técnica por ejemplo, la bomba de insulina Paradigm 722 de Minimed®, que es capaz de comunicarse con el aparato 100 sensor de sustancia utilizando cualquier protocolo de comunicación adecuado, por ejemplo con cable, sin cable, celular, IR (infrarrojo), RF (radiofrecuencia), Bluetooth, óptico, o protocolos de comunicación similares. El controlador 41 auxiliar incluye el interruptor/botón 48 para operación manual y los indicadores 49 indican cuando el controlador está en uso y el estado del suministro de energía. La bomba 40 de insulina, pantalla 50, y controlador 41 se conectan, por ejemplo, usando un conjunto obturador de pernos. En tal caso, estos componentes se comunican según cualquier protocolo expuesto previamente. El aparato 102 auxiliar se comunica con el aparato 100 sensor de sustancia utilizando cualquier protocolo de comunicación adecuado como se ha descrito antes.

El aparato 100 sensor de sustancia incluye un elemento 46 de tratamiento, sensor 45, transmisor-receptor 47 de comunicación, y un cable 43. El aparato 100 sensor de sustancia se conecta con el controlador 41 utilizando el cable 43, aunque también es posible una comunicación sin cable, por ejemplo con un transmisor-receptor en cada uno del aparato 100 y del controlador 41 (no se muestra). La bomba 40 de insulina y la pantalla 50 se comunican con el aparato 100 sensor de sustancia utilizando el transmisor-receptor 47 de comunicación, según cualquier protocolo convencional de comunicación sin cable. Merece la pena observar, que un transmisor-receptor puede comprender solamente un transmisor, un receptor, o ambos, ya sea como una unidad integrada o como componentes separados (según algunas realizaciones).

Un elemento 46 de tratamiento se puede usar para producir diversos tratamientos o estimulación, por ejemplo calentamiento, modificación de la temperatura, estimulación neural que induce la vasodilatación, tal como reflejo axonal nociceptivo, masaje, vibración mecánica, vibración acústica, ultrasonidos, succión, infusión o aplicación de un sustancia adicional o compuesto químico a la piel y/o tejido subyacente, aplicación de un campo eléctrico suave, aplicación de un campo magnético suave, irradiación de luz, irradiación de radiofrecuencia ("RF"), irradiación de microondas ("MW"), o modalidades de tratamiento similares.

El aparato 100 sensor de sustancia incluye un sensor de sustancia (no se muestra) usado para detectar diferentes parámetros relacionados con una sustancia de interés, por ejemplo glucosa, colesterol, triglicéridos, hemoglobina, recuento de leucocitos, recuento de eritrocitos o sustancias o compuestos químicos similares. El sensor de sustancia (no se muestra) se inserta subcutáneamente.

Uno de los sensores 45 adicionales por ejemplo sensores de temperatura se acopla al aparato 100 sensor de sustancia para proporcionar datos adicionales a un controlador asociado que es por ejemplo una unidad "a bordo" o una unidad auxiliar.

Por ejemplo, el transmisor-receptor 47 de comunicación puede y forma parte de la monitorización continua de la glucosa en tiempo real a través de la implementación con el transmisor-receptor MiniLink REAL-Time que mide el nivel de glucosa de modo continuo en el tejido subcutáneo y envía sin cable (como se indica por las flechas 44) las lecturas de glucosa en el LIS a la bomba 40 de insulina, que se visualizan en el pantalla 50. Los datos del LIS comunicados se pueden usar para describir la dosis de insulina a ser infundida por la bomba 40 de insulina.

El controlador 41 obtiene la lectura del sensor de sustancia, por ejemplo la concentración de glucosa, indirectamente de la bomba 40 de insulina o directamente del transmisor-receptor 47 del sensor de sustancia. Los datos recibidos se procesan por el controlador 41 para describir y aplicar un protocolo de tratamiento utilizando un elemento 46 de tratamiento. El controlador 41 controla la función del elemento 46 de tratamiento utilizando la información recibida del sensor 45 secundario que está localizado cerca del elemento 46 de tratamiento.

Según algunas realizaciones, se proporciona el elemento 46 de tratamiento en la forma de un elemento calefactor que incluye una pluralidad de capas (no se muestra). La pluralidad de capas incluye una capa superior que sella el elemento hecha de polietileno; debajo de dicha capa, hay un circuito impreso, debajo del cual hay una capa metálica, tal como una capa de cobre, para distribución del calor y soporte mecánico; debajo de dicha capa, hay otra capa de polietileno sellante, debajo de la cual hay una cinta adhesiva biocompatible. Por ejemplo, el calefactor puede tener un espesor de menos de aproximadamente 0,2 mm y un diámetro de aproximadamente 3 cm, cables eléctricos delgados de una longitud de aproximadamente 60 cm, incluyendo pequeños conectores en ambos extremos para acoplar el calefactor a la unidad controladora 41. La energía requerida para el elemento calefactor puede ser 2 Watios. El elemento se conecta y desconecta mediante el controlador 41 para estabilizar la temperatura de la piel en el intervalo de aproximadamente 37 °C a aproximadamente 39 °C, durante un período de tiempo

controlable, por ejemplo 30 minutos, después de lo cual se puede parar la regulación de la temperatura. En algunas realizaciones, se pueden utilizar otras temperaturas de calentamiento, otras duraciones o perfiles de calentamiento así como se pueden utilizar otras energías térmicas.

5 En algunas realizaciones, la presente invención se adapta para uso en pacientes hospitalizados. Muchos pacientes hospitalizados están en cama la mayor parte o todo el tiempo de modo que su perfusión de sangre subcutánea local puede estar en riesgo. En estos casos, la estimulación o tratamiento local de la proximidad de la región de tejido medida que mejora la perfusión local de sangre puede reducir significativamente el retraso de la sustancia como se ha expuesto antes y mejorar la exactitud de la medida subcutánea. Por ejemplo, un sensor de este tipo puede mejorar la regulación del nivel de glucosa de pacientes hospitalizados diabéticos y no diabéticos tales como los 10 pacientes en unidades de cuidados intensivos (UCI). Actualmente, debido a la falta de exactitud de los sensores de glucosa subcutáneos o continuos, se mide la glucosa en sangre de dichos pacientes pinchando a los pacientes para cada medida o sacando sangre por vía arterial o venosa. La presente invención proporciona, en algunas realizaciones, un método para mejorar la exactitud de los monitores de glucosa subcutáneos o continuos mediante tratamiento o estimulación local de la proximidad del tejido de interés que mejora la perfusión local de sangre y/o 15 reduce la variabilidad del proceso de transporte de glucosa desde la sangre hasta que se mide por el sensor, como se ha expuesto antes.

Reducir el retraso del transporte de glucosa desde la sangre hasta el LIS y después hasta el sensor es importante para un mejor control del nivel de glucosa puesto que cualquier retraso en la medida de la glucosa induce a errores en la estimación de glucosa y puede por tanto causar errores en el tratamiento que pueden inducir hipoglucemia o 20 hiperglucemia. Actualmente, en pacientes hospitalizados, tales como pacientes en la UCI, la regulación de la glucosa se hace ajustando manualmente el nivel de insulina infundido en la sangre según un algoritmo o protocolo predeterminado. En algunas realizaciones, la tasa de infusión de insulina se determina automáticamente por una unidad de procesado que recibe el nivel de glucosa y otros parámetros y fija en consecuencia la tasa de infusión de insulina. En el caso de administración automática de insulina para una regulación estricta del nivel de glucosa, es muy importante o incluso crítico reducir y estabilizar el retraso del transporte de glucosa de la sangre al LIS y 25 después al sensor. Hay muchos intentos de componer un "páncreas artificial" de este tipo desde el desarrollo de monitores continuos de glucosa. Actualmente, son conocidos en la técnica protocolos de administración de insulina en sangre y de dosificación de insulina. El principal obstáculo para tal regulación automática estricta del nivel de glucosa es un sensor continuo de glucosa exacto. Cualquier retraso tal como los retrasos actuales del tiempo de 30 transporte de la glucosa y cualquier variabilidad en este retraso provoca un error en el algoritmo de control que producirá una regulación de la glucosa menos estricta. Por lo tanto, otro uso de los métodos y dispositivos descritos en la presente invención es combinarlos con un sensor de glucosa, un dispositivo de administración de insulina y un algoritmo de control para proporcionar una mejor exactitud y robustez con un sistema de control del nivel de glucosa de ciclo cerrado.

35 En algunas realizaciones, tal como en el caso de pacientes hospitalizados, el sensor de sustancia se conecta a un monitor a la cabecera del paciente, que puede proporcionar algunas o todas las funciones de las unidades auxiliares mencionadas antes. Por ejemplo, el monitor a la cabecera del paciente puede visualizar y/o registrar los niveles de la sustancia medida. La unidad a la cabecera del paciente puede controlar el tratamiento o estimulación del tejido o la regulación en la proximidad del tejido en que se mide la sustancia. Para dicha unidad a la cabecera del paciente, en 40 adición a los tratamientos descritos a modo de ejemplo en la presente memoria, se pueden aplicar tratamientos con más demanda de energía, tales como un fuerte masaje del tejido, puesto que la unidad a la cabecera del paciente puede estar conectada a la línea principal de energía eléctrica.

En algunas realizaciones, para la regulación estricta del nivel de glucosa se administra insulina directamente al sistema sanguíneo, tal como por vía venosa. Se puede administrar la insulina mediante una bomba de infusión o 45 bomba de insulina conectada a una vía venosa a través de la cual se administra la insulina al paciente. El dispositivo de administración de insulina se conecta o controla por la unidad de procesado que toma las lecturas de glucosa del sensor de glucosa subcutáneo mejorado con tratamiento del tejido o regulación de la región de tejido medida. Debido a la mejor exactitud de la medida de glucosa la regulación de glucosa será también más exacta. En los casos de períodos más largos entre las lecturas de glucosa, el tratamiento o estimulación o regulación del tejido 50 solamente se puede aplicar durante un corto período antes del tiempo de medida, como se ha expuesto antes.

En algunas realizaciones, para la regulación estricta del nivel de glucosa se administra insulina subcutáneamente. Tales casos pueden ser en pacientes hospitalizados o en pacientes ambulatorios o en pacientes diabéticos regulares. En caso de administración subcutánea de insulina hay un retraso adicional a los retrasos del transporte de glucosa en el ciclo de control que es el retraso de la absorción de la insulina desde el tejido subcutáneo hasta la 55 sangre y sistema linfático. La solicitud de patente de Estados Unidos serie N° 11/821.230, cuya descripción se incorpora a la presente memoria como referencia en su totalidad, describe métodos y dispositivos para reducir el retraso de la absorción de insulina y para mejorar la repetitividad de la administración de insulina. Combinando estos métodos y dispositivos con los métodos y dispositivos descritos en la presente solicitud para mejorar la detectabilidad de la glucosa se proporcionará una mejor exactitud para una regulación estricta del nivel de glucosa.

60 En algunas realizaciones, se aplica el mismo tratamiento o estimulación o regulación a la proximidad de la región del tejido en que se mide el nivel de glucosa y a la proximidad de la región del tejido infundida con insulina. En algunas

realizaciones, se mide la glucosa en una región de tejido próxima a la región de tejido infundida con insulina de tal modo que se puede aplicar el mismo tratamiento o estimulación o regulación a ambas. En algunas realizaciones, el sensor de glucosa se une al catéter de infusión de insulina, se aseguran ambos con el mismo elemento de sujeción y se aplica un tratamiento o estimulación o regulación a la proximidad de la región del tejido infundida y medida. En algunas realizaciones, el perfil de tratamiento puede diferir según la acción realizada tal como medida de glucosa o infusión de insulina en embolada.

Ejemplo 1

La Figura 2A ilustra los resultados obtenidos con el SMCG según realizaciones opcionales de la presente invención con un paciente diabético. El elemento de tratamiento utilizado para estos ejemplos fue un calefactor en forma de U, como se muestra en más detalle en la Figura 14A, unido alrededor de un sensor de glucosa Guardian RT® de Minimed® que mide el nivel de glucosa en el LIS, dispuesto en la cintura. Se unió un segundo sensor de glucosa Guardian RT® al lado opuesto de la cintura como una medida de referencia de glucosa en LIS, sin tener un elemento de tratamiento. Se compararon los niveles de glucosa con el nivel capilar de glucosa en sangre medido utilizando punción digital y la determinación de glucosa utilizando un glucómetro Elite®. Se mantuvieron colocados los dos sensores durante un día con dos oscilaciones del nivel de glucosa entre 100-250 mg/dl.

La Figura 2A ilustra gráficamente la importancia de utilizar un elemento de tratamiento con el sensor de sustancia según la presente invención para una mejor lectura de glucosa en el LIS como predictor de la concentración de glucosa en sangre. Se muestra una comparación del efecto del elemento de tratamiento representado con calor comparando los niveles de glucosa en sangre con dos sensores de sustancia para los niveles de glucosa en el LIS. La curva de cuadrados (■) representa los niveles medidos de glucosa en sangre que sirven como el estándar de oro. La curva de diamantes (◆) representa el segundo sensor de glucosa en LIS mientras que la curva de triángulos (▲) representa el primer sensor de glucosa en LIS que tiene un elemento de tratamiento, específicamente un elemento de calentamiento, según la presente invención.

Inicialmente se utilizó un período de calibración de 2 horas después de la inserción de los sensores de glucosa en LIS. Durante la segunda fase del experimento se registró la concentración de glucosa de los tres sensores durante un período de 2 horas. Los resultados demuestran que los sensores de glucosa en LIS no concuerdan con las medidas de glucosa en sangre. La primera curva de diamantes (◆) del sensor de LIS está dibujada más cerca de la curva de cuadrados (■) de la glucosa en sangre mientras que la curva de triángulos (▲) no produjo una lectura comparable. La lectura del sensor durante esta segunda fase del experimento demuestra un problema conocido con los sensores de LIS según el estado actual de la técnica, concretamente que su capacidad para predecir los niveles de glucosa en sangre depende en gran medida de dónde sean insertados en el paciente y de parámetros adicionales desconocidos; la curva de diamantes (◆) y la curva de triángulos (▲) no son similares en forma una con otra, aunque los sensores reales son idénticos, por lo tanto la uniformidad es un problema incluso en el mismo paciente.

Durante la tercera fase del experimento se aplicó el elemento de tratamiento, calor, y las lecturas del sensor se registraron durante un período de 2 horas. Se aplicó tratamiento en forma de calor en la proximidad del sensor de prueba que se calentó a 39 °C. Como se puede ver, el transporte de la glucosa plasmática (curva de cuadrados (■)) a la región del sensor de prueba (curva de triángulos (▲)) fue mucho más lento antes del tratamiento y se mejoró notablemente después del tratamiento por calor en la proximidad de la región del tejido del sensor de prueba. En adición, se puede ver que el retraso de las lecturas de glucosa en el sensor de prueba con calor (curva de triángulos (▲)) con relación a la glucosa en sangre (curva de cuadrados (■)) es significativamente más pequeño (~10 minutos) que el retraso del sensor de referencia (curva de diamantes (◆)), a pesar de la desventaja inicial (sin calor) del sensor de prueba como se muestra por las lecturas sin calor.

Ejemplo 2

Las Figuras 2B-2I muestran los resultados de ensayar el SMCG incluyendo un elemento de tratamiento según algunas realizaciones de la presente invención en la diabetes Tipo I. Las Figuras 2B-2I ilustran los resultados de un ensayo con un protocolo similar realizado con un paciente diabético diferente. Dos sensores de líquido intersticial MiniMed®, teniendo ambos un elemento de tratamiento con calor, según algunas realizaciones de la presente invención, se colocaron en la cadera izquierda (LT) y en la cadera derecha (RT). Los dos sensores se compararon con los niveles de glucosa en sangre (Ref) medidos con una prueba de punción de sangre capilar y utilizados como el estándar de oro. El primer día se utilizó para calibración de los sensores, mientras que el ensayo se inició el segundo día; los resultados se representaron durante el segundo y tercer día después de la colocación del sensor. El segundo día se detectaron 2 "picos" de oscilación de glucosa, durante los cuales se aplicó calor en la proximidad del sensor derecho (RT) solamente durante el segundo pico. El tercer día se aplicó calor en la proximidad del sensor izquierdo (LT) durante el primer pico y en la proximidad del sensor derecho (RT) durante el segundo pico. Se calcularon los retrasos del pico de glucosa por una función después de una filtración de paso bajo de los datos de referencia. El retraso se representa en las Figuras 2B-2E con un círculo abierto (o) en cada una de las curvas. Los resultados de las 4 oscilaciones de glucosa contenidas en los experimentos se muestran en las Fig. 2B-2E y en la Tabla 1.

La Tabla 1 muestra el retraso calculado entre los niveles de glucosa en sangre y los niveles de glucosa en LIS. El retraso indicado en minutos representa los retrasos de los picos de glucosa entre los sensores MiniMed® y la glucosa en sangre de referencia. Se utilizó un elemento de tratamiento, calor, para los resultados mostrados en las celdas marcadas con un asterisco (*).

5 Tabla 1

	Sensor derecho RT	Sensor izquierdo LT	Mejora
	[min]	[min]	
Día 2 1 ^{er} pico (Fig. 2B)	9	9	0 %
Día 2 2 ^o pico (Fig. 2C)	12*	15	22 %
Día 3 1 ^{er} pico (Fig. 2D)	15	10*	40 %
Día 3 2 ^o pico (Fig. 2E)	7*	14	67 %

10 La Figura 2B representa los tres niveles de glucosa medidos durante la primera oscilación de glucosa sin tratamiento, proporcionando una línea base de referencia en términos de mejora de la medida. Aunque el retraso es el mismo en ambos lados, izquierdo y derecho, cuando se compara con los niveles de glucosa en sangre, se ve claramente que las curvas RT y LT no se parecen una a otra, a pesar del hecho de que los propios sensores son idénticos y que están insertados en el mismo paciente (aunque en lados opuestos del cuerpo), demostrando la falta de exactitud y fiabilidad de las lecturas del sensor sin tratamiento.

15 La Figura 2C representa la segunda oscilación de glucosa que tiene lugar durante el segundo día, durante el cual se aplicó tratamiento de calor al sensor derecho (RT). La curva RT se parece más estrechamente a la curva de glucosa de referencia después de tratamiento según la presente invención. Al tratamiento aplicado se le atribuye hasta un 22 % de mejora en la reducción del retraso del pico de glucosa mostrado entre los datos del sensor RT y del sensor LT no tratado.

20 La Figura 2D representa la primera oscilación de glucosa durante el tercer día durante el cual se aplicó tratamiento de calor al sensor izquierdo (LT). La curva LT se parece más estrechamente a la curva de glucosa de referencia después de tratamiento según la presente invención. El tratamiento aplicado causa una mejora del 40 % en la medida de los niveles picos de glucosa cuando se comparan los sensores LT tratados con los sensores RT no tratados.

25 La Figura 2E representa la segunda oscilación de glucosa durante el tercer día durante el cual se aplicó tratamiento de calor al sensor derecho (RT). La curva RT se parece más estrechamente a la curva de glucosa de referencia después de tratamiento según la presente invención. El tratamiento aplicado causa una mejora del 67 % en la medida de los niveles picos de glucosa cuando se comparan los sensores RT tratados con los sensores LT no tratados.

30 Las Figuras 2F-2I ilustran los resultados obtenidos con cuatro oscilaciones de glucosa de las Figuras 2B-2E, con la adición de que dichas medidas fueron seguidas por la recalibración del SMCG porque las condiciones del tejido habían cambiado. La recalibración se realiza después del tratamiento, la calibración de los sensores se realizó en las condiciones iniciales del tejido, sin calor ni otro tratamiento opcional. La utilización de un tratamiento, por ejemplo calor, mejora o cambia de otro modo los coeficientes de transporte, por lo tanto la calibración inicial y los coeficientes de transporte pueden no seguir siendo válidos, de tal modo que se realiza la recalibración para evaluar apropiadamente los coeficientes de transporte en las condiciones actuales del tejido. Durante la recalibración, la exactitud de las lecturas de glucosa de los dos sensores MiniMed® de LIS colocados en la cadera izquierda (LT) y en la cadera derecha (RT) se comparan con las lecturas de referencia de glucosa en sangre. Los resultados obtenidos de los sensores en cada una de las cuatro oscilaciones de glucosa después de la recalibración se sometieron a regresión lineal sobre todo el intervalo de tiempo, como se muestra en cada gráfico de oscilación, Figuras 2B-2E, resolviendo $ax+b$ a la vez que se encuentra la solución óptima para los coeficientes de regresión a y b respectivamente. Los resultados después de la recalibración se resumen en la Tabla 2 en términos de diferencia relativa absoluta media (MARD) antes y después de la recalibración.

Tabla 2

	Sensor derecho RT	Sensor izquierdo LT	Mejora
	MARD [%]	MARD [%]	
Antes de recalibración			
Día 2 1 ^{er} pico (Fig. 2F)	14,2	23,6	50 %
Día 2 2 ^o pico (Fig. 2G)	14,9*	16,4	10 %

Día 3 1 ^{er} pico (Fig. 2H)	14,2	23,8*	~50 %
Día 3 2 ^o pico (Fig. 2I)	11,2*	15,8	34 %
Antes de recalibración			
Día 2 1er pico (Fig. 2F)	11,0	19,1	54 %
Día 2 2 ^o pico (Fig. 2G)	14,1*	17,3	20 %
Día 3 1er pico (Fig. 2H)	12,5	7,9*	45 %
Día 3 2 ^o pico (Fig. 2I)	11,5*	16,2	34 %

5 La Figura 2F representa los resultados de la primera oscilación de glucosa el día 2 sin ningún tratamiento aplicado al tejido. Los tres niveles medidos de glucosa durante la primera oscilación de glucosa en la fase inicial se ilustran en la Figura 2B. Los resultados recalibrados muestran un mejor funcionamiento, Figura 2F, cuando se comparan con la medida inicial del día 2, Figura 2B, ambos sin tratamiento.

La Figura 2G representa los resultados de la segunda oscilación de glucosa el día 2 con tratamiento del tejido en el sensor derecho (RT), que demuestran un 20 % de mejor funcionamiento que el sensor calentado con recalibración de la Figura 2C.

10 La Figura 2H representa los resultados de la primera oscilación de glucosa el día 3 con tratamiento del tejido en el sensor izquierdo (LT), que demuestran un 45 % de mejor funcionamiento que el sensor calentado de los resultados representados en la Figura 2D, después de recalibración del SMCG según la Figura 2H.

La Figura 2I representa los resultados de la segunda oscilación de glucosa el día 3 con tratamiento del tejido en el sensor derecho (RT), que demuestran un 34 % de mejor funcionamiento que el sensor calentado con recalibración de la Figura 2E.

15 Las conclusiones de los resultados del último ensayo son que los retrasos de los sensores calentados, como se resumen en la Tabla 1, son consistentemente más cortos y que las exactitudes de los sensores calentados después de la recalibración lineal fueron consistentemente mejores que las de los sensores no calentados, como se muestra en la Tabla 2. También se puede ver que la MARD de los sensores calentados (sensor derecho en ambos casos) durante los segundos picos fue mejor después de la recalibración. La MARD del 1^{er} pico del 3^{er} día fue útil antes de la recalibración pero fue mucho mejor (MARD de 7 %) después de la recalibración lineal. Por lo tanto ambos ensayos demuestran que sin el tratamiento, se obtiene una mayor variabilidad del funcionamiento o exactitud de los sensores, mientras que después del tratamiento y apropiada calibración para el sensor calentado, se obtiene una variabilidad reducida de la exactitud del sensor.

25 Las Figuras 3A-C representan realizaciones opcionales del aparato 100 sensor de sustancia que tiene un elemento de tratamiento como se representa en la Figura 1. Como se muestra en la Figura 3A, en algunas realizaciones, el aparato 300 sensor de sustancia incluye un elemento 302 de tratamiento por calor que se adhiere a la piel 301 alrededor del punto 309 de inserción del sensor de sustancia. La cubierta 307 del dispositivo puede ser una estructura circular plana que incluye una abertura en su centro que define el punto 309 de inserción para el sensor 305 de sustancia que penetra la superficie 301 de la piel en el tejido subcutáneo 310. El sensor 305 de sustancia es un catéter, como se ilustra esquemáticamente. La reacción o actividad requerida para que una sustancia sea detectada por el sensor 305 se puede llevar a cabo dentro del sensor 305 dentro del tejido subcutáneo 310 o fuera en la superficie de la piel en un compartimento 308 separado. El sensor 305 de sustancia se extiende al compartimento 308 que incluye un controlador o sistema de circuitos requerido para el aparato 300 sensor. El compartimento 308 puede incluir pero no se limita a un sistema de circuitos electrónicos requerido para operar el sensor 305 de sustancia como en el caso de los sensores de glucosa basados en enzimas, por ejemplo. El compartimento 308 puede incluir un sistema de circuitos necesario para realizar la modulación de señales, acondicionamiento, amplificación, muestreo, o comunicación con otras unidades auxiliares, tal como las representadas en la Figura 1. El compartimento 308 puede comunicarse con una o más unidades auxiliares externas (no se muestran) utilizando un protocolo de comunicación con cable o sin cable por ejemplo celular, IR, RF, óptica, Bluetooth o protocolos de comunicación similares.

Según algunas realizaciones, el elemento 302 de tratamiento no está en contacto con el sensor 305 de sustancia, para evitar afectar a las medidas por la actividad del elemento 302 de tratamiento que puede incluir calor. La protección del sensor 305 de sustancia por ejemplo frente al sobrecalentamiento se puede conseguir mediante la cubierta 307 de dispositivo que está hecha de material térmicamente aislante, aplicado de forma que proteja al usuario así como al sensor 305 de sustancia de cualquier efecto perjudicial de la actividad del elemento 302 de tratamiento.

El control del protocolo de tratamiento es realizado por un controlador en una unidad auxiliar (no se muestra) o alternativamente y en el compartimento 308. El perfil de tratamiento se controla utilizando un controlador (no se

muestra) que analiza los datos detectados. El controlador controla y recibe datos del elemento 302 de tratamiento, del sensor 303 secundario, y del sensor 305 de sustancia. El controlador puede controlar cualquier aspecto relacionado con el protocolo de tratamiento, sus parámetros, actividad, inactividad o similares.

5 El aparato 300 sensor de sustancia puede incluir además uno o más sensores 304 adicionales, en la forma de un sensor de temperatura. El sensor 304 adicional se localiza dentro o es adyacente al sensor 305 de sustancia, dentro de la región 315 de tejido medida. El sensor 304 adicional proporciona mejor control de las características asociadas con la región 315 del tejido de medida de la sustancia, por ejemplo la temperatura. Específicamente, dejando que el aparato 300 sensor de sustancia regule, por medio de un controlador, la temperatura dentro de la región 315 medida a una temperatura óptima fija, se puede alcanzar mejor estabilización del transporte de la sustancia y del proceso de medida. Las variaciones locales de temperatura en la región de medida inducidas por las variaciones de la temperatura ambiente así como otros factores inducen variaciones en la perfusión de sangre y facilitan una mayor variabilidad del transporte de la sustancia y del proceso de medida que produce la adición de retrasos o errores a la medida de la sustancia.

15 En algunas realizaciones, el elemento 302 de calentamiento, y uno o dos (o más) de los sensores 303 y 304 de temperatura opcionales se conectan a una unidad auxiliar (no se muestra) utilizando el cable 306. La unidad auxiliar puede incluir la fuente de energía, el controlador, elemento de tratamiento secundario, dispositivo de administración de fármaco, pantalla o similares.

20 El aparato 300 sensor de sustancia se puede unir a la capa 301 de la piel utilizando una capa adhesiva (no se muestra). La capa 301 adhesiva puede cubrir también el elemento 302 de tratamiento (no se muestra). La capa 301 adhesiva puede ser una capa adhesiva conductora térmica o una capa adhesiva delgada, un adhesivo con una cubierta laminada que se despega por el usuario antes de la inserción del sensor 305 de sustancia y de la unión del elemento 302 de tratamiento.

25 El aparato 300 sensor de sustancia incluye además un catéter flexible, para la inserción del sensor 305 de sustancia, que se coloca dentro del tejido 310 subcutáneo en el área 315 de tratamiento del tejido utilizando una aguja estéril dentro del catéter (no se muestra) que se retira después de la inserción del catéter en la región 315 de tejido requerida.

30 El elemento 302 de tratamiento puede estar provisto de una capa adhesiva (no se muestra) térmicamente conductora que está en contacto con la capa 301 de la piel, una capa eléctricamente aislante (no se muestra) con sensores de temperatura, una capa de calentamiento, una capa térmicamente aislante y una capa adhesiva para unir, si fuera necesario, el dispositivo 302 de calentamiento a un aislamiento térmico adicional provisto por la cubierta 307 del dispositivo. Todas las capas se pueden fabricar utilizando técnicas de impresión y métodos de producción en masa.

35 Un dispositivo opcional para calentar la región de tejido medida se ilustra en la Figura 3B, en la que el elemento de tratamiento se coloca con el sensor de la sustancia. El sensor 360 de la sustancia incluye un elemento 352 de calentamiento a lo largo de su porción 350 distal que es adyacente a la región 361 de tejido medida. El elemento 352 de tratamiento, en la forma de un calefactor, puede estar hecho de un cable o material conductor con resistencia bastante alta y buena fuerza y durabilidad. El cable conductor o material conductor puede estar compuesto de cables de tungsteno, deposición de filamento de cobre, o similares. El elemento 352 de calentamiento puede ser insertado en el tubo 360 del sensor de sustancia durante su fabricación, utilizando métodos conocidos en la técnica. Esto se puede hacer envolviendo la bobina de cable en un tubo de pared fina y cubriéndola después con una segunda capa polimérica. El lado opuesto de la bobina 351 del cable de calentamiento se coloca también dentro del tubo. En algunas realizaciones, el cable de calentamiento puede tener otras formas tales como un bucle único o en zigzag o en otra forma óptima que pueda ser fabricada de modo eficiente para proporcionar el calor requerido para la región de tejido medida. Una ventaja de calentar dentro del tejido es que se calienta un volumen más pequeño de tejido alrededor de la región medida y por tanto se requiere menos energía eléctrica. También, la temperatura del volumen calentado, usualmente en el tejido subcutáneo, puede ser regulada más fácilmente puesto que está más aislada de la temperatura de la piel que puede ser diferente de la temperatura ambiente.

45 En algunas realizaciones, se puede incorporar una pluralidad de sensores al aparato 359. El sensor 353 se puede colocar dentro del tubo catéter 360, durante la monitorización de la región 361 de tejido medida. El sensor 353 de temperatura proporciona mejor control de la temperatura de la región 361 de tejido medida.

50 En algunas realizaciones, el controlador (no se muestra) puede estar contenido en el dispositivo de tratamiento por ejemplo en el compartimento 358 o en una unidad auxiliar (no se muestra). En algunas realizaciones, el controlador controla el elemento 352 de tratamiento y el protocolo de tratamiento de acuerdo con los datos recibidos de la pluralidad de sensores, 354 y 353.

55 En algunas realizaciones, la cubierta 356 del dispositivo proporciona soporte para la unión del catéter al cuerpo y proporciona aislamiento térmico que reduce además el requerimiento y el consumo de energía eléctrica del elemento 352 de tratamiento. El dispositivo 352 de calentamiento se une a la capa de la piel con una capa 355

adhesiva. La capa 355 adhesiva puede estar cubierta con una lámina (no se muestra) que se despega por el usuario antes de la inserción del sensor 360 de sustancia y de la unión del dispositivo 352 de calentamiento.

5 Como se muestra en la Figura 3C, en algunas realizaciones de la presente invención, el aparato 330 sensor de sustancia, la detección tiene lugar fuera del tejido subcutáneo 340 utilizando uno o más sensores 335 de sustancia de microdiálisis, acoplados a una bomba 334 de fluidos que transporta la muestra a la porción de detección. El sensor 335 de sustancia de microdiálisis puede estar conectado a una unidad auxiliar de detección (no se muestra) más grande que incluye los reservorios de fluido y/o la bomba 334. El sensor 335 de sustancia de microdiálisis puede incluir un catéter que se extiende fuera del aparato 337 de tratamiento y se conecta a una unidad auxiliar de detección (no se muestra) que maneja el flujo el fluido y/o la medida de la concentración de sustancia en estos fluidos. Un aparato 330 incluye un elemento 332 de tratamiento, en la forma de un elemento de calentamiento (no se muestra) una placa de circuito impreso (PCI) que tiene los elementos de calentamiento. El elemento 332 de tratamiento, en la forma de una placa de circuito impreso, incluye un sensor 333 de temperatura. Se puede incluir un elemento (no se muestra) de enfriamiento si se utilizan perfiles de temperatura más exigentes.

15 La Figura 4 representa a modo de ejemplo un aparato 360 sensor de sustancia que puede estar compuesto de porciones desechables y reutilizables, según algunas realizaciones de la presente invención. Las porciones desechables incluyen la cubierta 163 del dispositivo, el sensor 161 de sustancia, y el compartimento 164. En algunas realizaciones, el elemento 160 de tratamiento, que es un elemento de calentamiento, es reutilizable. El elemento 160 de tratamiento tiene la forma de un disco fino que se inserta entre la cubierta 163 desechable del dispositivo que incluye el sensor 161 de sustancia y el compartimento 164. El elemento 160 de tratamiento puede incluir además un sensor tal como un sensor de temperatura (no se muestra) utilizado para controlar el protocolo de tratamiento. El sensor de temperatura puede formar parte de un termostato que regula automáticamente la temperatura de calentamiento conectando y desconectándolas las líneas de energía eléctrica del elemento calefactor, u otros calefactores autor regulables, tales como termistores PTC, y/o aumentando o reduciendo la energía eléctrica suministrada al calefactor.

25 En algunas realizaciones, antes de unir el dispositivo a la piel y de penetrar el tejido subcutáneo, el elemento 160 de tratamiento reutilizable se puede adherir o unir a la porción 163 desechable de tal modo que el elemento 160 de tratamiento esté en contacto con la piel por encima de la región de tejido medida. En algunas realizaciones, se pueden acoplar porciones desechables y reutilizables utilizando un conector mecánico especial o jig. El elemento 160 de tratamiento se puede fabricar para instalar una pluralidad de sensores de sustancia. Tanto el elemento de tratamiento como el dispositivo pueden estar compuestos de material desechable.

30 Se puede proporcionar energía eléctrica al aparato 360 sensor de sustancia utilizando un dispositivo auxiliar que está conectado por medio del cable 162 al elemento 160 de tratamiento. El elemento 160 de tratamiento reutilizable puede realizar uno o más de los tratamientos o tipos de estimulación expuestos en la presente memoria, calentamiento, masaje, vibración, tratamiento o estimulación acústica, radiación óptica, radiación RF, radiación MW, aplicación de un campo eléctrico etc.

35 En algunas realizaciones, la cubierta 163 del dispositivo puede ser hecha más amplia que la parte 160 reutilizable de tal modo que los bordes de la parte desechable se utilicen para unir o sujetar el dispositivo de tratamiento a la piel.

40 La Figura 5 representa una realización de la presente invención que incluye un dispositivo 204 de tratamiento de tejido que hace vibrar una región de tejido tratada en la que se mide la sustancia. El dispositivo 204 de tratamiento incluye un motor 202 eléctrico, un disco 201 giratorio con carga asimétrica, en donde el motor 202 eléctrico y el disco 201 giratorio juntos forman un elemento vibrador. Cuando está en movimiento el disco 201 giratorio hace que el dispositivo 204 de tratamiento vibre en un movimiento vibratorio circular. El dispositivo 204 de tratamiento se acopla a la piel con una capa 200 adhesiva donde el dispositivo 204 de tratamiento hace vibrar al tejido que está debajo del dispositivo 204 de tratamiento y la punta del sensor de sustancia (no se muestra). El dispositivo 204 de tratamiento usa los parámetros de movimiento vibratorio comúnmente utilizados en aplicaciones de masaje de tejido conocidas y aceptadas en la técnica, por ejemplo frecuencia de aproximadamente 1 a aproximadamente 50 Hz y velocidad del motor de aproximadamente 60 a aproximadamente 300 rpm.

45 En algunas realizaciones, el elemento 204 incluye además el cable 203 que conecta el motor 202 a una unidad auxiliar (no se muestra), por ejemplo, una fuente de energía eléctrica. Como pueden entender los expertos en la técnica, se pueden usar también otras frecuencias o velocidades rotacionales. El eje del motor puede ser horizontal con el disco 201 giratorio vertical a la superficie de la piel. En este caso, las vibraciones son verticales a la superficie de la piel en adición a horizontales.

50 Como se muestra en la Figura 6, en algunas realizaciones, se proporciona un elemento 260 de tratamiento de tejido que hace vibrar una región de tejido tratada en la que se mide la sustancia. El elemento 260 de tratamiento incluye un electromagneto 251 que arrastra una barra ferromagnética 254 con dos pesos 255 en los extremos opuestos de la misma. Un muelle 256 hace volver la barra ferromagnética 254 al sitio inicial una vez que se desconecta el electromagneto 251.

55

5 En algunas realizaciones, un controlador (no se muestra) puede proporcionar una señal periódica al electromagneto 251 que hace que la barra 254 y los pesos 255 vibren a la frecuencia de señal periódica, induciendo a su vez vibraciones en el tejido tratado que está por debajo. Para mejorar la eficiencia de la vibración, la barra 254, los pesos 255 (según masa) y el muelle 256 (según la fuerza) pueden ser diseñados para tener una frecuencia de resonancia mecánica a la frecuencia requerida para el masaje de la región de tejido medida. El cable 252 conecta el motor a una unidad auxiliar que funciona como una fuente de energía eléctrica para el elemento 260 de tratamiento.

10 El elemento 260 de tratamiento puede estar provisto de una frecuencia de resonancia con la que, después de ser aplicada al electromagneto 251, se inducen vibraciones de mayor amplitud. La adherencia del elemento 260 de tratamiento a la piel con una capa 250 adhesiva permite que el elemento 260 de tratamiento haga vibrar el tejido que está debajo del dispositivo de tratamiento y del sensor de sustancia.

15 En algunas realizaciones, el eje de vibración puede ser diseñado para vibrar en otras direcciones, tal como vertical o perpendicular a la superficie de la piel. En algunas realizaciones, el dispositivo de vibración puede hacer vibrar principalmente el sensor de la sustancia horizontalmente o verticalmente utilizando mecanismos de vibración que inducen la estimulación mecánica del tejido y/o la respuesta neural cerca del sensor de la sustancia. Las vibraciones pueden modificar también el proceso de la respuesta corporal a cuerpo extraño (FBR) del tejido que cubre el sensor de la sustancia con una biopelícula que hace más lento el transporte de la molécula de sustancia hasta el sensor y cambia la calibración del sensor de la sustancia.

20 La Figura 7 representa un dispositivo 360 de tratamiento que incluye un elemento 354 de tratamiento de masaje que es comparable al elemento de tratamiento de vibración representado en las Figuras 5 y 6, pero con frecuencia más baja y mayor amplitud. El dispositivo 360 de tratamiento es un artículo de un solo uso o desechable que incluye el sensor 351 de sustancia, conectado al compartimento 355 insertado en el tejido subcutáneo, localizado en el medio de una cámara 354 que tiene una pared rígida, excepto en el lado dirigido hacia la piel, y una membrana 350 flexible. La membrana 350 flexible se adhiere a la piel con la capa adhesiva (no se muestra). La cámara 354 puede estar conectada con un tubo 356 a una unidad 352 auxiliar que proporciona aire comprimido a la cámara 354. El dispositivo 360 de tratamiento realiza el masaje del tejido según un protocolo de tratamiento bombeando aire dentro y fuera de la cámara 354 a través de un tubo 356 por medio de una bomba auxiliar (no se muestra) en la unidad 352 auxiliar. El control del protocolo de tratamiento se realiza controlando el funcionamiento y los parámetros de la unidad 352 auxiliar mientras que la porción desechable de la unidad puede ser relativamente sencilla y de bajo coste.

30 En algunas realizaciones, cuando se bombea el aire fuera de la cámara 354, la membrana 350 flexible se curva en dirección ascendente hacia la cámara 354 arrastrando el tejido adherido a ella. Similarmente, cuando se bombea el aire hacia la cámara, la membrana 350 flexible se curva en dirección hacia dentro opuesta a la cámara 354 y empuja al tejido adherido a ella.

35 En algunas realizaciones, el proceso de masaje se hace periódicamente según una frecuencia típica como es conocido y aceptado en la técnica a aproximadamente 0,01-10 Hz, o frecuencias similares. Se puede obtener un movimiento de masaje utilizando un medio que no sea ni aire ni un gas, por ejemplo un líquido, tal como agua, aceite o similares. Por ejemplo, se puede llenar la cámara 354 con un fluido no compresible, tal como agua, y la bomba auxiliar apropiada hace que el fluido fluya hacia dentro y hacia fuera provocando un movimiento en la membrana 350.

40 La membrana 350 vibratoria puede estar compuesta de una superficie rígida que tiene una pluralidad de aberturas que están cubiertas con una membrana flexible sobre las aberturas para mejorar la adhesión a la piel y para modular espacialmente la piel. La superficie de la membrana 350 vibratoria que está en contacto con la piel incluye pequeñas protuberancias o bultos que se extienden fuera de la superficie para ponerse en contacto con la piel para mejorar el efecto de masaje al tejido. Los protocolos de tratamiento con vibraciones o con masaje también evitan o hacen más lento el proceso de FBR (respuesta corporal a cuerpo extraño) del tejido.

45 La Figura 8 representa un dispositivo 440 adicional de tratamiento que proporciona succión sobre un área de tratamiento en la proximidad del sensor de la sustancia. Es sabido que la succión del tejido mejora la perfusión de la sangre en dicha región del tejido. El dispositivo 440 de tratamiento es desechable e incluye el sensor 401 de sustancia conectado al compartimento 405 que incluye un sistema de circuitos y un suministro eléctrico necesario para detectar la sustancia. El sensor 401 de sustancia está localizado en el medio de una cámara 404 que tiene paredes rígidas todo alrededor excepto del lado de la piel. Las paredes de la cámara 404 se adhieren a la piel con una capa 400 adhesiva circular que tiene una pluralidad de aberturas 406 que sellan los bordes de la cámara con la piel. La capa 400 adhesiva se une a la piel durante el proceso de inserción del sensor de sustancia para sujetar el sensor 401 de sustancia en su posición. La cámara 404 se conecta a una unidad 402 auxiliar por medio del tubo 403. La unidad 402 auxiliar es una bomba de aire, bomba de líquidos o suministro de energía eléctrica o similares, utilizada para crear succión. Los expertos en la técnica apreciarán que algunas realizaciones de la presente invención pueden incluir un elemento de tratamiento por presurización, que presuriza el área del tejido de que se trate.

La succión de la piel se puede conseguir bombeando aire fuera de la cámara 404 a través del tubo 403 mediante una bomba provista en la unidad 402 auxiliar. El control del protocolo de tratamiento se consigue mediante la unidad 402 auxiliar, y la unidad 440 desechable se puede fabricar de modo sencillo y de bajo coste.

5 En algunas realizaciones, la succión se consigue según un protocolo de tratamiento predeterminado. Por ejemplo, se puede aplicar una succión cada 10 minutos. Otro ejemplo es aplicar un vacío a la cámara 404 durante 30 segundos y después liberar el vacío durante 30 segundos adicionales. Este proceso se puede repetir varias veces con el fin de aumentar la perfusión de la sangre en la región del tejido que está debajo del dispositivo de tratamiento. En algunas realizaciones, la abertura de la cámara al tejido puede estar hecha de una superficie rígida con una pluralidad de aberturas 406 para aumentar el área de adhesión a la piel y para modular espacialmente la succión de la piel. La succión repetida del tejido también puede evitar o hacer más lento el proceso de FBR del tejido.

10 Las Figuras 9A-B representan realizaciones opcionales del sensor de sustancia según la presente invención que incluyen un dispositivo de tratamiento de tejido que utiliza radiación óptica para estimular la región del tejido. La Figura 9A representa una vista superior del elemento 903 de tratamiento que incluye al menos uno o más elementos 901 de radiación óptica unidos a la piel por medio de una capa 900 adhesiva alrededor del sensor de sustancia (no se muestra) que está centrado alrededor del disco 902 de tratamiento que tiene una abertura central para el sensor de sustancia que entra en el tejido subcutáneo. El compartimento 904 incluye un sistema de circuitos relacionado con el elemento de tratamiento, el sensor de sustancia (no se muestra) que toma la forma de un suministro eléctrico, controlador o similares.

20 El elemento 901 de radiación óptica se puede preparar de diversas fuentes de radiación óptica por ejemplo LEDs, diodos láser, lámparas, o similares como es conocido y aceptado en la técnica. La energía de radiación óptica puede ser de las regiones visible, NIR y MIR. La fuente de luz puede emitir luz pulsada o luz CW y la fuente de luz pulsada puede emitir además pulsos que son apropiados para generar señales fotoacústicas o termoacústicas sobre el sensor de sustancia y/o en la región del tejido próxima al sensor de sustancia. El tratamiento o estimulación óptica pueden modificar también el proceso de FBR del tejido.

25 La capa 900 adhesiva puede procurarse en el área exterior 900 del anillo o puede cubrir el elemento 901 de radiación óptica con un adhesivo ópticamente transparente, que es transparente en el intervalo de longitud de onda óptica relevante del protocolo de tratamiento. La capa adhesiva está cubierta con una lámina (no se muestra) que es despegada por el usuario antes de la inserción del sensor de sustancia (no se muestra) y de la unión del dispositivo de radiación óptica.

30 La fuente de luz puede estar dispuesta en una unidad auxiliar (no se muestra) y distribuida con al menos una o más fibras ópticas al dispositivo de tratamiento de radiación óptica. La fuente de radiación óptica está conectada a una unidad auxiliar utilizando un cable eléctrico (no se muestra) o a los elementos electrónicos dispuestos como parte del dispositivo de tratamiento de radiación óptica.

35 Otra representación de un elemento de tratamiento óptico como se representa en la Figura 9A se introduce en la Figura 9B. La Figura 9B representa una vista de la parte inferior de un sensor 910 de sustancia óptico opcional. El sensor 915 de sustancia está recubierto en su punta 916 con un recubrimiento 911 de absorción óptica. El recubrimiento 911 funciona para absorber la longitud de onda o algunas de las longitudes de onda producidas por los elementos 914 y 913 de radiación óptica. Los elementos 913 y 914 de irradiación óptica pueden incluir una o más fuentes de luz conocidas y aceptadas en la técnica por ejemplo LEDs, diodos láser, lámparas, o similares. La fuente de luz puede emitir luz pulsada o luz CW (onda continua) y la fuente de luz pulsada puede emitir además pulsos que son apropiados para generar señales fotoacústicas o termoacústicas sobre la punta del sensor 916 de sustancia

40 La longitud de onda de irradiación óptica puede estar en la región visible o en el NIR (infrarrojo cercano). En algunas realizaciones, utilizando longitudes de onda en el intervalo de 700-1000 nm se proporciona una absorción relativamente baja de la radiación óptica en el tejido. Consecuentemente, se puede dispersar en el tejido y absorber en la punta del sensor de sustancia una porción más grande de la radiación luminosa. La radiación óptica absorbida en la punta puede inducir un impacto local alrededor de la punta del sensor de sustancia y calienta eficientemente la región de tejido medida. Utilizando longitudes de onda más cortas en la región visible, pero también en la región de 700-1000 nm, se puede aumentar la porción de radiación absorbida por la hemoglobina y consecuentemente se puede calentar más sangre o hemoglobina que llega a las regiones en la región del tejido irradiada. Utilizando longitudes de onda más largas en las regiones de NIR, MIR (infrarrojo medio) o FIR (infrarrojo lejano) se puede aumentar la porción de la radiación absorbida por el agua en el tejido y consecuentemente se puede calentar la mayor parte del agua que llega a las regiones en la región de tejido irradiada. También, en el caso de utilizar pulsos de luz para crear tratamiento o estimulación fotoacústica, la porción de tratamiento o estimulación inducida en la punta del sensor de la sustancia, las regiones de hemoglobina o las regiones de agua, dicho tratamiento o estimulación puede ser de acuerdo con la distribución de radiación absorbida y el coeficiente fotoacústico de cada región. La señal fotoacústica producida se puede medir utilizando un sensor acústico dispuesto en la estructura 917 de unión a la piel y se puede utilizar para monitorizar la energía absorbida en cada una de estas regiones o en la punta 911 del sensor de sustancia. Una unidad auxiliar puede contener el sensor acústico (no se muestra).

En algunas realizaciones, algunas de las longitudes de onda de las regiones mencionadas antes se pueden utilizar para controlar mejor la región de interés calentada o estimulada. En algunas realizaciones, al menos una de las longitudes de onda es absorbida por el recubrimiento de la punta de un sensor de sustancia y al menos una longitud de onda no es absorbida por el recubrimiento para controlar mejor la región calentada o estimulada. El algoritmo para controlar el tratamiento o estimulación del tejido puede obtener información de los sensores de temperatura del tejido (descritos antes), sensor acústico, sensor óptico, y parámetros adicionales del tejido. El algoritmo puede controlar las longitudes de onda para regular la cinética de la sustancia del sistema sanguíneo.

Un dispositivo similar al ilustrado en las Figuras 9A-B puede irradiar la región de tejido medida, externa o internamente, respectivamente, con radiación de radiofrecuencia (RF) o radiación de microondas (MW). Otra realización opcional puede aplicar un campo eléctrico a la región de tejido medida utilizando, por ejemplo, 2 electrodos similares a los elementos 901 de radiación óptica mostrados en la Figura 9A, para aplicar el campo a la piel o utilizando electrodos dispuestos en el lado externo de la punta del sensor de sustancia insertado en el tejido. También, se puede utilizar el mismo dispositivo para aplicar campos de alta o baja frecuencia e incluso un campo de DC (corriente continua). Para mejorar el contacto eléctrico la capa adhesiva puede ser un hidrogel conductor u otros materiales conocidos en la técnica para unir electrodos. El tratamiento o estimulación también pueden evitar o hacer más lento el proceso de FBR del tejido.

Como se muestra en la Figura 10, se proporciona un sensor de sustancia que tiene un elemento de tratamiento por estimulación acústica según algunas realizaciones, para mejorar la funcionalidad del sensor. El sensor 3 de sustancia se combina con un elemento 2 de estimulación acústica que se acopla a la piel alrededor del sensor 3 de sustancia. La cubierta 5 del dispositivo incluye una abertura central que permite que el sensor 3 de sustancia entre en el tejido subcutáneo. El elemento 2 de estimulación acústica puede estar hecho de materiales piezoeléctricos por ejemplo PZT o PVDF, o similares. La estimulación acústica utilizada por el dispositivo de tratamiento puede incluir frecuencias acústicas bajas o altas o frecuencias más altas en la región ultrasónica. El tratamiento o estimulación pueden modificar también el proceso de FBR del tejido.

El dispositivo de tratamiento o estimulación acústica se une al tejido con una capa 1 adhesiva. La capa 1 adhesiva puede tener una anchura variable que cubre el elemento de tratamiento o estimulación acústica con un adhesivo conductor acústico, por ejemplo hidrogeles adhesivos. La cubierta 5 de tratamiento acústico o el elemento 2 de estimulación pueden estar cubiertos con una capa conductora acústica por ejemplo hidrogel o líquido acústico.

El elemento de tratamiento o estimulación acústica se puede conectar o no a una unidad auxiliar (no se muestra) utilizando el cable 4. Una unidad auxiliar puede incluir pero no se limita a otro elemento de tratamiento, suministro eléctrico, y/o un dispositivo de tratamiento acústico.

La Figura 11 representa una realización de la presente invención en donde el dispositivo de detección de la sustancia incluye la infusión de sustancias adicionales. El aparato 870 sensor de sustancia incluye el sensor 866 de sustancia, el compartimento 865, la cubierta 863 y el catéter 862 del elemento de tratamiento. Las sustancias adicionales por ejemplo que incluyen un medicamento, compuesto químico, o similares se pueden infundir en la región de tejido medida a través del catéter 862 situado adyacente al sensor 866 de sustancia.

El catéter 862 del elemento de tratamiento y el sensor 866 de sustancia pueden estar contenidos en un único catéter de doble-lumen que incluye una pluralidad de aberturas y que abarca la misma región de tejido. El catéter 862 del elemento de tratamiento y el sensor 866 de sustancia pueden estar localizados en dos regiones separadas del tejido. Se pueden unir una unidad auxiliar que proporciona una fuente de energía, sensores adicionales, un elemento de tratamiento o similares.

En algunas realizaciones, el catéter 862 del elemento de tratamiento puede introducir compuestos químicos o sustancias procedentes de un dispositivo auxiliar de administración de fármacos unido, utilizando otro catéter 864 conectado. En algunas realizaciones, el control del elemento de tratamiento se consigue basándose en la información del tratamiento y del sensor que puede ser controlada y analizada por un controlador localizado en el compartimento 865.

En algunas realizaciones, el recipiente de la sustancia adicional puede estar dispuesto o en la misma caja del sensor de sustancia o en una unidad auxiliar o unido a una unidad auxiliar. En algunas realizaciones, una combinación de los métodos y/o dispositivos de tratamiento anteriores se puede poner en un único dispositivo para mejorar su operación y eficacia. La sustancia adicional puede modificar la respuesta local del tejido en la proximidad del sensor de sustancia. Alternativamente, otras sustancias adicionales pueden afectar el proceso de FBR local y modificarlo en una forma que no altere más la calibración del sensor y consecuentemente reduzca el número de calibraciones necesarias que se necesitan durante el período de operación del sensor de sustancia. En algunas realizaciones, la sustancia adicional, tal como capsicina, se puede aplicar a la piel por encima de la región de tejido medida. En algunas realizaciones, la sustancia adicional se puede aplicar utilizando métodos de administración transdérmica conocidos en la técnica.

La Figura 12 representa un aparato 660 de sensor de sustancia opcional según algunas realizaciones de la presente invención, que muestra una cubierta 652, un compartimento 654 (por ejemplo para el controlador) y un sensor 653.

- El aparato 660 de tratamiento de tejido se une a la piel utilizando el adhesivo 650 y tiene una abertura circular para el sensor de sustancia y su elemento de sujeción. En algunas realizaciones, el aparato 660 de tratamiento puede recibir una pluralidad de sensores de sustancia conocidos y aceptados en la técnica. El perfil y duración del tratamiento se consigue según un algoritmo que es conforme al sensor 653 específico de sustancia. El aparato 660 de tratamiento puede ser conectado también con cable o sin cable a una unidad auxiliar. El aparato 660 de tratamiento puede obtener lecturas de sustancia directamente desde el sensor de sustancia a través de la comunicación con cable o sin cable o indirectamente a través de una unidad auxiliar y utilizar la información de las lecturas en el algoritmo para determinar el perfil de tratamiento.
- Las Figuras 13A-C muestran que cualquiera de las realizaciones de la presente invención puede estar compuesta de porciones desechables y reutilizables o cualquier combinación de las mismas. Por ejemplo, en la Figura 13A, el aparato 158 substrato del sensor incluye una porción 157 desechable y una porción 156 reutilizable. La porción 157 desechable incluye el sensor 150 de sustancia, la porción 151 de unión a la piel y un mecanismo adaptador 152 para conectar la porción 157 desechable a la porción 156 reutilizable.
- En algunas realizaciones, el dispositivo de tratamiento (no se muestra) se puede incorporar en la porción 156 reutilizable o en la porción 157 desechable. La parte 156 reutilizable puede incluir una unidad de procesado, uno o más sensores y una fuente de energía eléctrica. En algunas realizaciones, la fuente de energía eléctrica puede ser una batería recargable (no se muestra). La porción 157 desechable y la porción 156 reutilizable se pueden acoplar de modo seguro con un mecanismo 153 mecánico de cierre y una pluralidad de clavijas 154 para conexiones eléctricas.
- Cuando se utiliza una batería recargable, el usuario puede tener dos porciones 156 reutilizables alternativas, de modo que si una está unida al aparato 158 del sensor de sustancia, la otra se está recargando. Cuando la batería del aparato 158 del sensor de sustancia está vacía, dañada o el usuario tiene instrucciones de cambiarla (en base a un programa específico de la batería), el usuario puede hacer el cambio entre las dos porciones 156 reutilizables. La unidad del cargador tiene la misma conexión mecánica y eléctrica que la parte 157 desechable permitiendo una adaptación segura y fácil con la unidad 156 reutilizable.
- En algunas realizaciones, la parte 156 reutilizable se comunica por medio de un canal de comunicación con la unidad auxiliar, utilizando protocolos de comunicación con cable, sin cable, inalámbrica, celular, óptica, IR, RF, o cualquier otro de los conocidos y aceptados en la técnica. El dispositivo de tratamiento no tiene comunicación con otras unidades.
- La parte reutilizable o la parte desechable se conecta con un cable eléctrico a una unidad auxiliar que puede incluir la fuente de energía eléctrica, la unidad de control u otras partes electrónicas del dispositivo. En algunas realizaciones, una única parte desechable del dispositivo de tratamiento está conectada eléctricamente a la unidad auxiliar.
- La Figura 13B ilustra una realización alternativa en la que la parte 179 desechable incluye el sensor 172 de sustancia, el mecanismo de inserción y el elemento 170 que se adhiere a la piel. Antes de la inserción del sensor de sustancia en el tejido, la porción 179 desechable se puede unir a la porción 178 reutilizable. La porción 178 reutilizable incluye los elementos 174 y 175 de tratamiento que se ponen en contacto con la piel cuando el dispositivo de tratamiento se une a la piel del usuario (no se muestra).
- La parte 179 desechable se puede unir a la parte 178 reutilizable con un mecanismo 176 de cierre. El borde 177 se desliza en la ranura 173 después de la unión. La porción 178 reutilizable se puede conectar con cable o sin cable a la unidad auxiliar. Alternativamente, es posible que no se conecte a ninguna unidad adicional y por lo tanto, puede incluir una fuente de energía eléctrica y una unidad de procesado. La porción 178 reutilizable que incluye el elemento de tratamiento puede realizar tratamientos por ejemplo calor, succión o similares.
- La Figura 13C representa otra realización opcional de la presente invención, en donde la unidad completa es desechable, mostrada como una unidad 702 que incluye el sensor 701 de sustancia, el dispositivo de tratamiento (no se muestra), el mecanismo de inserción (no se muestra), el elemento 700 que se adhiere a la piel, la fuente de energía eléctrica y la unidad de procesado.
- Las Figuras 14A-B representan elementos de tratamiento opcionales, elementos de calentamiento según la presente invención. La Figura 14A representa un calefactor 34 en forma de U. En este ejemplo, el calefactor 34 tiene forma esquemática de U y se une a la piel alrededor del sensor 30 de sustancia. Las ventajas de esta configuración son que el calefactor es una unidad independiente que se ajusta a muchos de los sensores de sustancia comerciales. El calefactor 34 en forma de U puede ser fino o grueso y estar construido en cualquiera de las muchas maneras conocidas en la técnica. El calefactor 34 en forma de U puede estar hecho de un metal conductor del calor con una resistencia para calentar y un sensor de temperatura para controlar la temperatura. Un cable 31 se une al calefactor 34 en forma de U para suministrar energía eléctrica.
- La Figura 14B representa otra estructura de calefactor opcional. En este caso, el calefactor 37 es circular y está unido al elemento de sujeción del sensor de sustancia alrededor del sensor de sustancia antes de la inserción en el

cuerpo, como se ha descrito antes. La forma de las planchas 39 hace posible la unión del calefactor a la sustancia antes de separar la cubierta de la punta del sensor, aunque el diámetro de la cubierta de la punta del sensor puede ser mayor que la abertura central. Es importante separar la cubierta o copa del sensor de sustancia como la última operación antes de inserción del sensor de sustancia en el tejido debido a problemas de seguridad y esterilidad. Sin embargo, con las planchas 39 del calefactor se hace posible el uso de un calefactor 37 con un diámetro de la abertura central optimizado sin las limitaciones de la cubierta. En algunas realizaciones, los elementos de calentamiento (no se muestran) se colocan a alguna distancia de la punta del sensor de sustancia para optimizar por un lado el calentamiento de la proximidad del tejido medido y mantener por otro lado el aislamiento térmico entre la punta del sensor de sustancia y el calefactor 37. El calefactor 37 puede ser una unidad independiente que se ajusta a muchos de los sensores de sustancia comerciales. El calefactor 37 incluye también un sensor de temperatura para controlar la temperatura, tal como los termistores 41. En algunas realizaciones, el espesor de este calefactor puede ser aproximadamente 0,2 mm.

La Figura 15A muestra a modo de ejemplo, un método ilustrativo para combinar el tratamiento con un elemento de tratamiento y las medidas del LIS, con el fin de aumentar la exactitud de tales medidas.

Como se muestra, en la etapa 1, se inserta el sensor en el tejido del cuerpo; se puede insertar en cualquier lugar como se describe en la presente memoria. En la etapa 2, se calibran los datos de glucosa en el LIS con los datos de glucosa en sangre. En esta etapa el tratamiento del tejido es y se aplica como parte del proceso de calibración para tener mejor exactitud en la lectura del sensor y/o acortar el período de calibración. En esta etapa se calculan los coeficientes de transporte, por ejemplo g , τ , k o similares, y/o uno o más parámetros equivalentes. En la etapa 3, se aplica el tratamiento requerido y también el nivel de tratamiento con cada lectura del LIS, y con todas las lecturas de LIS, para obtener medidas más exactas.

La Figura 15B muestra a modo de ejemplo otra realización de un método ilustrativo para combinar el tratamiento con un elemento de tratamiento y las medidas del LIS, así como con la calibración personal, con el fin de aumentar la exactitud de tales medidas. Como se muestra, la etapa 1 se realiza como la Figura 15 A. En la etapa 2, se calibran los datos de glucosa en el LIS con los datos de glucosa en sangre antes, durante o después de la aplicación de un tratamiento. En la etapa 3, se examinan al menos una de las siguientes condiciones: el nivel de glucosa está por debajo de cierto umbral (por ejemplo 80 mg/dl), la variación de glucosa (primera derivada) es mayor que un cierto umbral (por ejemplo 2 mg/dl/min), la tasa de cambio de la glucosa empieza a cambiar con una velocidad mayor que (segunda derivada) un cierto umbral por unidad de tiempo (por ejemplo en caso de ingestión de carbohidratos o al principio de actividad física), la hora del día con un cierto margen, la temperatura del sensor y/o la temperatura del tejido en la proximidad del sensor y/o la temperatura de la piel y/o la temperatura ambiente aumenta o disminuye por encima o por debajo de cierto umbral, la lectura de sensores adicionales tales como detector de movimiento o sensor del nivel de actividad física o sensor de perfusión de la sangre alcanza un intervalo específico o un conjunto de intervalos. Si se cumplen al menos una o una combinación de estas condiciones según un conjunto predeterminado de reglas se empieza el tratamiento. En la etapa 4, se examinan de nuevo las condiciones anteriores con un conjunto diferente de reglas y umbrales, después del paso del tiempo desde el inicio del tratamiento. El propio paso del tiempo es también un parámetro. Si se cumplen al menos una o una combinación de estas condiciones según el mismo o diferente conjunto predeterminado de reglas se para el tratamiento, y el proceso vuelve entonces a la etapa 3.

La etapa 5 se realiza como en la Figura 15 A. La etapa 5 incluye la etapas 3 y 4, de tal modo que cada vez que se toma una lectura de LIS se leen y se re-examinan las condiciones. La etapa 5 se puede realizar antes de la etapa 4. La etapa 5 se cancela del procedimiento y la etapa 3 sigue la etapa 4, como se ha expuesto antes.

La Figura 16 muestra a modo de ejemplo, un método ilustrativo para combinar el tratamiento con un elemento de tratamiento y las medidas del LIS, con el fin de aumentar la exactitud de tales medidas. Como se muestra, en la etapa 1, los sensores como parte del sistema SMCG según algunas realizaciones remiten los datos de glucosa en el LIS a un procesador que analiza los datos para obtener tendencias, cambios con el tiempo, fluctuaciones, pendiente, datos instantáneos o similares para comparar los datos de cambio. En un proceso paralelo, definido en la etapa 2, se analizan similarmente los datos no de glucosa por ejemplo uno o más de temperatura, temperatura relativa, hora del día, ritmos circadianos, datos de actividad física o similar información no de glucosa para detectar cambios, tendencias, fluctuaciones, con el tiempo. Los datos y también las tendencias se comparan con los datos históricos conservados de la etapa 3, se analizan según una base de datos de información histórica para definir cómo reacciona el cuerpo a diferentes tratamientos en la información detectada dada. En la etapa 4, se inicia un proceso de toma de decisiones y se incluye un umbral para determinar si se debe utilizar un protocolo de tratamiento y qué protocolo de tratamiento es el que se debe utilizar. En la etapa 5, el tratamiento se cambia con respecto a los datos leídos y analizados.

En algunas realizaciones, algunos de los tratamientos descritos por la presente descripción aumentan la perfusión local de sangre alrededor de la punta del sensor de sustancia y por eso pueden modificar el proceso de FBR y hacer que se establezca más pronto llevando a menos cambios de calibración del sensor y consecuentemente a reducir el número de calibraciones necesarias durante el período de operación del sensor de la sustancia.

En algunas realizaciones, mostradas en las Figuras, el sensor de sustancia se extrae con un ángulo de penetración de 90°. Como se puede entender, son posibles otros ángulos. Ángulos más pequeños pueden mejorar la unión del sensor de sustancia, pero la inserción a tales ángulos puede ser más irritante para el paciente.

5 En algunas realizaciones, se puede añadir a la configuración del dispositivo de tratamiento un sensor adicional para detectar si el sensor de sustancia está apropiadamente sujeto al tejido. Alternativamente, se puede añadir a los sensores de sustancia subcutáneos generales, tales como los sensores de monitorización continua de la glucosa mencionados antes, y se puede utilizar para ayudar a detectar si el elemento que sujeta al sensor de la sustancia se ha levantado o empieza a despegarse de la piel. El sensor puede estar dispuesto por debajo del elemento que sujeta al sensor de la sustancia de modo que esté en contacto directo con la piel, o en contacto indirecto a través de la capa adhesiva o de otras capas unidas a la piel. El sensor puede medir la presión o la conductividad de la piel, la impedancia, y/o la señal óptica o acústica retrorreflejada desde la piel. Un cambio del nivel de contacto entre el sensor y la piel inducirá una señal electrónica o hacia el dispositivo de tratamiento o hacia una unidad auxiliar. Después, el dispositivo puede o bien informar al usuario para fijar la unión del elemento de sujeción a la piel o reinsertar el sensor de la sustancia en el tejido en caso de que se haya separado. En algunas realizaciones, el tratamiento del tejido puede ser pausado o parado hasta que se fije la posición del sensor de la sustancia. En algunas realizaciones, cuando las lecturas del sensor de sustancia se utilizan para controlar otro proceso, tal como la administración de insulina, este proceso puede ser pausado o parado hasta que se fije la posición del sensor de la sustancia.

20 En algunas realizaciones, el dispositivo de tratamiento se puede sujetar al paciente utilizando una correa o un cinturón que mantiene el dispositivo de tratamiento en su posición. La correa puede ser colocada alrededor de cualquier parte del cuerpo del paciente, dependiendo de la localización de la región de tejido medida y de la comodidad del paciente. La utilización de una correa de este tipo puede reducir las posibilidades de que el sensor de la sustancia sea levantado en las situaciones más exigentes, tales como corriendo. Por ejemplo, la correa se puede colocar alrededor del abdomen, pierna, muslo, brazo etc. En algunas realizaciones, la correa puede tener un compartimento, un bolsillo o un adaptador para sujetar la segunda unidad. En las realizaciones que utilizan una unidad auxiliar que sujeta el dispositivo de tratamiento, la unidad auxiliar puede estar unida a la correa o incluso estar insertada en la correa. La unidad auxiliar puede estar insertada en la correa o cinturón, y puede estar conectada a la unidad desechable del sensor de la sustancia por medio de cables eléctricos utilizando un conector en el extremo del cable. En algunas realizaciones, la unidad auxiliar puede estar unida a la correa y conectada a la unidad desechable del sensor de sustancia. En algunas realizaciones, la unidad desechable puede estar unida a la correa para reducir además las posibilidades de que el sensor de sustancia sea levantado en las situaciones más exigentes.

35 En algunas realizaciones, la fuente de energía eléctrica puede ser una batería fina, tal como las baterías fabricadas por Power Paper Ltd. Los componentes electrónicos pueden ser implementados sobre un circuito impreso flexible conocido en la técnica para proporcionar la flexibilidad requerida para comodidad del paciente.

Aunque se han descrito realizaciones particulares con detalle en la presente memoria, esto se ha hecho a modo de ejemplo y con fines de ilustración solamente, y no se pretende que sean limitante.

40 Los siguientes documentos junto con otros documentos se utilizan como referencia en la presente memoria Midttun et. al. "Heat washout: a new method for measuring cutaneous blood flow rate in areas with and without arteriovenous anastomoses", Clin. Physiol. 16(3) 259-74 (1996), y Clarke, W.L., et al, Diabetes Care, Volume 28(10), Oct 2005. Como pueden entender los expertos en la técnica, dichos documentos se dan a conocer aquí con fines ilustrativos y no se pretende que limiten el alcance de la invención.

REIVINDICACIONES

1. Un aparato para medir el líquido intersticial ("LIS") en un tejido, que comprende:
 - un sensor de sustancia dispuesto para estar en comunicación fluida con el líquido intersticial durante la utilización del aparato para medir el nivel de una sustancia, en donde el sensor de la sustancia está configurado para medir de modo continuo un nivel en el líquido intersticial para hacer posible una estimación exacta del nivel de la sustancia;
 - un elemento de tratamiento configurado para estar en contacto con el tejido en el que el sensor de la sustancia está dispuesto y/o con el tejido adyacente al mismo y al menos uno o más sensores adicionales;
 - en donde la aplicación de tratamiento por el elemento de tratamiento al tejido está configurada para mejorar la medida de los niveles de sustancia;
 - un controlador capaz de comunicarse con el sensor de la sustancia, el elemento de tratamiento, y los al menos uno o más sensores adicionales, en donde los al menos uno o más sensores adicionales están configurados para proporcionar datos al controlador; caracterizado porque el controlador está configurado para controlar la actividad del elemento de tratamiento analizando las medidas del sensor de la sustancia y los datos del sensor adicional.
2. El aparato según la reivindicación 1, en donde la sustancia comprende glucosa.
3. El aparato según la reivindicación 1, en donde el elemento de tratamiento proporciona además una fuente de energía capaz de suministrar energía en la forma seleccionada del grupo que consiste en: radiación, vibraciones mecánicas, presurización, succión, masaje, estimulación acústica, campo magnético, estimulación eléctrica y energía de RF (radiofrecuencia) y cualquier combinación de las anteriores.
4. El aparato según la reivindicación 1, que comprende además una cubierta y una capa adhesiva sobre la cubierta para adherirse a la piel, en donde el elemento de tratamiento se proporciona dentro de al menos una porción de la cubierta y en donde el elemento de tratamiento comprende un elemento de calentamiento y el elemento de calentamiento comprende un disco fino.
5. El aparato según la reivindicación 2, que comprende además una bomba de insulina para infusión de insulina en respuesta a la medida del nivel de glucosa.
6. El aparato según la reivindicación 5, en donde la bomba está configurada para infundir la insulina en la proximidad del sensor.
7. El aparato según la reivindicación 1, que comprende además un catéter insertado en el tejido para recibir el líquido intersticial, en donde el sensor está dispuesto dentro del catéter.
8. El aparato según la reivindicación 1, que comprende además una bomba de fluidos para bombear el líquido intersticial al sensor.
9. El aparato según la reivindicación 1, que comprende además una pantalla en comunicación con el controlador para visualizar al menos uno entre el nivel de tratamiento y el nivel de la sustancia.
10. El aparato según la reivindicación 9, en donde el tratamiento comprende la aplicación de calor y el nivel de tratamiento es la temperatura.
11. El aparato según la reivindicación 10, en donde el calor se produce por un elemento de calentamiento insertado en el tejido.
12. El aparato según la reivindicación 1, en donde al menos un elemento es desechable y al menos un elemento es reutilizable.
13. El aparato según cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en donde el elemento de tratamiento se configura para realizar al menos una o más acciones seleccionadas de un grupo que consiste en: reducir el retraso del plasma al líquido intersticial, reducir la variabilidad del retraso, reducir el tiempo hasta el estado de equilibrio en el tejido en que se coloca el sensor, estabilizar el proceso de calibración, estabilizar el período de calibración, reducir el período de calibración, minimizar el error de los sensores de líquido intersticial, estabilizar los coeficientes de transporte entre los diferentes compartimentos y estabilizar los parámetros relativos a los niveles de sustancia en el líquido intersticial y cualquier combinación de las mismas.
14. El aparato según cualquiera de las reivindicaciones 1-13, en donde el elemento de tratamiento se configura para aplicar un tratamiento que tiene un efecto seleccionado de un grupo que consiste en: reducir el retraso del plasma al líquido intersticial, reducir la variabilidad del retraso, reducir el tiempo hasta el estado de equilibrio en el tejido en que se coloca el sensor, estabilizar el proceso de calibración, estabilizar el período de calibración, reducir el período de calibración, minimizar el error de los sensores de líquido intersticial, estabilizar los coeficientes de transporte entre los diferentes compartimentos y estabilizar los parámetros relativos a los niveles de sustancia en el líquido

- 5 intersticial, aumentar la vasodilatación, mejorar la difusión a través de la barrera sanguínea, mejorar la permeabilidad capilar, mejorar la difusión capilar, mejorar el metabolismo celular, mejorar el metabolismo del tejido, mejorar la estabilidad local, cambiar la microestructura local de la membrana, mejorar la permeabilidad local, mejorar la difusión facilitadora, mejorar el metabolismo de la proteína portadora, mejorar la difusión mediada por una proteína portadora, cambiar el gradiente de presión local, cambiar el gradiente iónico local, regular por incremento o regular por reducción la expresión génica local, regular por incremento o regular por reducción la transcripción local, regular por incremento o regular por reducción la traducción local, cambiar la actividad enzimática local, cambiar la actividad linfática local; y mejorar la respuesta corporal a cuerpo extraño.

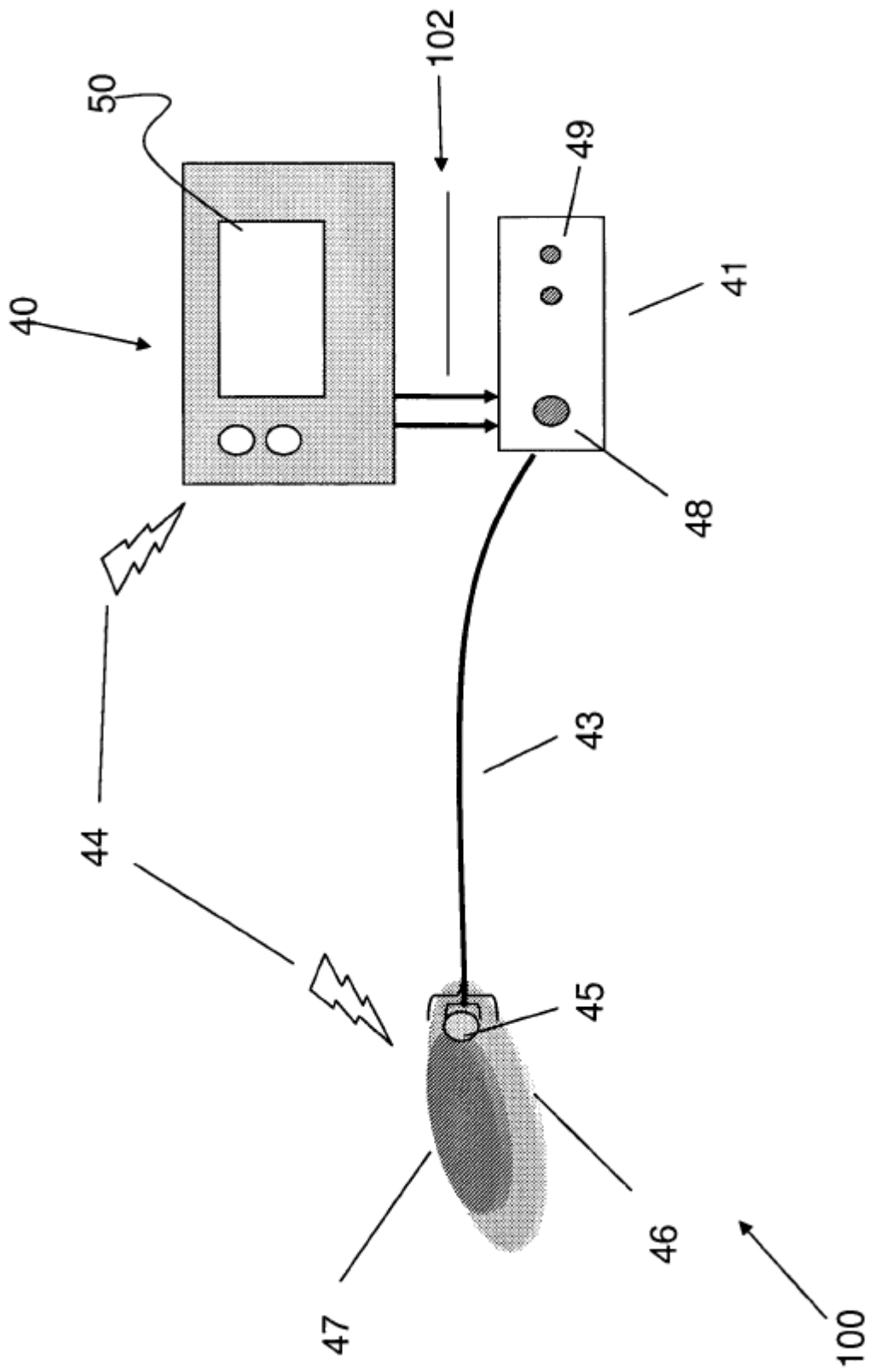


Figura 1

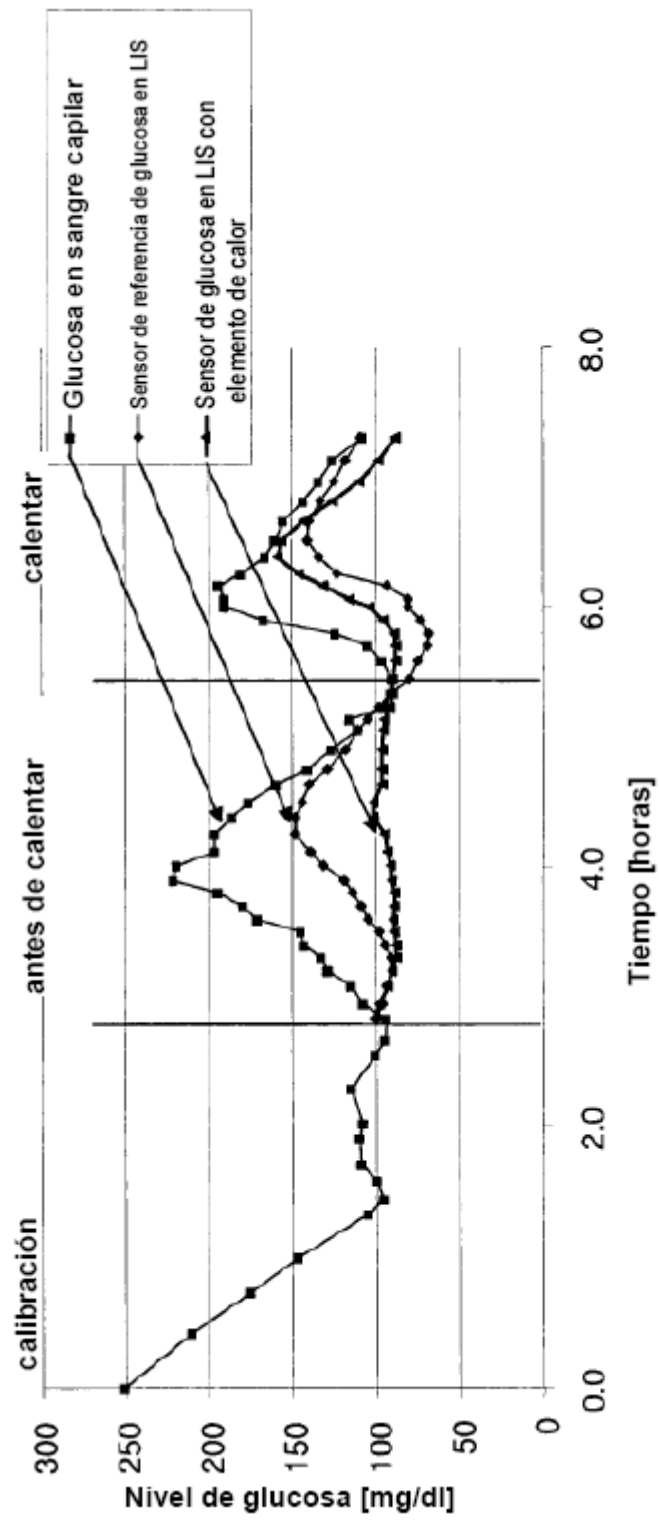
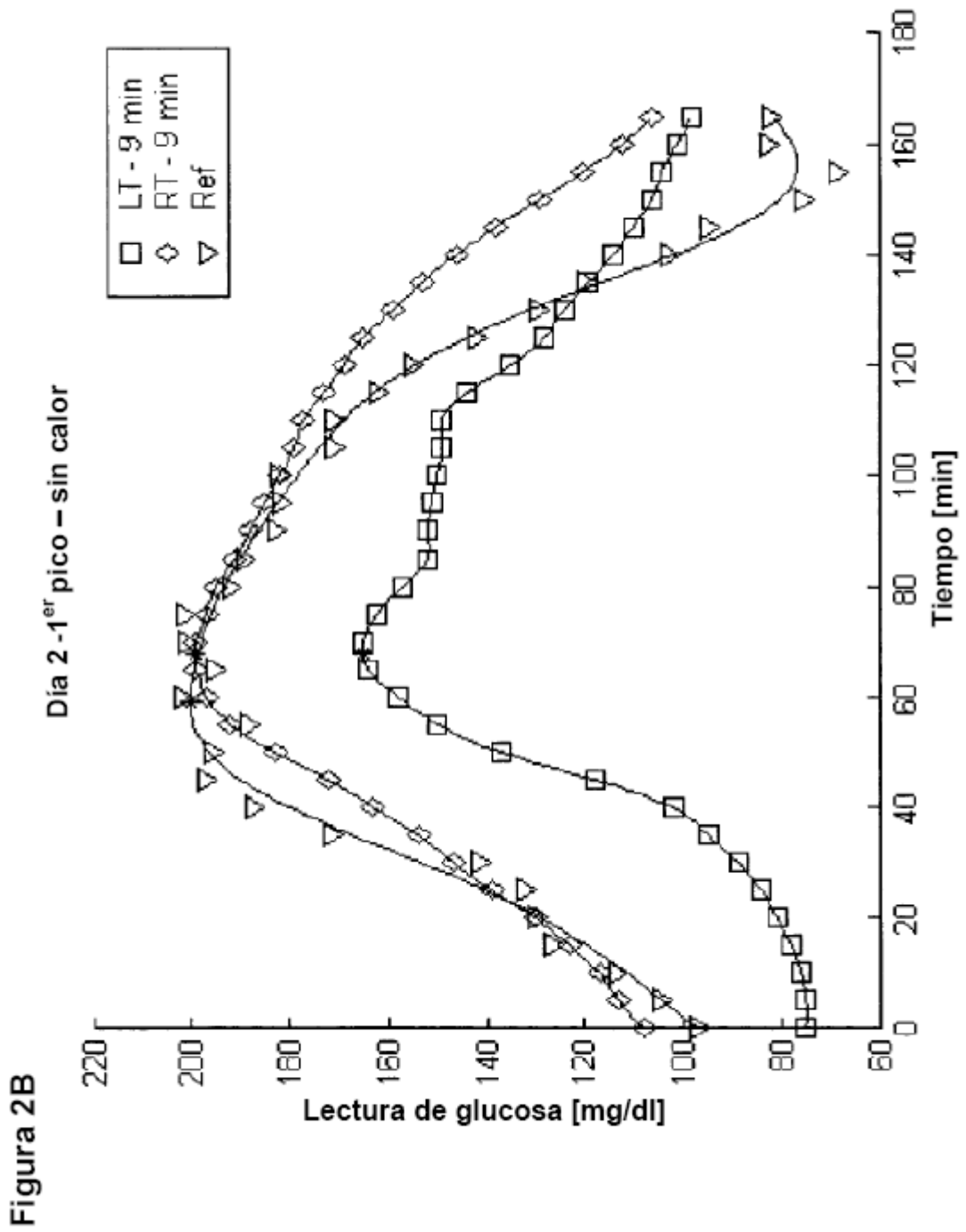
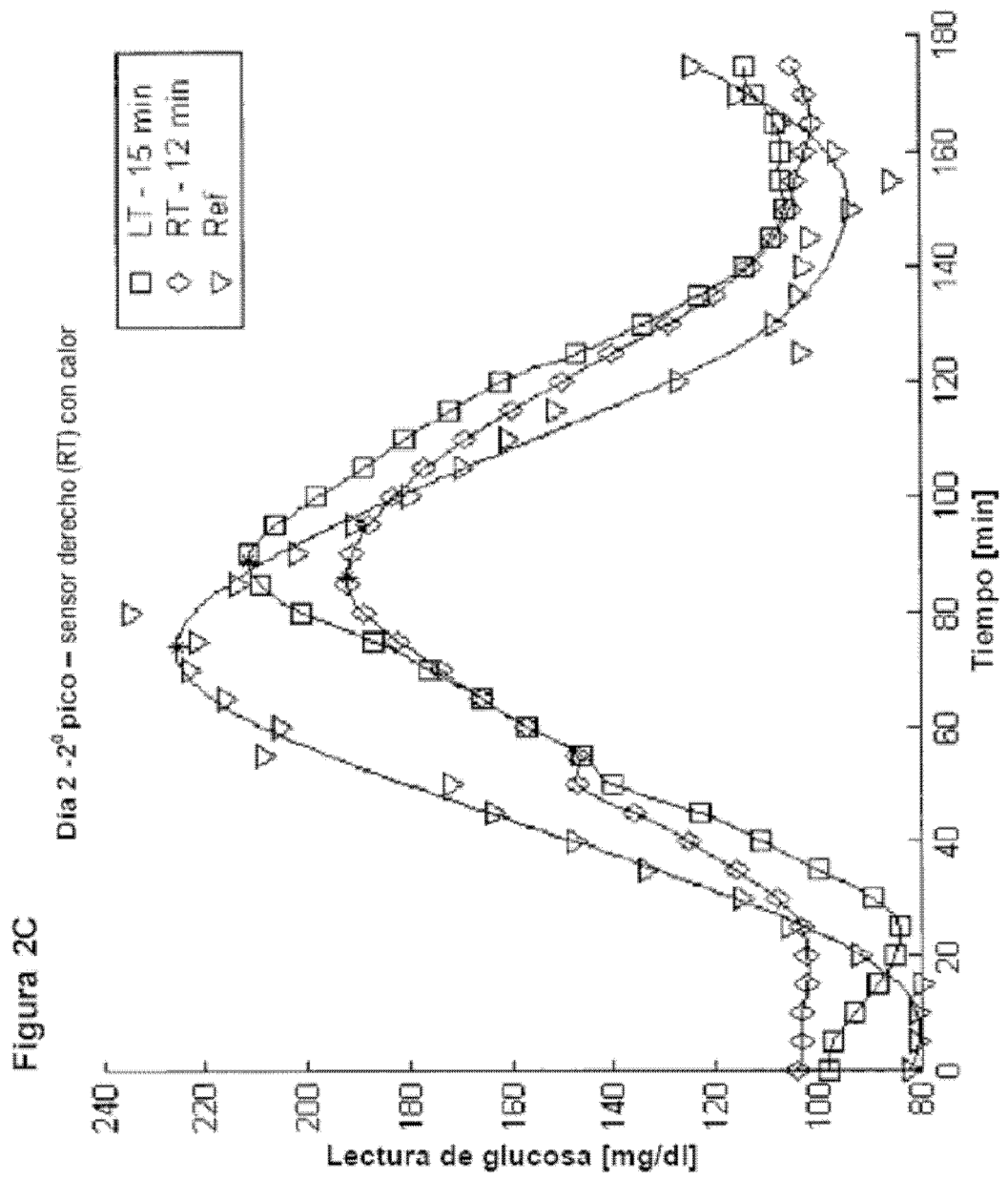
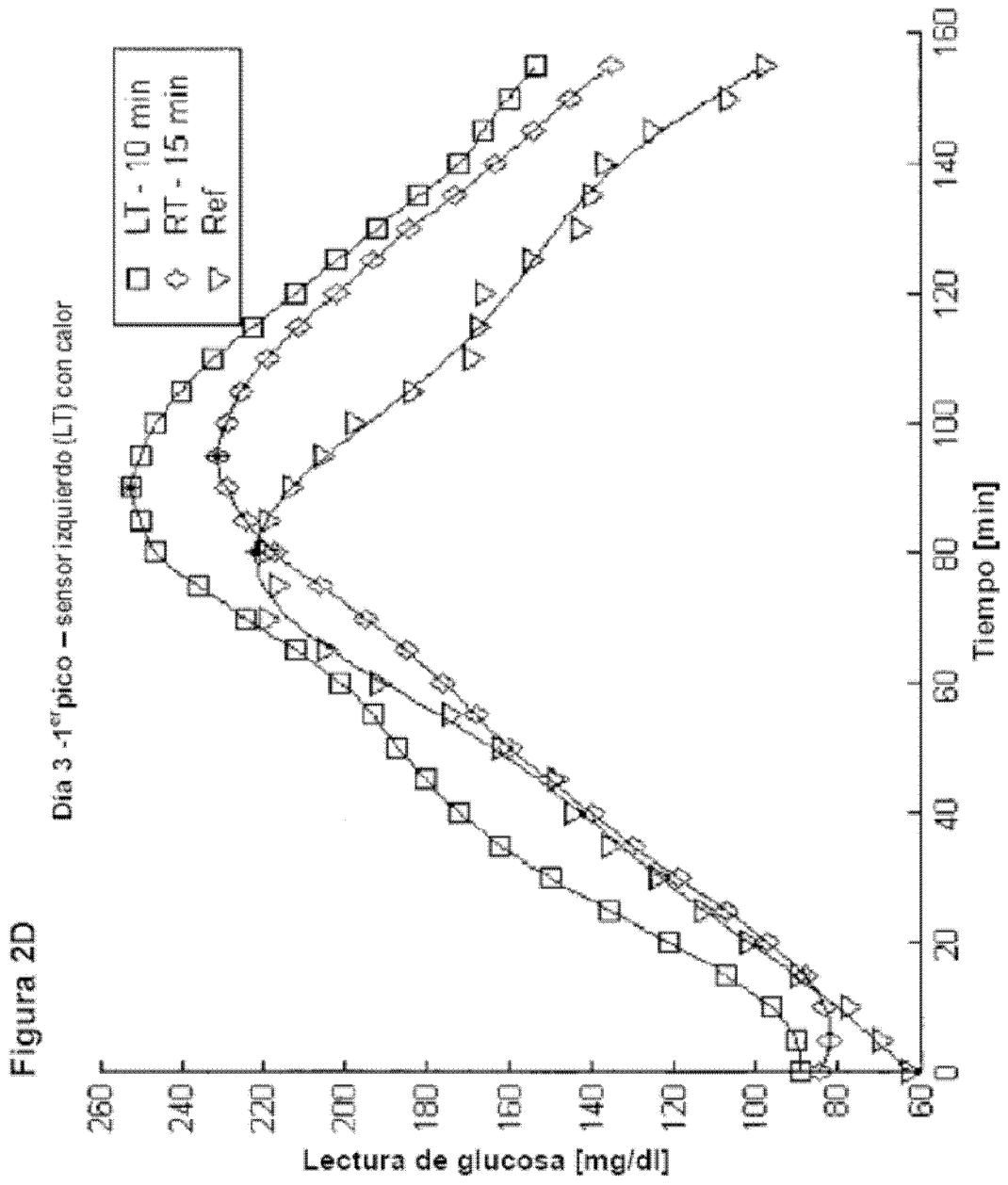
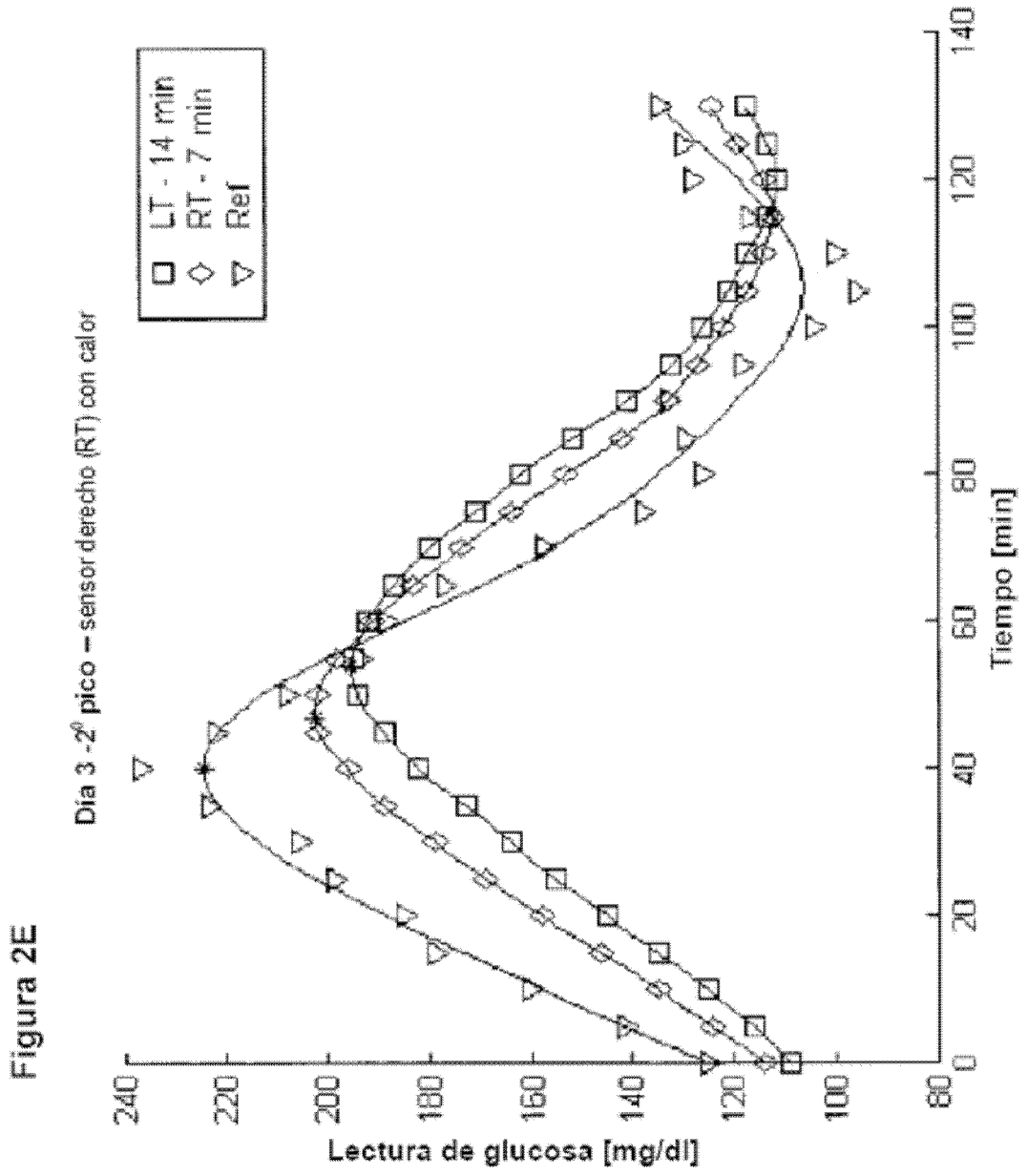


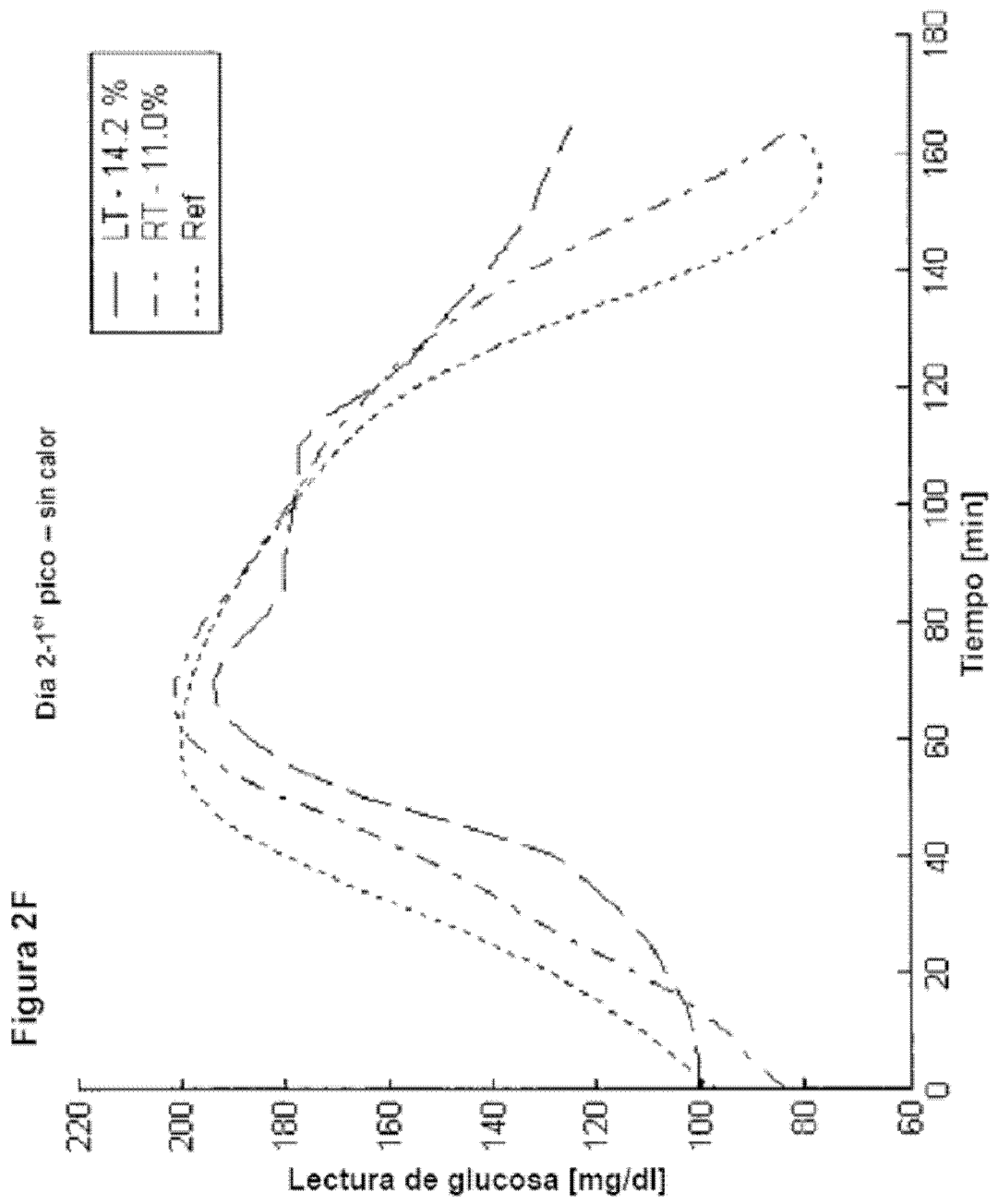
Figura 2A

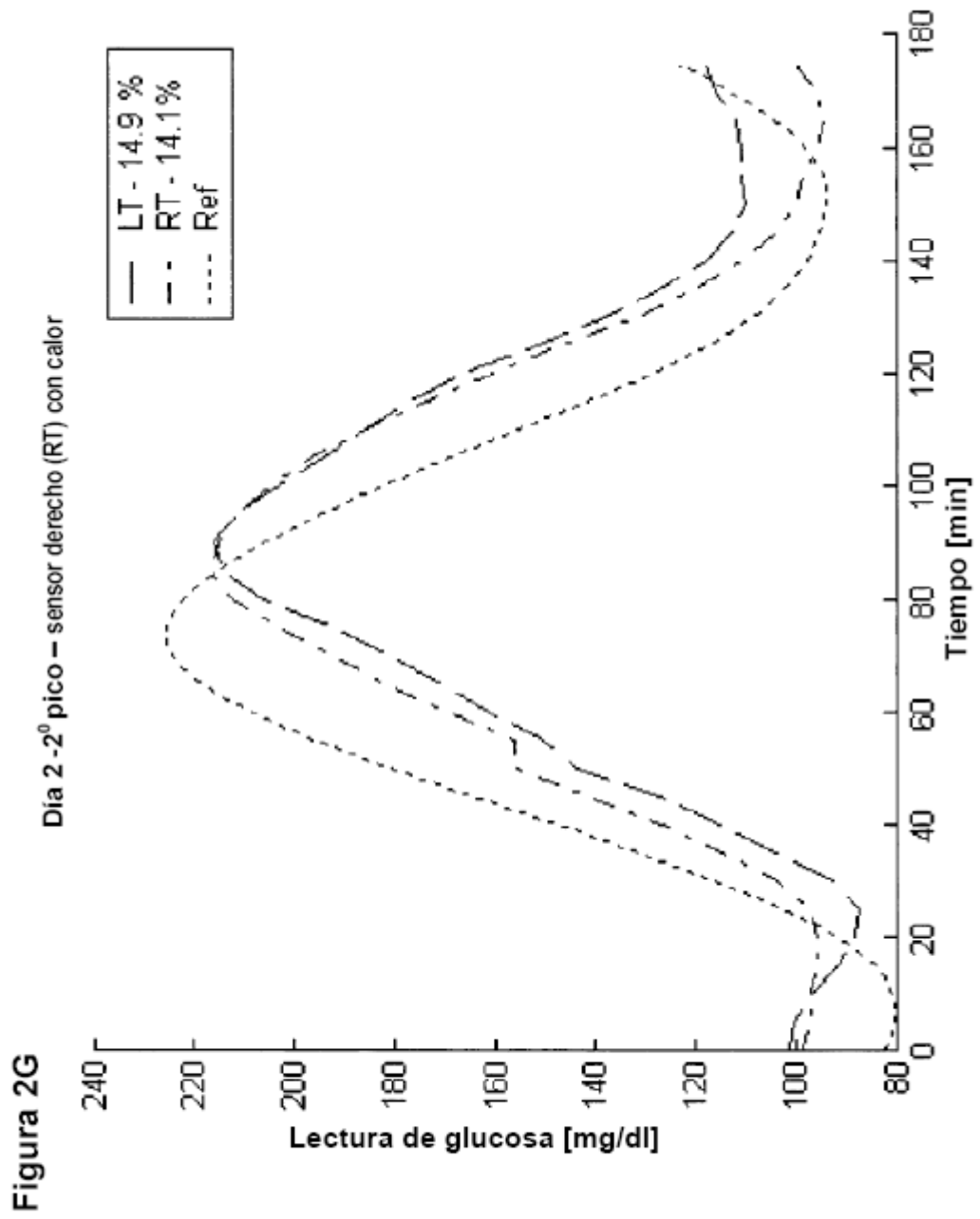


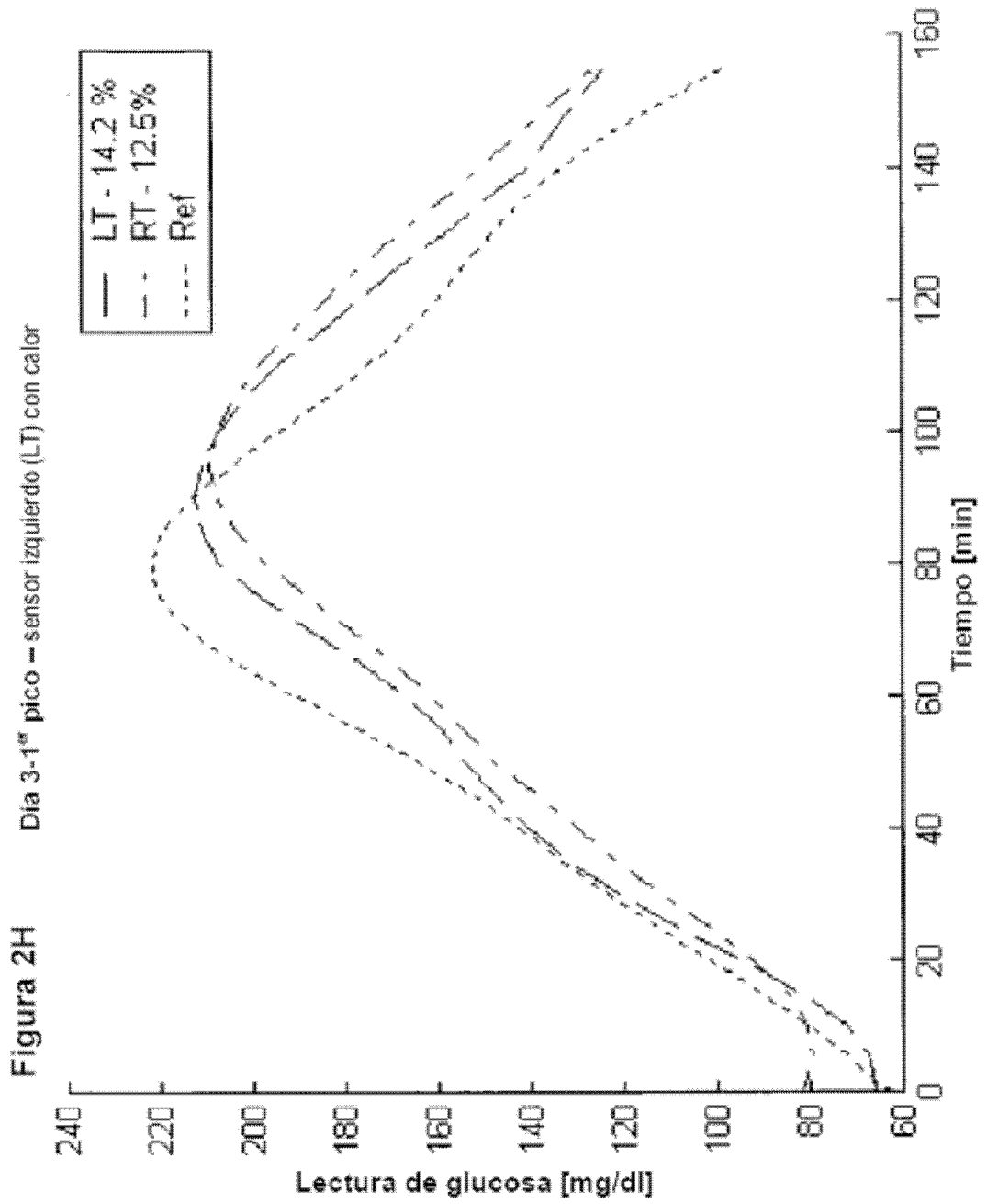












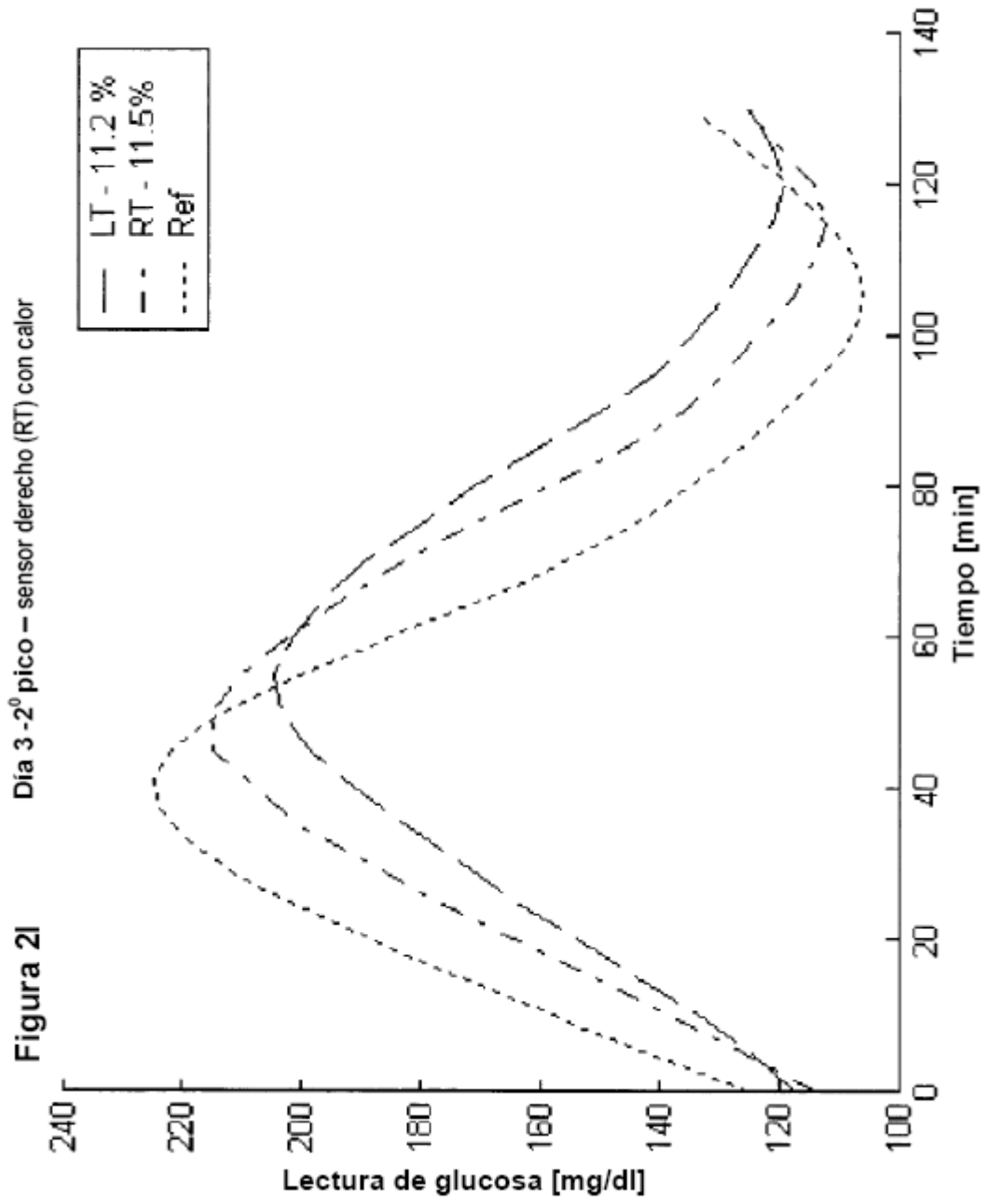


Figura 3A

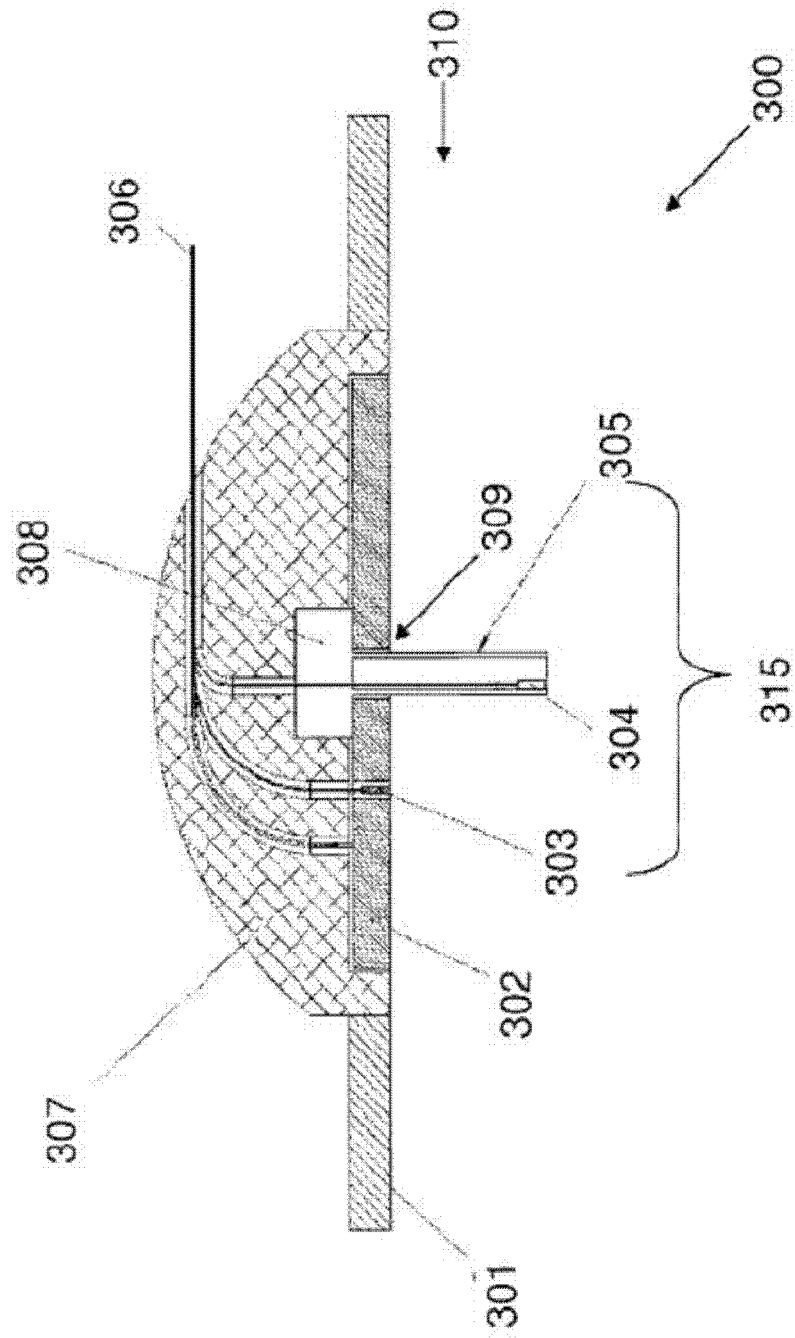
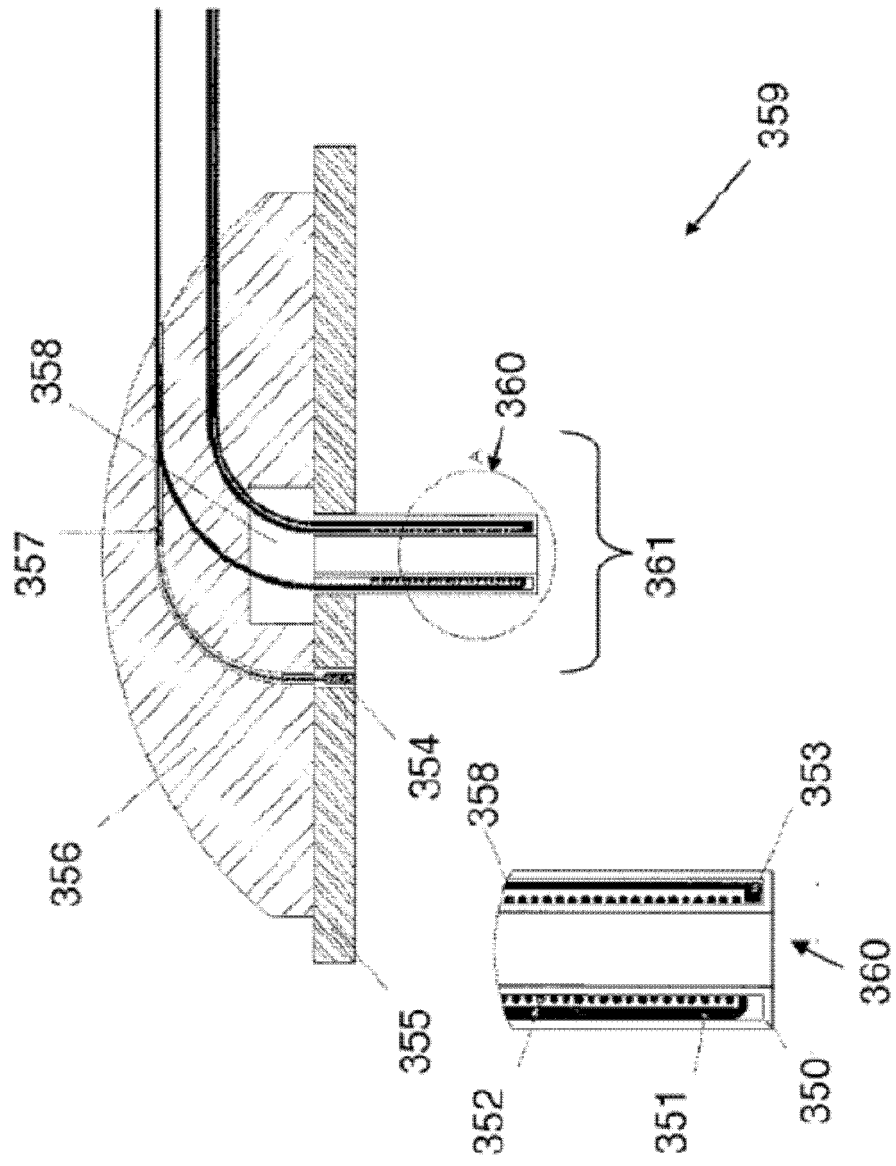


Figura 3B



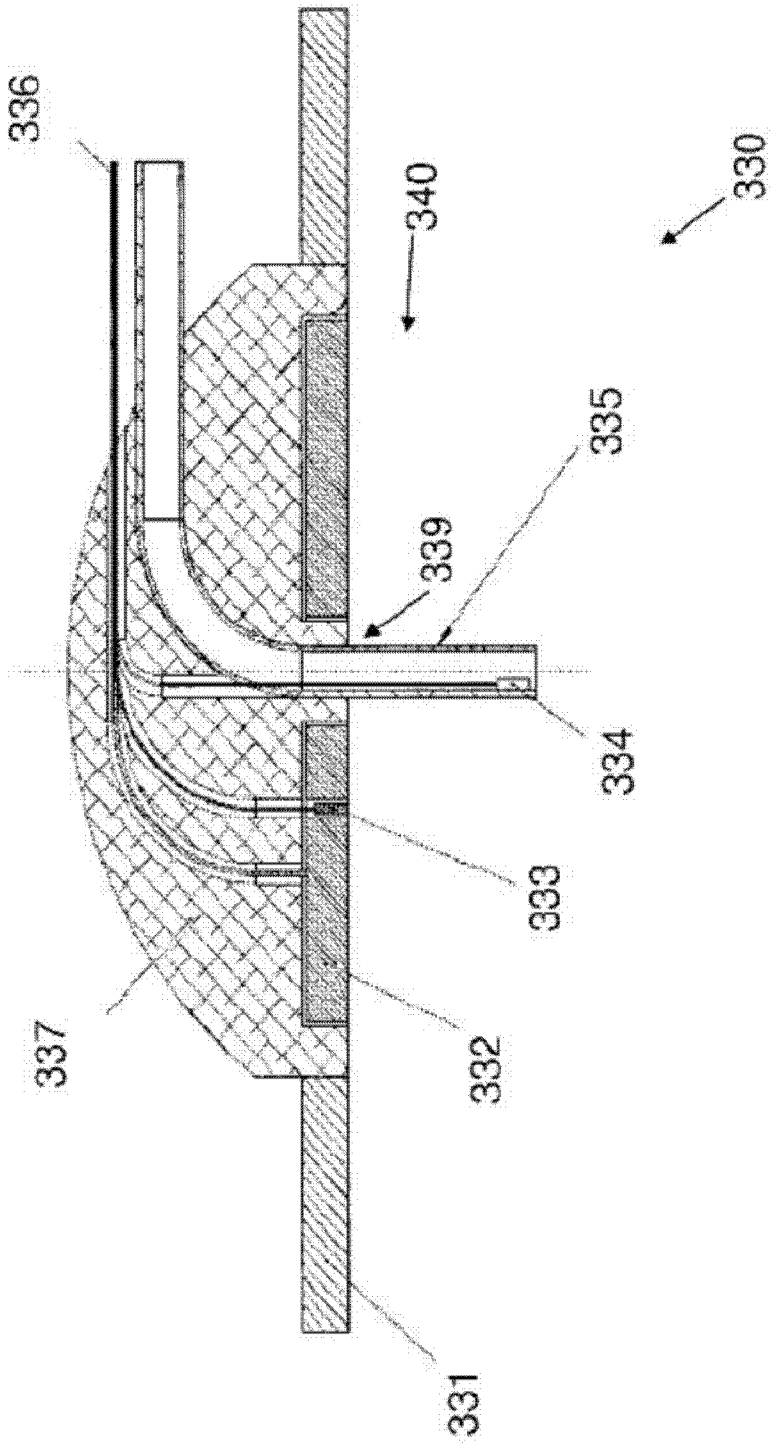


Figura 3C

Figura 4

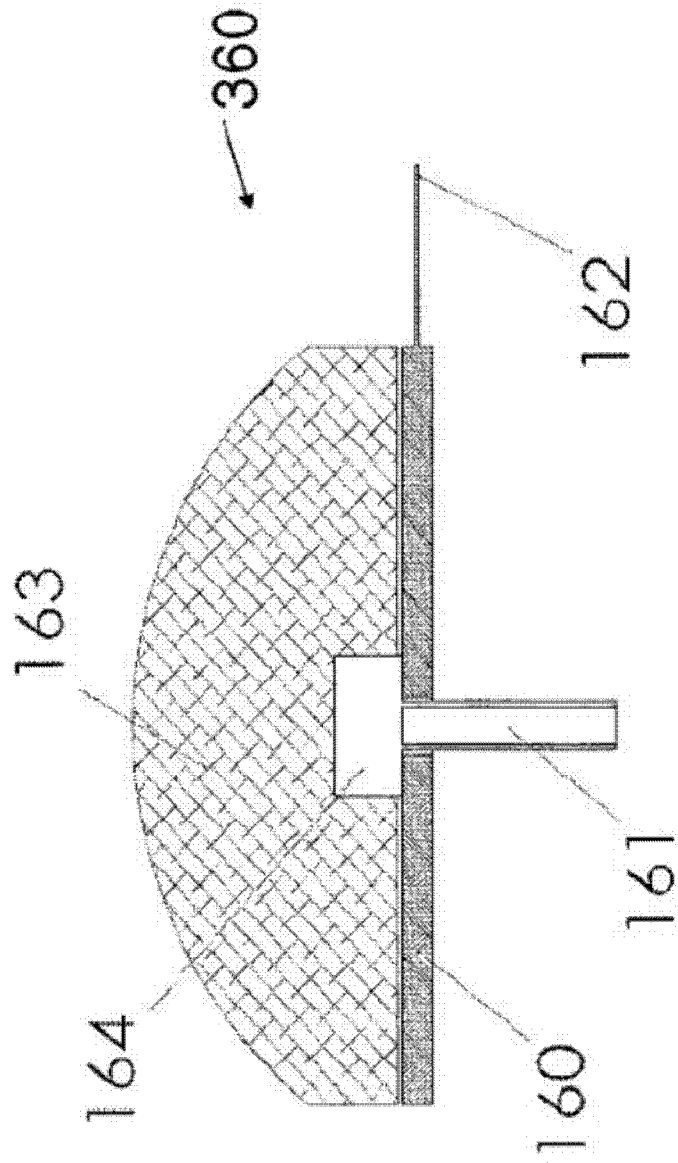
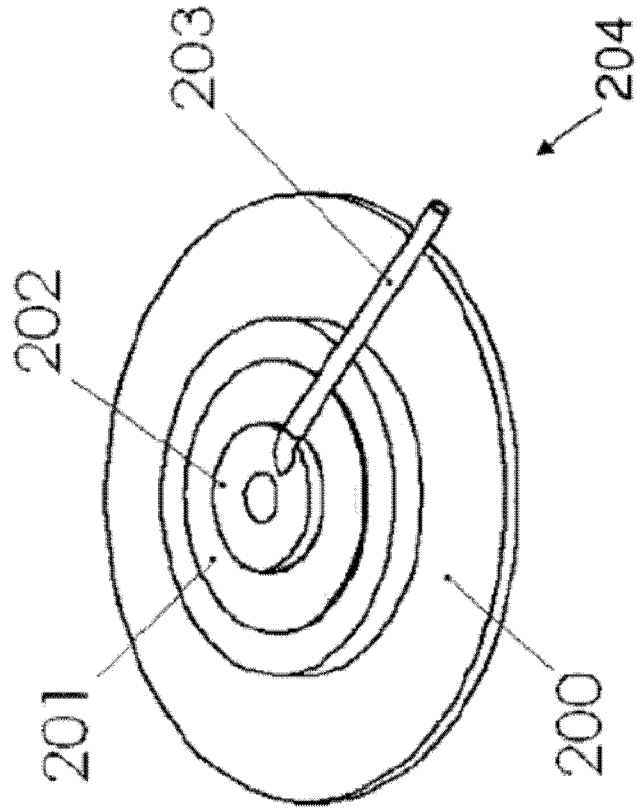


Figura 5



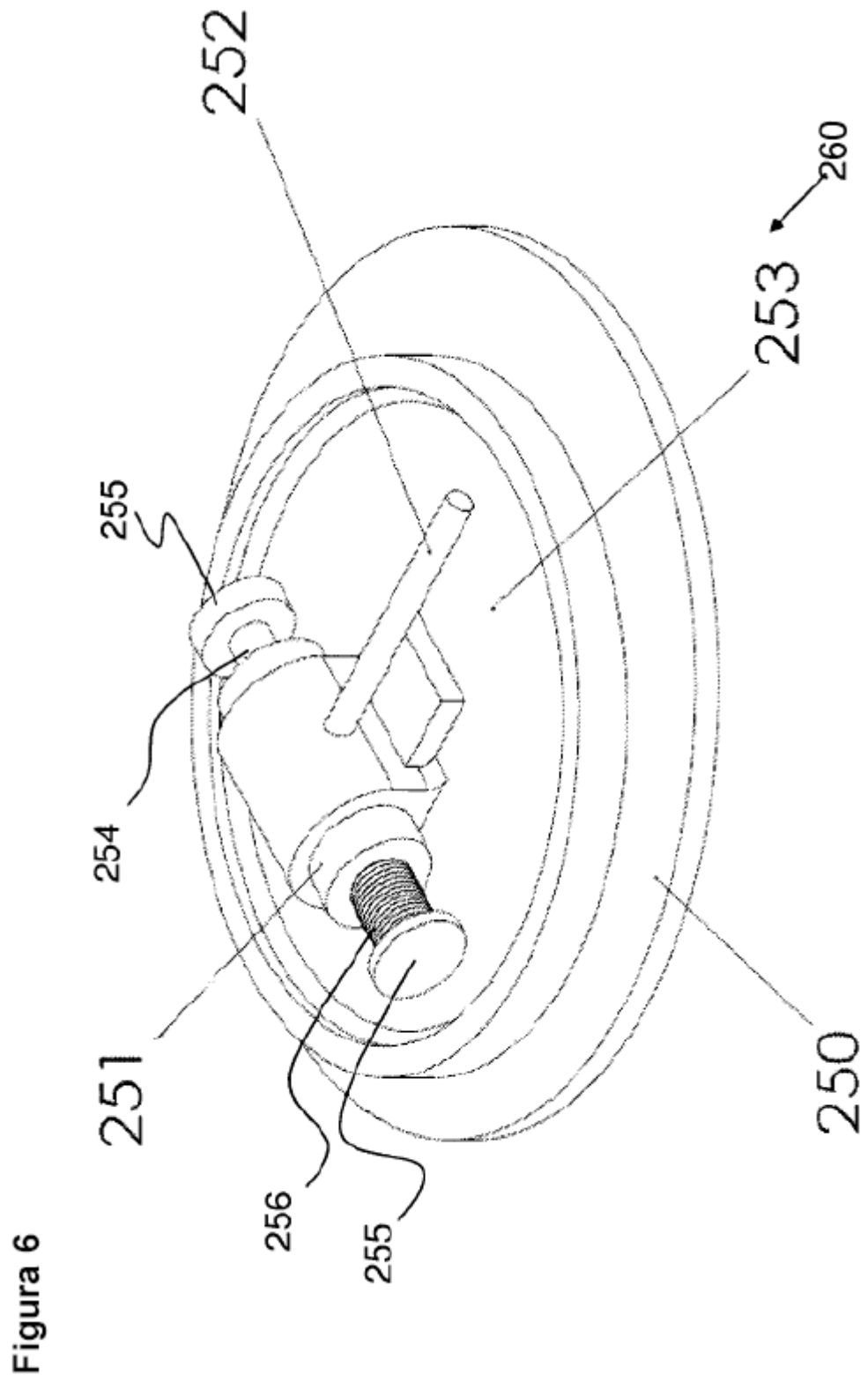


Figura 7

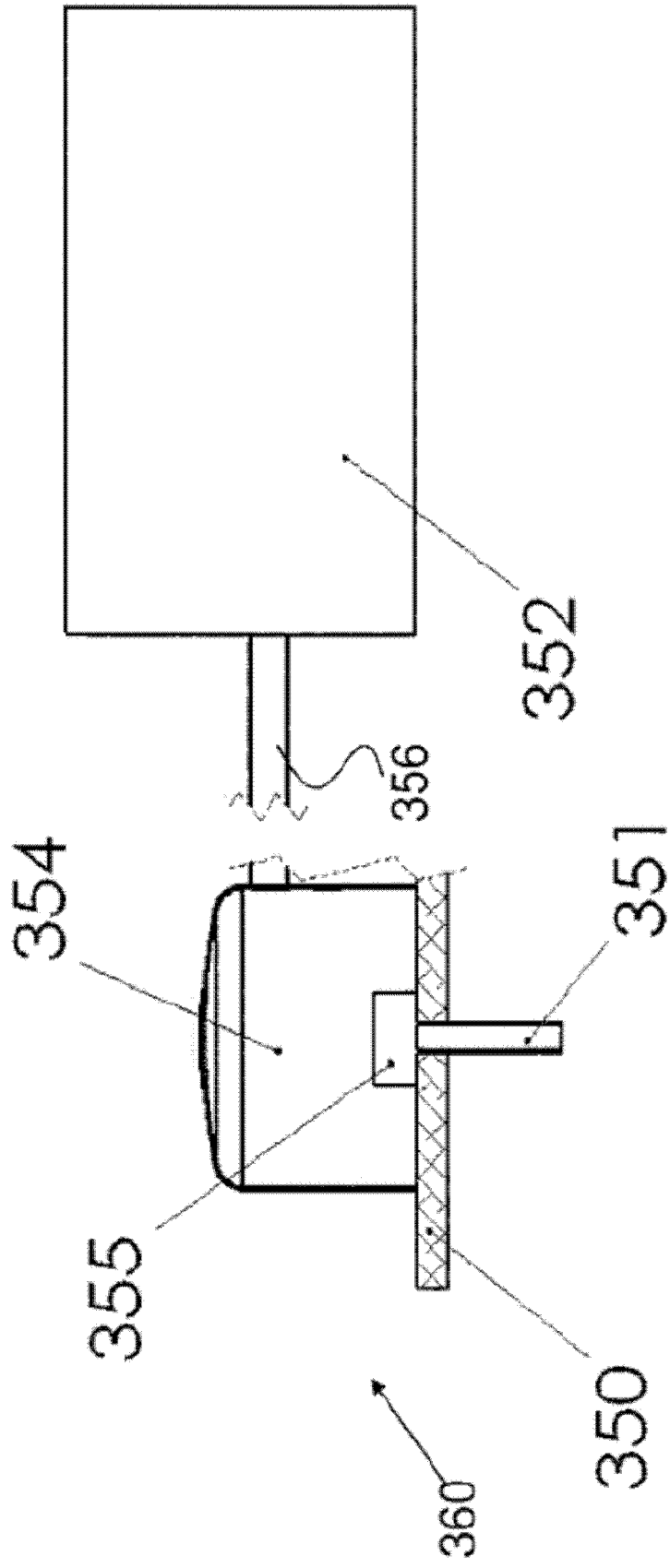


Figura 8

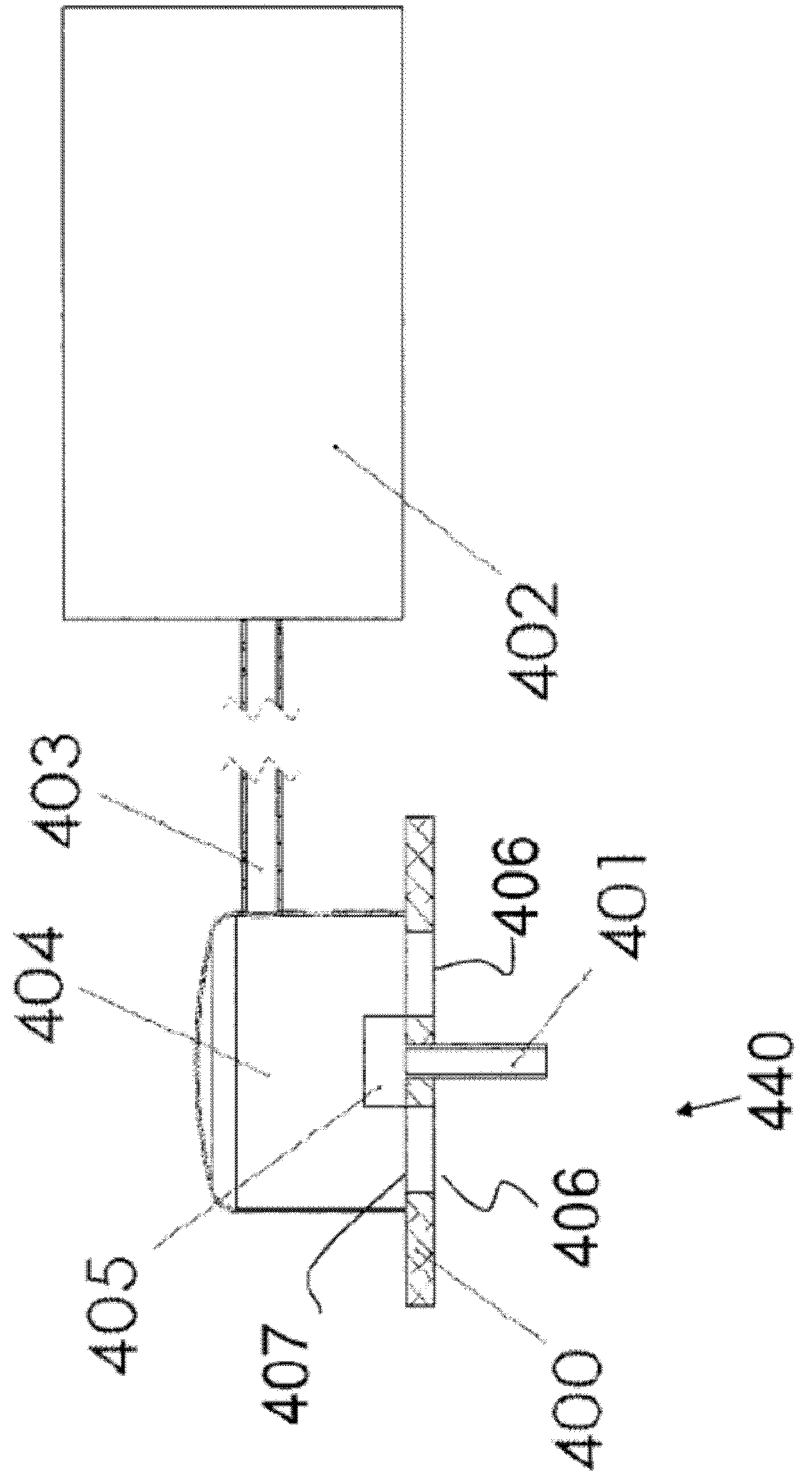


Figura 9A

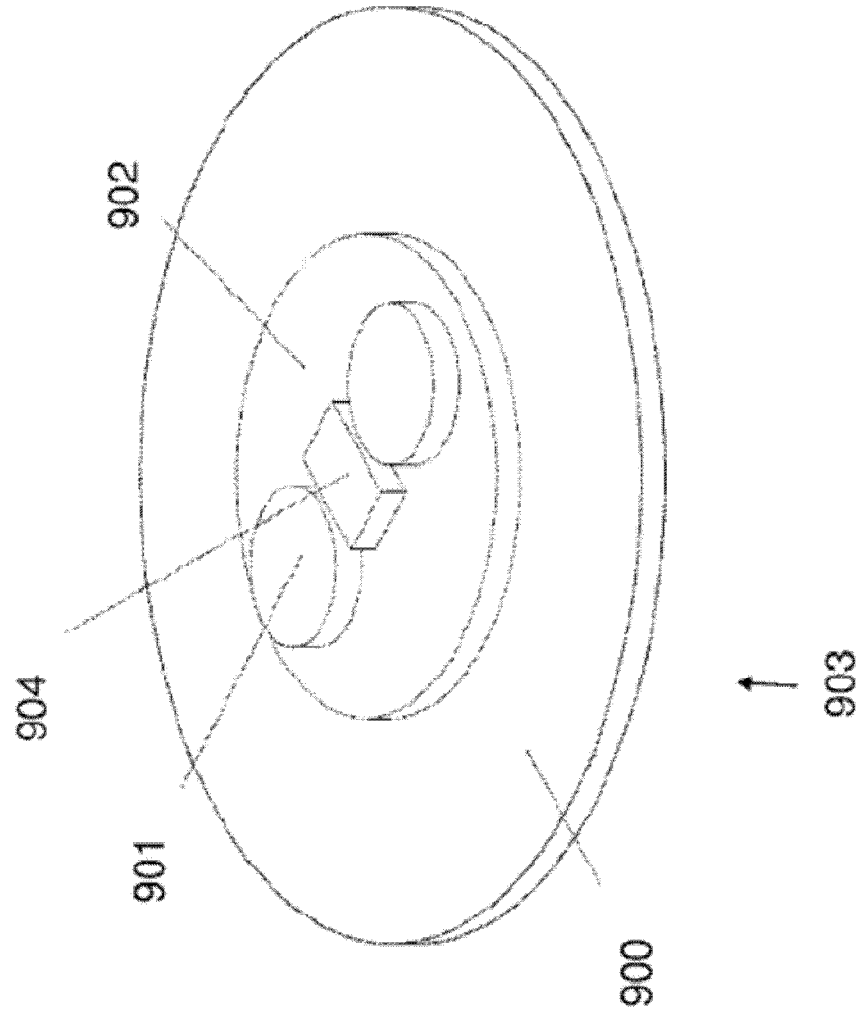
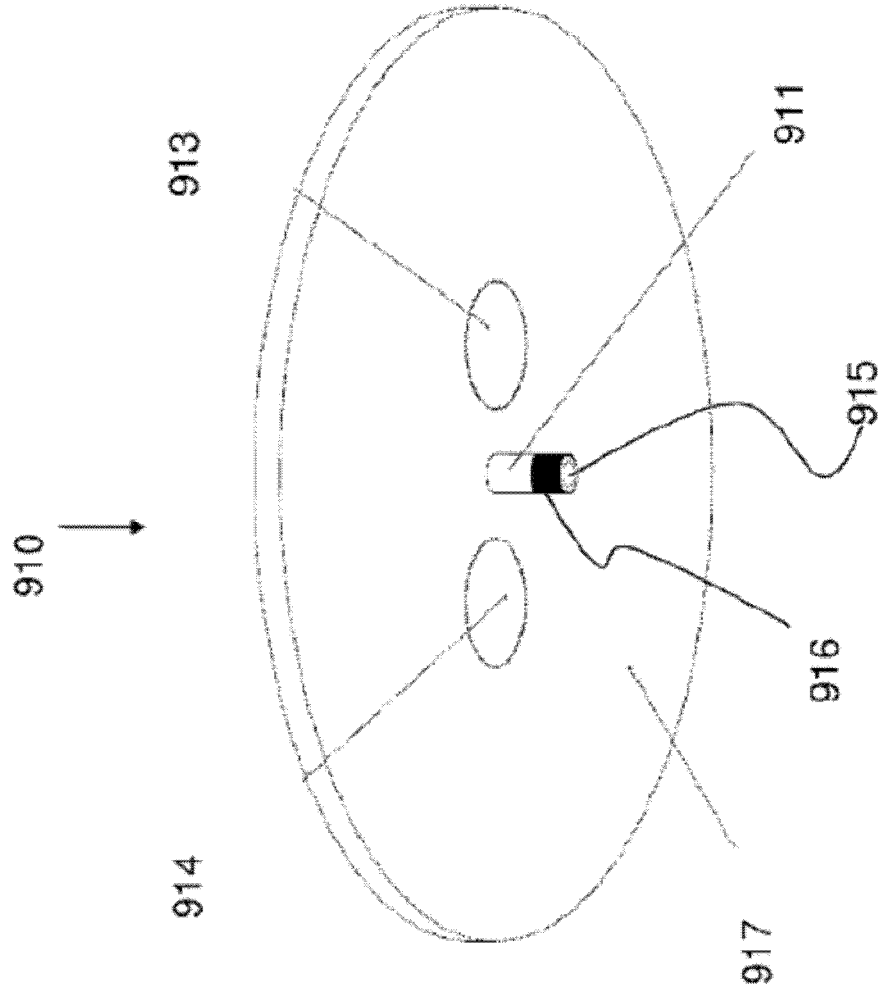


Figura 9B



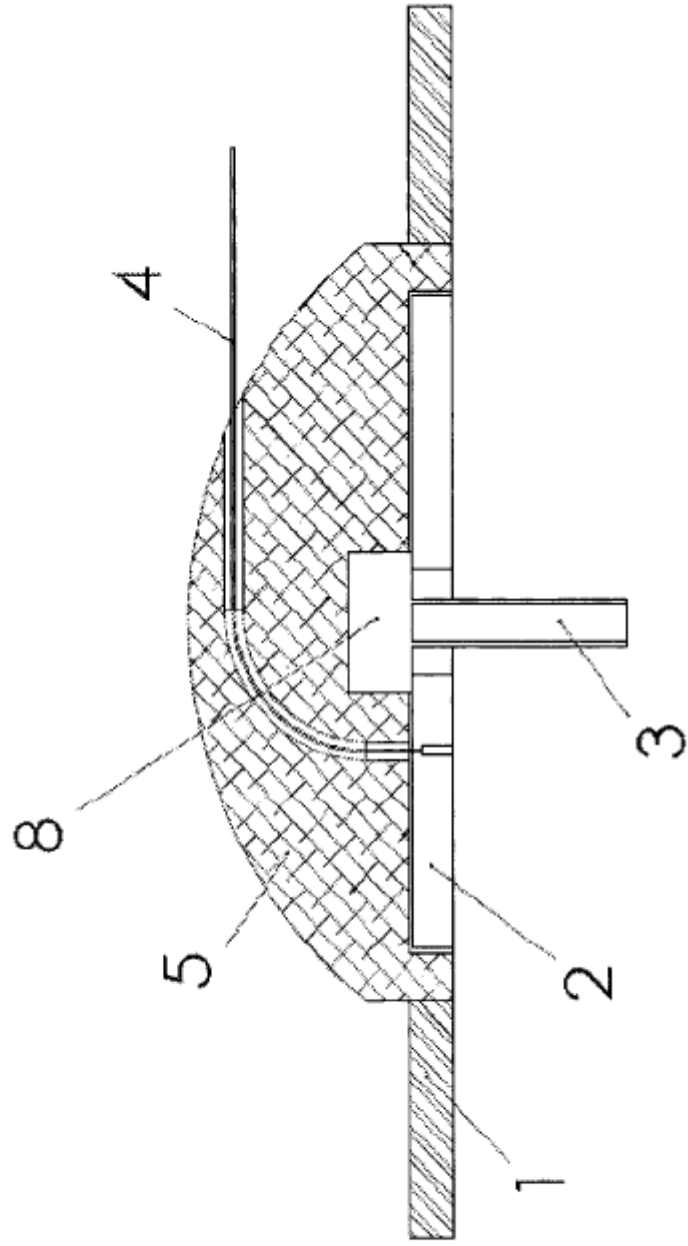


Figura 10

Figura 11

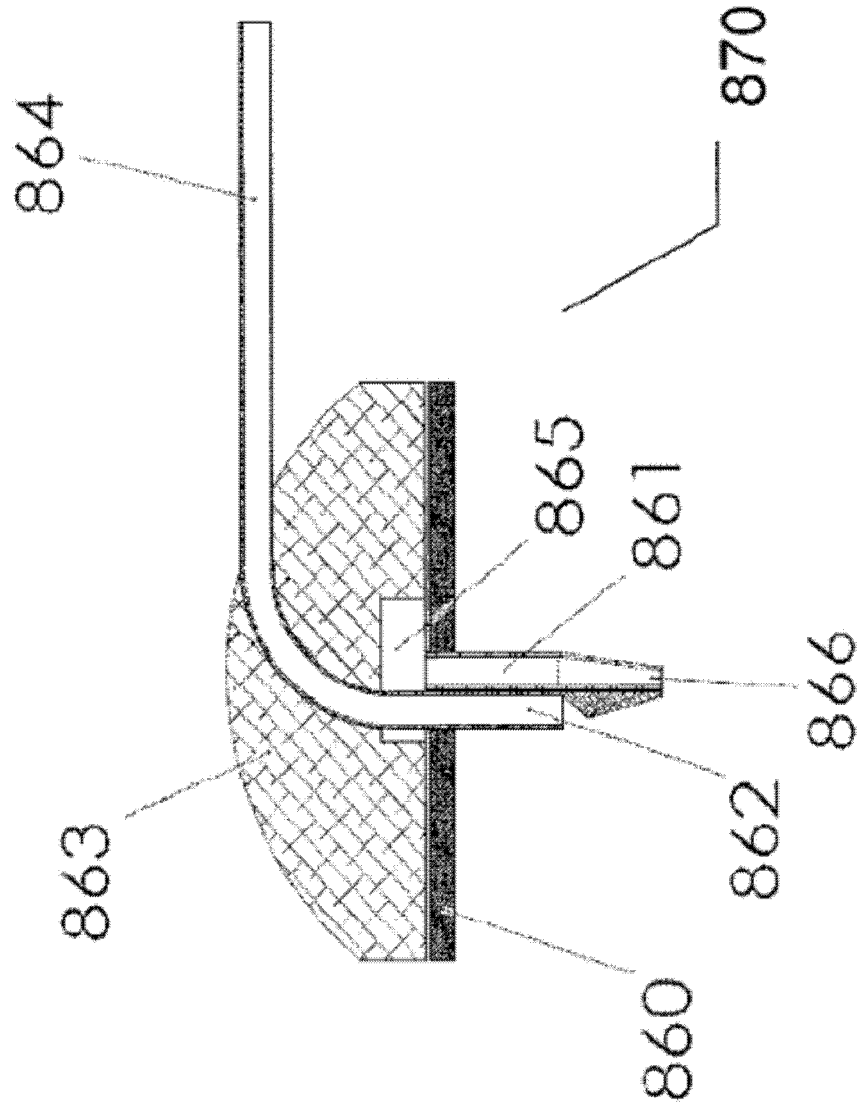
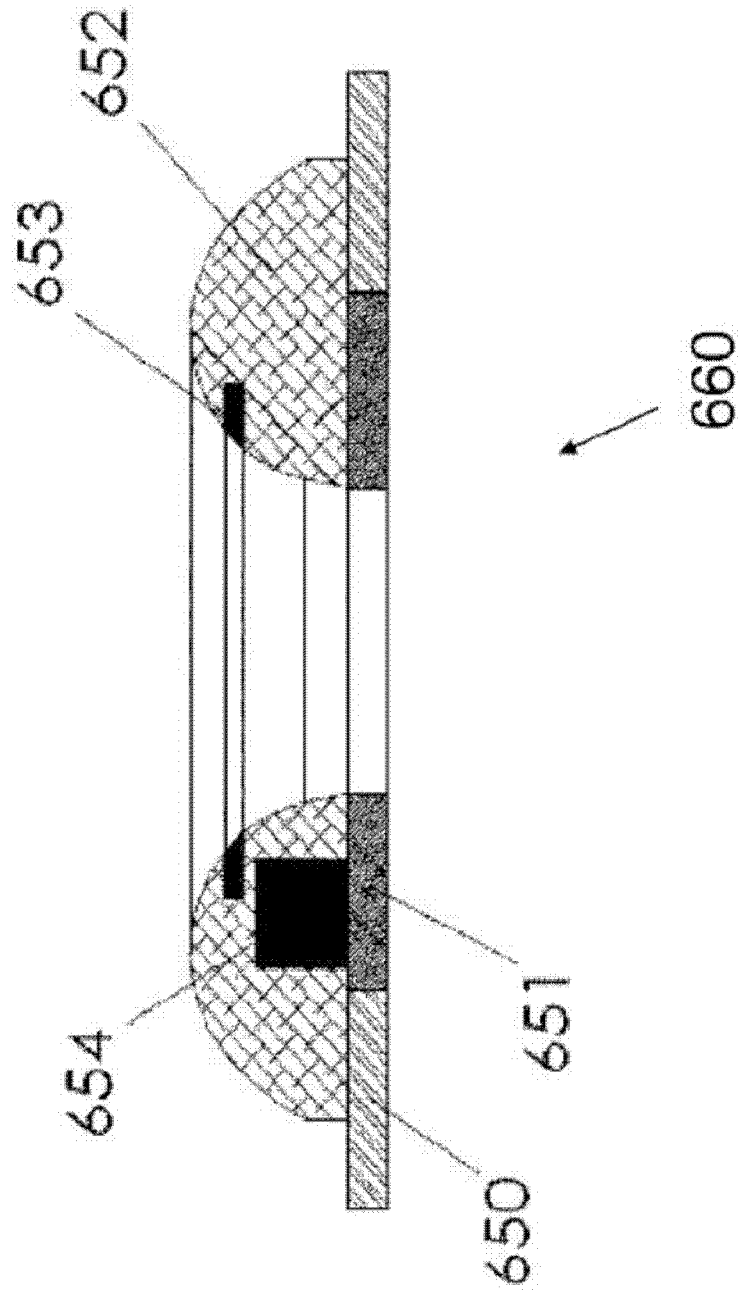


Figura 12



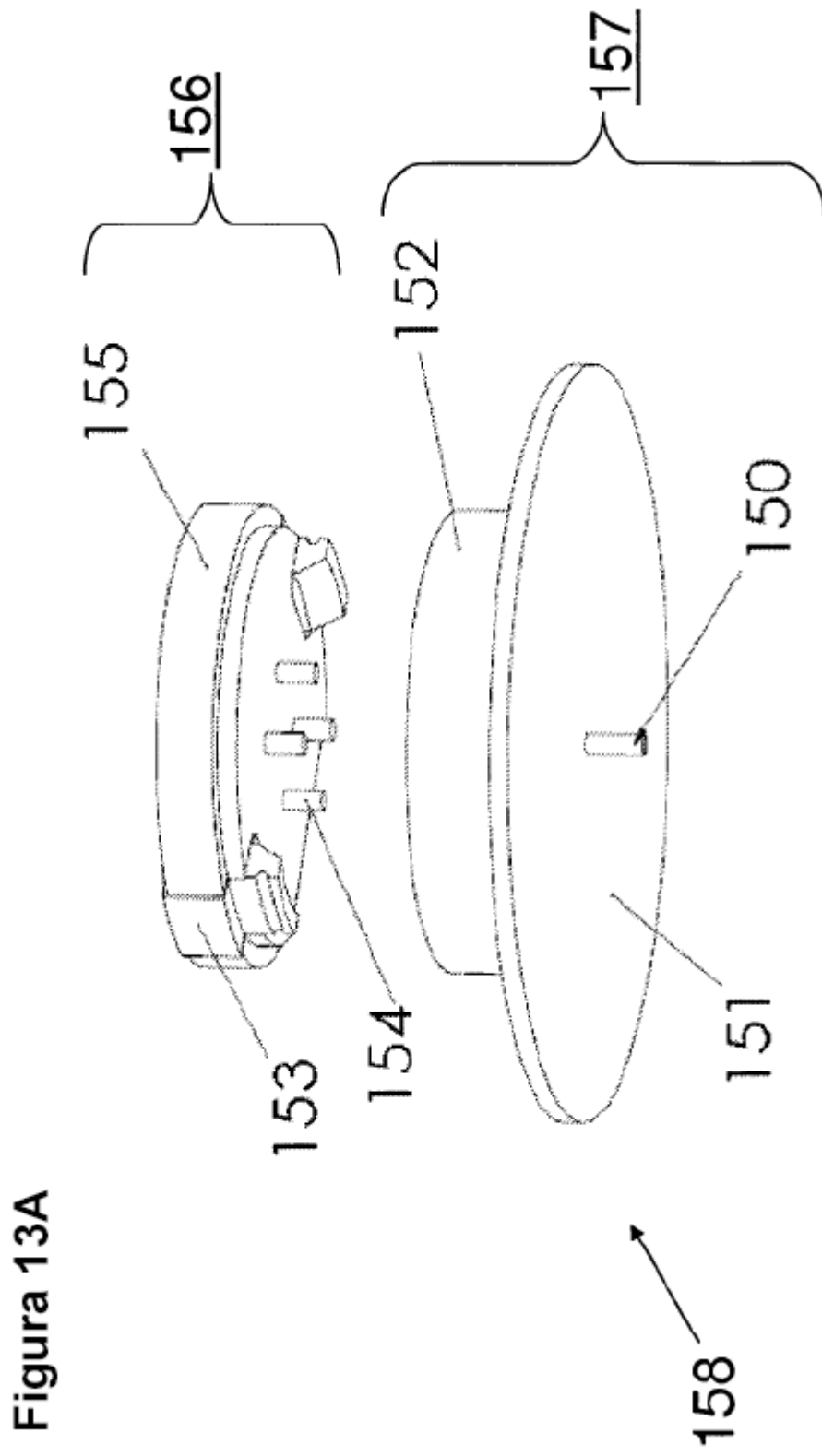


Figura 13A

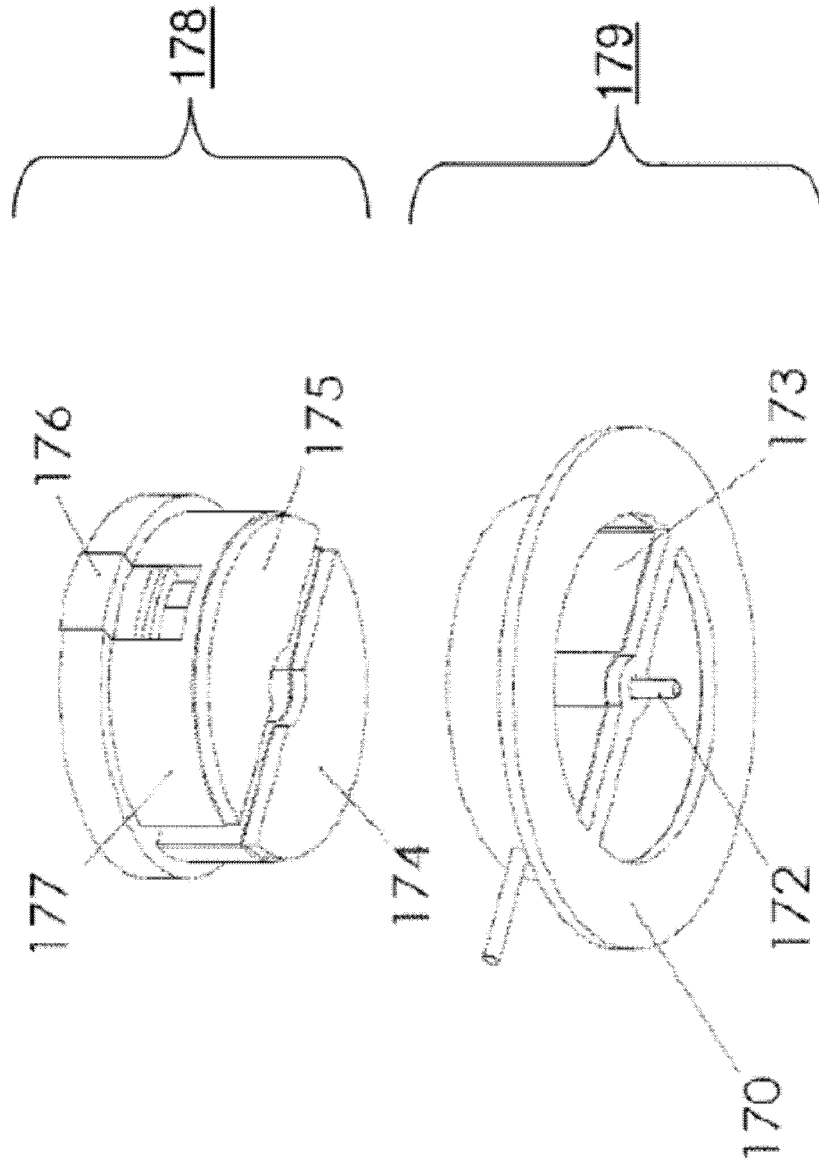
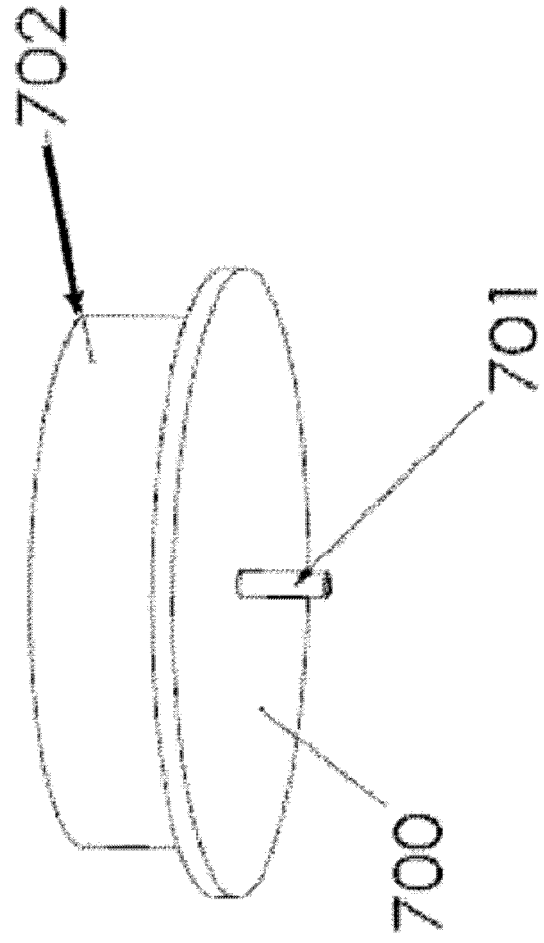


Figura 13B

Figura 13C



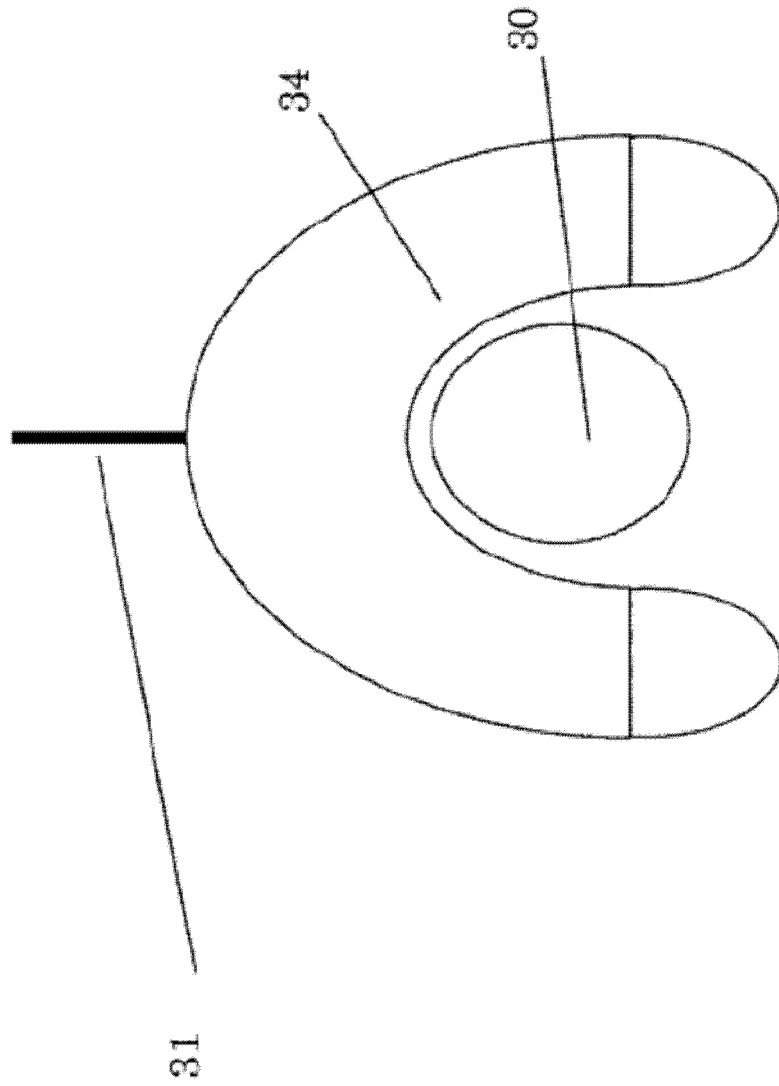


Figura 14A

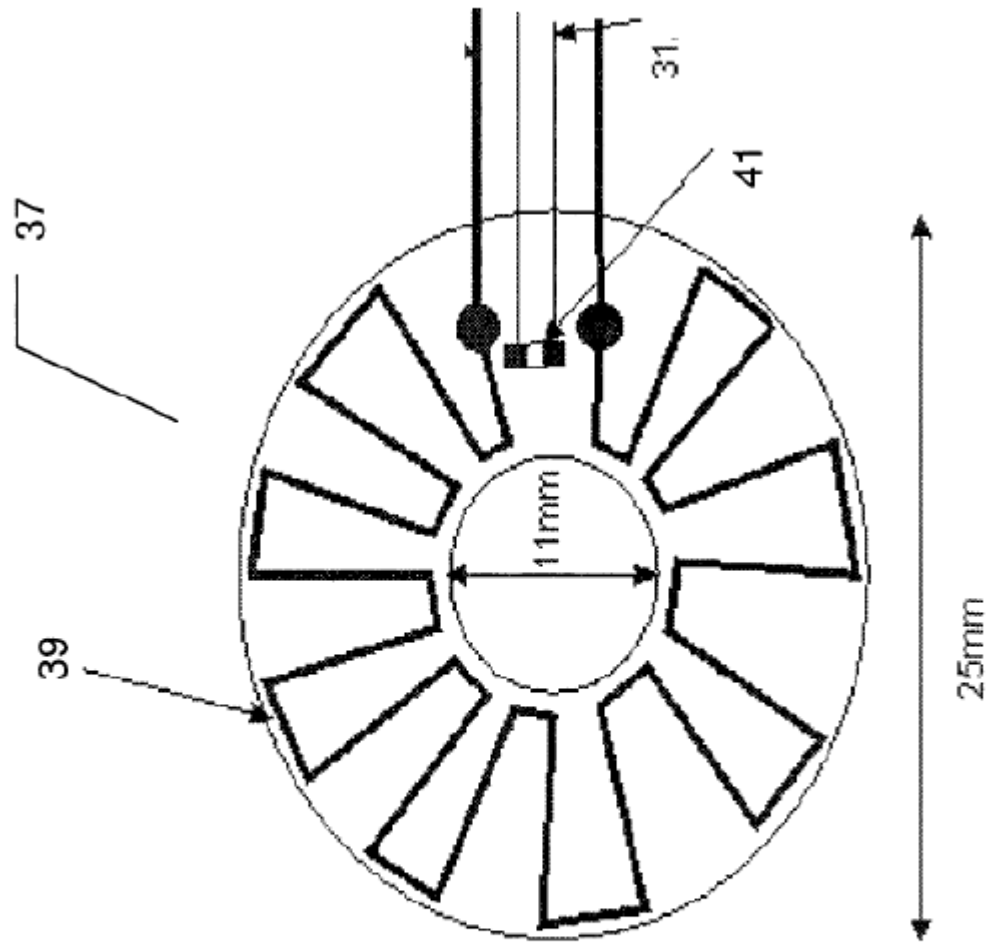


Figura 14B

Figura 15A

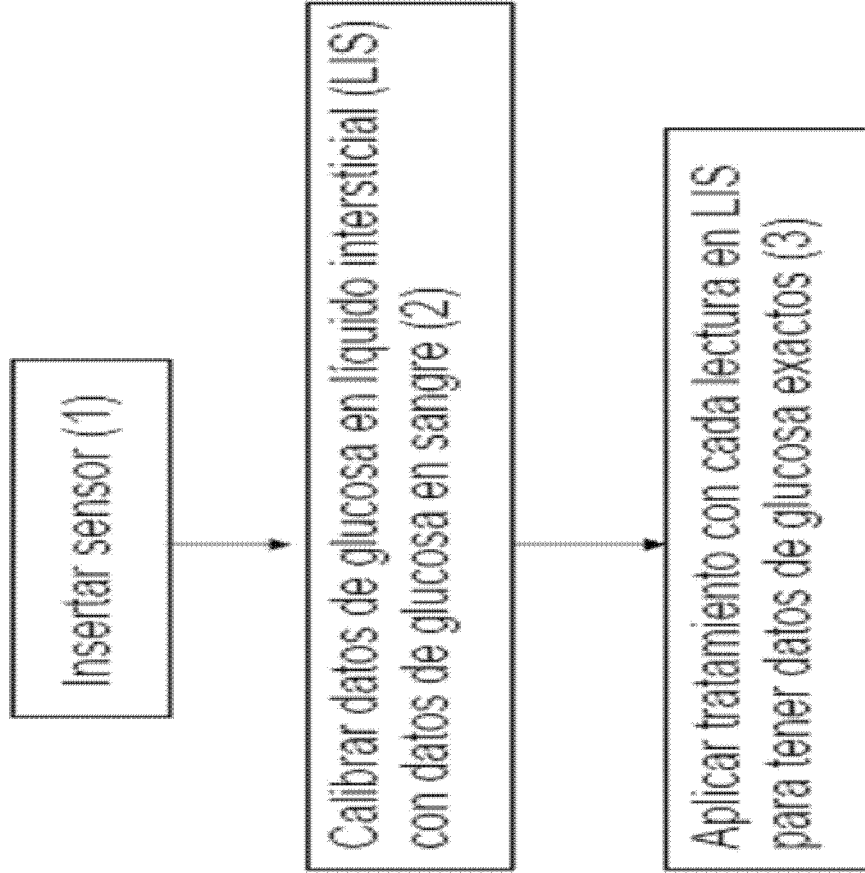


Figura 15B

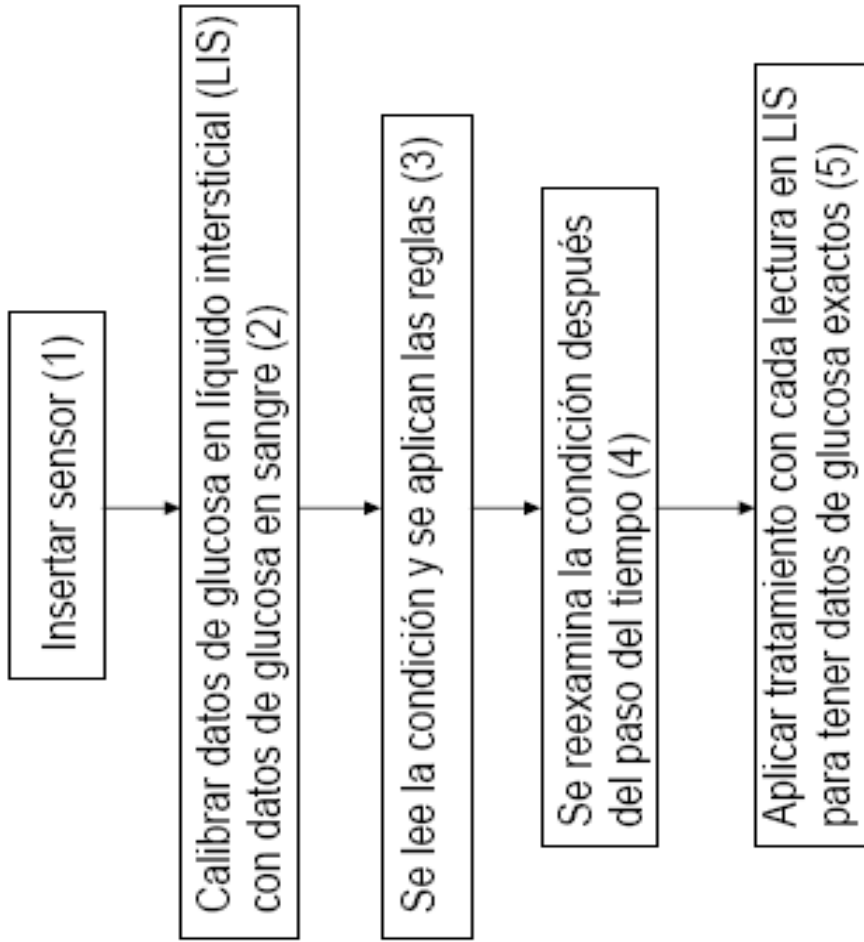


Figura 16

