

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 546 087**

51 Int. Cl.:

**A61L 2/08** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.04.2009 E 09729717 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.07.2015 EP 2262543**

54 Título: **Procedimiento y sistema para esterilizar un detector de analitos**

30 Prioridad:

**10.04.2008 US 44017 P**

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

**18.09.2015**

73 Titular/es:

**ABBOTT DIABETES CARE INC. (100.0%)  
1360 South Loop Road  
Alameda, CA 94502, US**

72 Inventor/es:

**THOMAS, CHRISTOPHER ALLEN y  
ZHAO, JASMIN Y.**

74 Agente/Representante:

**PONTI SALES, Adelaida**

**ES 2 546 087 T3**

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

## DESCRIPCIÓN

Procedimiento y sistema para esterilizar un detector de analitos

### 5 ANTECEDENTES

**[0001]** La detección del nivel de glucosa u otros analitos, tales como lactato, oxígeno o similares, en algunas personas es vitalmente importante para su salud. Por ejemplo, la monitorización de la glucosa es especialmente importante para personas con diabetes. Los diabéticos pueden necesitar monitorizar los niveles de glucosa para determinar cuándo se necesita insulina para reducir los niveles de glucosa en su organismo o cuándo se necesita glucosa adicional para elevar el nivel de glucosa en su organismo.

**[0002]** Se han desarrollado dispositivos para la monitorización continua o automática de analitos, como la glucosa, en un líquido corporal como, por ejemplo, en el torrente sanguíneo o en el líquido intersticial. Algunos de estos dispositivos de medición de analitos están configurados de manera que al menos una parte de los dispositivos están colocados debajo de una superficie de la piel de un usuario, por ejemplo, en un vaso sanguíneo, en el tejido subcutáneo o dérmico de un usuario.

**[0003]** Es importante que los dispositivos se implanten en el cuerpo o se coloquen debajo de una superficie de la piel de un usuario, por ejemplo en un vaso sanguíneo o en tejido subcutáneo, para que sean estériles después de la inserción en el usuario. Se llama esterilización a cualquier tipo de procedimientos que eliminen o destruyan de manera eficaz agentes transmisibles, tales como bacterias, hongos y virus, que pueden estar presentes en un dispositivo no estéril. Estos agentes transmisibles, si no se eliminan del dispositivo, pueden ser sustancialmente perjudiciales para la salud y la seguridad del usuario.

**[0004]** Las técnicas existentes para la esterilización de dispositivos médicos, kits o componentes se enfrentan generalmente a varios retos. Si la esterilización incluye el uso de productos químicos o irradiación de haces luminosos, con el fin de alcanzar el nivel de garantía de esterilidad (NGE) deseado, existen ciertas consideraciones que deben tenerse en cuenta. Por ejemplo, cuando un dispositivo o componente objeto para esterilización incluye diferentes materiales que tienen diferentes propiedades tales como metal, plástico, componentes biológicos, productos químicos, que incluyen cualquier combinación de los mismos, los retos de la esterilización pueden ser importantes. Además, cuando un dispositivo o componente objeto ya está embalado antes de la esterilización, es preciso considerar el material que comprende el embalaje así como sus propiedades, tales como la porosidad, lo que aumenta aún más las dificultades de la esterilización. El documento WO-A-2006/015.922 desvela un procedimiento de formación de un embalaje de detector esterilizado. El documento US-A-2007/0.111.196 desvela componentes de esterilización por separado parcialmente ensamblados de un biodetector. El documento US-A-2003/078.481 desvela un sistema que incluye un detector de glucosa, un embalaje protector y un indicador de exposición a radiaciones. El documento US-A-2007/197.889 desvela la esterilización de un detector transcutáneo que se completa después del ensamblaje final. El documento EP-A-1.430.831 desvela un procedimiento para fabricar un biodetector y una lanceta integrados calibrados y esterilizados.

### RESUMEN

**[0005]** A la vista de lo anterior, se proporciona un procedimiento según la reivindicación 1 y un sistema según la reivindicación 11. De acuerdo con las realizaciones de la presente descripción son procedimientos y sistemas para la esterilización de dispositivos para la monitorización continua o automática de glucosa, en líquidos corporales. En un aspecto, la esterilización mediante haces de electrones de una unidad ensamblada produce una vida en almacenamiento relativamente larga (por ejemplo, aproximadamente 18 meses), con contenido de humedad controlable en el embalaje, aunque no influye de forma negativa en los materiales de la unidad ensamblada, por ejemplo, al incluir el componente adhesivo del dispositivo así como del embalaje.

### BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

**[0006]**

55 La FIG. 1 muestra un diagrama de bloques de una realización de un sistema de monitorización y gestión de datos según la presente descripción;

la FIG. 2 muestra un diagrama de bloques de una realización de la unidad de tratamiento de datos del sistema de

monitorización y gestión de datos de la FIG. 1;

la FIG. 3 muestra un diagrama de bloques de una realización de una unidad de receptor/monitor del sistema de monitorización y gestión de datos de la FIG. 1;

5

la FIG. 4 muestra un diagrama esquemático de una realización de un detector de analitos según la presente descripción;

las FIG. 5A-5B muestran una vista en perspectiva y una vista en sección transversal, respectivamente de una realización del detector de analitos de la FIG. 4;

10

la FIG. 6 ilustra un ejemplo de una unidad de inserción de detector, o unidad de suministro de detector, usada en una o más realizaciones de la presente descripción;

las FIG. 7A y 7B son representaciones de dos procedimientos de esterilización mediante irradiación con haces de electrones;

15

las FIG. 8A y 8B son representaciones de dos sistemas para esterilización mediante irradiación con haces de electrones;

20

la FIG. 9 es un organigrama que ilustra un embalaje de una unidad de suministro de detector de analitos para el transporte a una instalación para la esterilización mediante irradiación con haces de electrones;

la FIG. 10 es un diagrama de flujo que ilustra un sistema para esterilizar un detector de analitos y una unidad de suministro de detector de analitos;

25

la FIG. 11 es un organigrama que ilustra un procedimiento de esterilización basado en óxido de etileno en un aspecto de la presente descripción;

la FIG. 12 es un organigrama que ilustra un procedimiento de esterilización basado en peróxido de hidrógeno vaporizado en un aspecto de la presente descripción;

30

la FIG. 13 es un organigrama que ilustra un procedimiento de esterilización basado en dióxido de nitrógeno en un aspecto de la presente descripción; y

35

la FIG. 14 es un organigrama que ilustra un procedimiento para proporcionar un componente protector para un dispositivo en un aspecto de la presente descripción.

#### DESCRIPCIÓN DETALLADA

40

**[0007]** Antes de describir la presente descripción, debe entenderse que la presente invención no se limita las realizaciones descritas en particular, y como tal puede, naturalmente, presentar variaciones. También debe entenderse que la terminología usada en la presente memoria descriptiva tiene como fin solamente describir realizaciones particulares, y no pretende ser limitativa, dado que el alcance de la presente descripción estará limitado sólo por las reivindicaciones adjuntas.

45

**[0008]** Cuando se proporciona un intervalo de valores, debe entenderse que todos los valores intermedios, hasta la décima de la unidad del límite inferior a menos que el contexto lo indique claramente de otro modo, entre el límite superior e inferior de ese intervalo y cualquier otro valor declarado o intermedio en ese intervalo declarado, están comprendidos dentro de la invención. Los límites superior e inferior de estos pequeños intervalos que pueden incluirse independientemente en los intervalos menores también están comprendidos dentro de la invención, sujetos a cualquier límite excluido específicamente en el intervalo declarado. Cuando el intervalo declarado incluye uno o los dos límites, los intervalos que excluyen uno o los dos límites incluidos están también incluidos en la invención.

50

**[0009]** Salvo que se defina de otro modo, todos los términos técnicos y científicos usados en la presente memoria descriptiva tienen el mismo significado que comprende habitualmente un experto en la materia a la que pertenece la presente invención. Aunque en la práctica o la prueba de la presente descripción pueden usarse también procedimientos y materiales similares o equivalentes a los descritos en la presente memoria descriptiva, a continuación se describen los procedimientos y materiales preferidos.

55

**[0010]** Debe observarse que tal como se usa en la presente memoria descriptiva y en las reivindicaciones adjuntas, las formas en singular "un", "una", "el" y "la" incluyen referentes plurales salvo que el contexto indique claramente lo contrario.

5

**[0011]** Las publicaciones expuestas en la presente memoria descriptiva se proporcionan exclusivamente para su descripción antes de la fecha de registro de la presente solicitud. Nada en la presente memoria descriptiva debe entenderse como un reconocimiento de que la presente descripción no tiene derechos en la fecha anterior a dicha publicación en virtud de la invención anterior. Además, las fechas de publicación proporcionadas pueden ser diferentes de las fechas de publicación reales que pueden tener que confirmarse independientemente.

10

**[0012]** Como será evidente para los expertos en la materia al leer la presente descripción, cada una de las realizaciones individuales descritas e ilustradas en la presente memoria descriptiva tienen componentes y características discretos que pueden separarse fácilmente de o combinarse con las características de cualquiera de las otras varias realizaciones sin apartarse del alcance o del espíritu de la presente descripción.

15

**[0013]** Las figuras mostradas en la presente memoria descriptiva no se han representado necesariamente a escala, de manera que algunos componentes y características se han exagerado por motivos de claridad.

20 **[0014]** Generalmente, las realizaciones de la presente descripción se refieren a procedimientos y dispositivos para detectar al menos glucosa en los líquidos corporales. En algunas realizaciones, la presente descripción se refiere a la monitorización continua y automática *in vivo* del nivel de glucosa usando un detector de glucosa.

**[0015]** En consecuencia, las realizaciones incluyen dispositivos y sistemas de monitorización de la glucosa que incluyen un detector de analitos -al menos una parte del cual puede colocarse debajo de la piel del usuario- para la detección *in vivo* de un analito que es la glucosa en un líquido corporal. Las realizaciones incluyen detectores totalmente implantables de analitos y detectores de analitos en los que sólo una parte del detector está colocada bajo la piel y una parte del detector reside encima de la piel, por ejemplo, para el contacto con un emisor, receptor, transceptor, procesador, etc. El detector puede colocarse, por ejemplo, de forma subcutánea en un paciente para la monitorización continua o periódica de un nivel de un analito en el líquido intersticial de un paciente. Para los fines de la presente descripción, monitorización continua y monitorización periódica se usarán indistintamente, salvo que se indique lo contrario. El nivel de analito puede estar correlacionado con y/o convertirse a niveles de analito en la sangre u otros fluidos. En algunas realizaciones, el detector de analitos se coloca en contacto con líquido intersticial para detectar el nivel de glucosa, y la glucosa detectada puede usarse para inferir el nivel de glucosa en el torrente sanguíneo del paciente. Los detectores de analitos pueden insertarse en una vena, una arteria u otra parte del cuerpo que contenga líquido. Las realizaciones de los detectores de analitos de la invención pueden configurarse para la monitorización del nivel del analito durante un periodo de tiempo que puede estar comprendido entre minutos, horas, días, semanas o más. Tienen interés los detectores de glucosa que pueden ser capaces de detección *in vivo* de un analito durante aproximadamente una hora o más, por ejemplo, aproximadamente unas horas o más, por ejemplo, aproximadamente unos días o más, por ejemplo, aproximadamente tres o más días, por ejemplo, aproximadamente cinco días o más, por ejemplo, aproximadamente siete días o más, por ejemplo, aproximadamente varias semanas o al menos un mes. Los niveles de analito futuros pueden predecirse basándose en la información obtenida, por ejemplo, el nivel actual del analito en el momento, la velocidad de cambio del analito, etc. Las alarmas predictivas pueden notificar al usuario de los niveles de analito predichos que pueden ser de interés antes de que el nivel de nivel de analito alcance el nivel futuro. Se concede así al usuario la oportunidad de adoptar la acción correctora.

45

**[0016]** La FIG. 1 muestra un sistema de monitorización y gestión de datos como, por ejemplo, un sistema de monitorización de analito (glucosa) 100 de acuerdo con algunas realizaciones. Las realizaciones de la invención objeto se describen además principalmente con respecto a los dispositivos y sistemas de monitorización de glucosa, y los procedimientos de detección de glucosa. Debe entenderse que el sistema de monitorización de analito puede estar configurado para monitorizar diversos analitos además de la glucosa al mismo tiempo o en momentos diferentes.

50

55 **[0017]** Entre los analitos adicionales que pueden monitorizarse se incluyen, pero no se limitan a, acetilcolina, amilasa, bilirrubina, colesterol, gonadotropina coriónica, creatina cinasa (por ejemplo, CK-MB), creatina, ADN, fructosamina, glutamina, hormonas del crecimiento, hormonas, cetonas, lactato, peróxido, antígeno prostático específico, protrombina, ARN, hormona estimulante del tiroides y troponina. También puede monitorizarse la concentración de fármacos, como, por ejemplo, antibióticos (por ejemplo, gentamicina, vancomicina, y similares),

digitoxina, digoxina, drogas de consumo abusivo, teofilina y warfarina. En aquellas realizaciones que monitorizan más de un analito, los analitos pueden monitorizarse al mismo tiempo o en momentos diferentes.

5 **[0018]** El sistema de monitorización de analito 100 incluye un detector 101, una unidad de tratamiento de datos 102 conectable al detector 101, y una unidad de receptor primario 104 que está configurada para comunicarse con la unidad de tratamiento de datos 102 por medio de un enlace de comunicación 103. En algunas realizaciones, la unidad de receptor primario 104 puede configurarse además para transmitir datos a un terminal de tratamiento de datos 105 con el fin de evaluar o procesar de otro modo o formatear datos recibidos por la unidad de receptor primario 104. El terminal de tratamiento de datos 105 puede configurarse para recibir datos directamente de la  
10 unidad de tratamiento de datos 102 por medio de un enlace de comunicación que puede configurarse opcionalmente para comunicación bidireccional. Además, la unidad de tratamiento de datos 102 puede incluir un emisor o un transceptor para transmitir y/o recibir datos a y/o desde la unidad de receptor primario 104, el terminal de tratamiento de datos 105 u opcionalmente la unidad de receptor secundario 106.

15 **[0019]** También se muestra en la FIG. 1 una unidad de receptor secundario 106 opcional que está acoplada operativamente con el enlace de comunicación y configurada para recibir datos transmitidos desde la unidad de tratamiento de datos 102. La unidad de receptor secundario 106 puede configurarse para comunicarse con la unidad de receptor primario 104, así como el terminal de tratamiento de datos 105. La unidad de receptor secundario 106 puede configurarse para la comunicación inalámbrica bidireccional con la unidad de receptor primario 104 y con el  
20 terminal de tratamiento de datos 105. Tal como se expone en mayor detalle más adelante, en algunas realizaciones la unidad de receptor secundario 106 puede tener menos características que el receptor primario, es decir, el receptor secundario puede incluir un número limitado o mínimo de funciones y características que la unidad de receptor primario 104. De este modo, la unidad de receptor secundario 106 puede incluir un alojamiento compacto menor (en una o más dimensiones, incluyendo todas las dimensiones), o estar comprendida en un dispositivo tal  
25 como un reloj de pulsera, un brazalete, etc., por ejemplo. Alternativamente, la unidad de receptor secundario 106 puede configurarse con las mismas funciones y características o con funciones y características sustancialmente similares que la unidad de receptor primario 104. La unidad de receptor secundario 106 puede incluir una parte de acoplamiento que se acoplará con una unidad de base de acoplamiento para la colocación, por ejemplo, junto a la cama para la monitorización durante la noche, y/o un dispositivo de comunicación bidireccional.

30 **[0020]** En la realización del sistema de monitorización de analito 100 ilustrado en la FIG. 1 sólo se muestra un detector 101, una unidad de tratamiento de datos 102 y un terminal de tratamiento de datos 105. Sin embargo, el experto en la materia observará que el sistema de monitorización de analito 100 puede incluir más de un detector 101 y/o más de una unidad de tratamiento de datos 102, y/o más de un terminal de tratamiento de datos 105.  
35 Pueden colocarse múltiples detectores en un paciente para monitorización de analito al mismo tiempo o en momentos diferentes. En algunas realizaciones, la información de analito obtenida por un primer detector colocado puede emplearse en comparación con la información de analito obtenida por un segundo detector. Puede ser útil para confirmar o validar la información de analito obtenida de uno o de los dos detectores. Dicha redundancia puede ser útil si la información de analito se contempla en decisiones críticas relacionadas con la terapia. En algunas  
40 realizaciones, puede usarse un primer detector para calibrar un segundo detector.

**[0021]** El sistema de monitorización de analito 100 puede ser un sistema de monitorización continua, o sistema de monitorización semicontinuo o discreto. En un entorno de múltiples componentes, cada componente puede configurarse de manera que se identifique de forma única mediante uno o más de los otros componentes en  
45 el sistema de manera que un conflicto de comunicación puede resolverse con facilidad entre los diversos componentes dentro del sistema de monitorización de analito 100. Por ejemplo, pueden usarse ID únicos, canales de comunicación, y similares.

**[0022]** En algunas realizaciones, el detector 101 se coloca físicamente en o sobre el cuerpo de un usuario  
50 cuyo nivel de analito se somete a monitorización. El detector 101 puede configurarse para muestrear al menos periódicamente el nivel de analito del usuario y convertir el nivel de analito muestreado en una señal correspondiente para transmisión por la unidad de tratamiento de datos 102. La unidad de tratamiento de datos 102 puede acoplarse al detector 101 de manera que los dos dispositivos se coloquen en o sobre el cuerpo del usuario, con al menos una parte del detector de analitos 101 colocada de forma transcutánea. La unidad de tratamiento de datos 102 realiza  
55 funciones de tratamiento de datos, en la que dichas funciones pueden incluir pero no se limitan a, filtrado y codificación de señales de datos, cada una de las cuales corresponde a un nivel de analito muestreado del usuario, para la transmisión a la unidad de receptor primario 104 por medio del enlace de comunicación 103. En una realización, el detector 101 o la unidad de tratamiento de datos 102 o una combinación de detector/unidad de tratamiento de datos pueden implantarse íntegramente bajo la capa cutánea del usuario.

**[0023]** En un aspecto, la unidad de receptor primario 104 puede incluir una sección de interfaz analógica que incluye un receptor RF y una antena que está configurada para comunicarse con la unidad de tratamiento de datos 102 por medio del enlace de comunicación 103, la unidad de tratamiento de datos 102 y una sección de tratamiento de datos para el tratamiento de los datos recibidos desde la unidad de tratamiento de datos 102 tales como decodificación de datos, detección y corrección de errores, generación de reloj de datos y/o recuperación de bits de datos.

**[0024]** En funcionamiento, la unidad de receptor primario 104 en algunas realizaciones está configurada para sincronizarse con la unidad de tratamiento de datos 102 con el fin de identificar de manera única la unidad de tratamiento de datos 102, basándose, por ejemplo, en una información de identificación de la unidad de tratamiento de datos 102, y posteriormente, recibir periódicamente señales transmitidas desde la unidad de tratamiento de datos 102 asociadas con los niveles de analito monitorizados detectados por el detector 101.

**[0025]** En referencia de nuevo a la FIG. 1, el terminal de tratamiento de datos 105 puede incluir un ordenador personal, un ordenador portátil tal como un laptop o un dispositivo manual (por ejemplo, asistentes digitales personales (PDA), teléfonos tales como un teléfono móvil (por ejemplo, un teléfono móvil habilitado para multimedia e Internet tal como un iPhone o un teléfono similar), reproductor mp3, buscapersonas, y similares), un dispositivo de administración de fármacos, cada uno de los cuales puede configurarse para comunicación de datos con el receptor por medio de una conexión por cable o inalámbrica. Por otra parte, el terminal de tratamiento de datos 105 puede conectarse además a una red de datos (no mostrada) para almacenar, recuperar, actualizar y/o analizar datos correspondientes al nivel de analito detectado del usuario.

**[0026]** El terminal de tratamiento de datos 105 puede incluir un dispositivo de infusión tal como una bomba de infusión de insulina o similar, que puede configurarse para administrar insulina a los pacientes, y que puede configurarse para comunicarse con la unidad de receptor primario 104 para recibir, entre otros, el nivel de analito medido. Alternativamente, la unidad de receptor primario 104 puede configurarse para integrar un dispositivo de infusión en el mismo de manera que la unidad de receptor primario 104 esté configurada para administrar insulino terapia (u otro fármaco apropiado) a los pacientes, por ejemplo, para administrar y modificar perfiles basales, así como para determinar los bolos apropiados para su administración basándose, entre otros, en los niveles de analito detectados recibidos desde la unidad de tratamiento de datos 102. Un dispositivo de infusión puede ser un dispositivo externo o un dispositivo interno (íntegramente implantable en un usuario).

**[0027]** En determinadas realizaciones, el terminal de tratamiento de datos 105, que puede incluir una bomba de insulina, puede configurarse para recibir las señales del analito desde la unidad de tratamiento de datos 102, y así, incorporar las funciones de la unidad de receptor primario 104 que incluye tratamiento de datos para manejar la insulino terapia del paciente y la monitorización de analito. En algunas realizaciones, el enlace de comunicación 103 así como una o más de las demás interfaces de comunicación mostradas en la FIG. 1 puede usar uno o más entre un protocolo de comunicación RF, un protocolo de comunicación infrarrojo, un protocolo de comunicación habilitado para Bluetooth, un protocolo de comunicación inalámbrico 802.11x o un protocolo de comunicación inalámbrico equivalente que permitiría asegurar la comunicación inalámbrica de varias unidades (por ejemplo, por requisitos HIPPA) a la vez que evita posibles colisiones e interferencias de datos.

**[0028]** La FIG. 2 es un diagrama de bloques de la unidad de tratamiento de datos del sistema de monitorización y detección de datos mostrado en la FIG. 1 de acuerdo con algunas realizaciones. La unidad de tratamiento de datos 102 puede incluir así uno o más entre una interfaz analógica 201 configurada para comunicarse con el detector 101 (FIG. 1), una entrada de usuario 202 y una sección de detección de temperatura 203, cada uno de los cuales está acoplado operativamente con un procesador 204 tal como una unidad central de proceso (CPU). La unidad de tratamiento de datos puede incluir componentes de entrada de usuario y/o interfaz o puede estar exenta de componentes de entrada de usuario y/o interfaz.

**[0029]** En la FIG. 2 se muestran adicionalmente una sección de comunicación en serie 205 y un emisor o transceptor RF 206, cada uno de los cuales está acoplado también operativamente con el procesador 204. En una realización, la sección de comunicación en serie 205 está en comunicación directa con la interfaz analógica 201 por medio del enlace de comunicación 209, que puede configurarse para comunicación bidireccional. Por otra parte, también puede proporcionarse una fuente de alimentación 207, tal como una batería, en la unidad de tratamiento de datos 102 para proporcionar la energía necesaria para la unidad de tratamiento de datos 102. Además, como puede verse a partir de la Figura, puede proporcionarse un reloj 208 para, entre otros, suministrar información en tiempo real al procesador del emisor 204.

**[0030]** Como puede verse en la realización de la FIG. 2, la unidad de detector 101 (FIG. 1) incluye cuatro contactos, tres de los cuales son electrodos: electrodo de trabajo (W) 210, contacto de guarda (G) 211, electrodo de referencia (R) 212 y contraelectrodo (C) 213, cada uno acoplado operativamente a la interfaz analógica 201 de la unidad de tratamiento de datos 102. En algunas realizaciones, cada uno del electrodo de trabajo (W) 210, el contacto de guarda (G) 211, el electrodo de referencia (R) 212 y el contraelectrodo (C) 213 puede fabricarse usando un material conductor que puede aplicarse, por ejemplo, por deposición química de vapor (CVD), deposición física de vapor, pulverización, pulverización reactiva, impresión, recubrimiento, ablación (por ejemplo, ablación por láser), pintura, recubrimiento por inmersión, grabado, y similares. Entre los materiales se incluyen pero no se limitan a aluminio, carbono (por ejemplo, grafito), cobalto, cobre, galio, oro, indio, iridio, hierro, plomo, magnesio, mercurio (en amalgama), níquel, niobio, osmio, paladio, platino, renio, rodio, selenio, silicio (por ejemplo, silicio policristalino dopado), plata, tantalio, estaño, titanio, tungsteno, uranio, vanadio, cinc, circonio, mezclas de los mismos, y aleaciones, óxidos o compuestos metálicos de estos elementos.

**[0031]** El procesador 204 puede configurarse para generar y/o procesar señales de control a las diversas secciones de la unidad de tratamiento de datos 102 durante el funcionamiento de la unidad de tratamiento de datos 102. En algunas realizaciones, el procesador 204 también incluye memoria (no mostrada) para almacenar datos tales como la información de identificación para la unidad de tratamiento de datos 102, así como los datos asociados con las señales recibidas desde el detector 101. La información almacenada puede recuperarse y procesarse para su transmisión a la unidad de receptor primario 104 bajo el control del procesador 204. Además, la fuente de alimentación 207 puede incluir una batería disponible comercialmente.

**[0032]** En algunas realizaciones, un procedimiento de fabricación de la unidad de tratamiento de datos 102 puede disponer la unidad de tratamiento de datos 102 en el estado no operativo de baja potencia (es decir, modo latente posfabricación). De esta manera, la duración de almacenamiento de la unidad de tratamiento de datos 102 puede mejorarse de forma significativa. Por otra parte, tal como se muestra en la FIG. 2, aunque la unidad de fuente de alimentación 207 se muestra como acoplada al procesador 204, y de esta manera, el procesador 204 se configura para proporcionar control de la unidad de fuente de alimentación 207, debe observarse que dentro del alcance de la presente descripción, la unidad de fuente de alimentación 207 está configurada para proporcionar la energía necesaria a cada uno de los componentes de la unidad de tratamiento de datos 102 mostrados en la FIG. 2.

**[0033]** En referencia de nuevo a la FIG. 2, la fuente de alimentación sección 207 de la unidad de tratamiento de datos 102 en una realización puede incluir una unidad de batería recargable que puede recargarse mediante una unidad de recarga de fuente de alimentación separada (por ejemplo, proporcionada en la unidad de receptor 104) de manera que la unidad de tratamiento de datos 102 puede recibir alimentación durante un periodo de tiempo de uso más prolongado. En algunas realizaciones, la unidad de tratamiento de datos 102 puede configurarse sin batería en la sección de fuente de alimentación 207, en cuyo caso la unidad de tratamiento de datos 102 puede configurarse para recibir energía desde una fuente de alimentación externa (por ejemplo, una batería, una toma eléctrica, etc.) tal como se expone en detalle más adelante.

**[0034]** En referencia una vez más a la FIG. 2, una sección de detección de temperatura 203 de la unidad de tratamiento de datos 102 se configura para monitorizar la temperatura de la piel cerca del lugar de inserción del detector. La lectura de temperatura puede usarse para ajustar las lecturas de analito obtenidas de la interfaz analógica 201. También se muestra un circuito de detección de fugas 214 acoplado con el trazado de guarda (G) 211 y el procesador 204 en la unidad de tratamiento de datos 102 del sistema de monitorización y gestión de datos 100. El circuito de detección de fugas 214 puede configurarse para detectar una corriente de fuga en el detector 101 con el fin de determinar si los datos medidos desde el detector están corrompidos o si los datos medidos desde el detector 101 son precisos. Esta detección puede activar una notificación al usuario.

**[0035]** La FIG. 3 es un diagrama de bloques de una unidad de receptor/monitor tal como la unidad de receptor primario 104 del sistema de monitorización y gestión de datos mostrado en la FIG. 1 de acuerdo con algunas realizaciones. La unidad de receptor primario 104 incluye uno o más entre: una interfaz de tira de prueba de glucosa en sangre 301, un receptor RF 302, una entrada 303, una sección de detección de temperatura 304 y un reloj 305, cada uno de los cuales está acoplado operativamente a una sección de tratamiento y almacenamiento 307. La unidad de receptor primario 104 incluye también una fuente de alimentación 306 acoplada operativamente a una sección de conversión de energía y seguimiento 308. Además, la sección de conversión de energía y seguimiento 308 está acoplada también a la sección de tratamiento y almacenamiento 307. Por otra parte, también se muestran una sección de comunicación en serie de receptor 309, y una salida 310, cada una acoplada operativamente con la unidad de tratamiento y almacenamiento 307. El receptor puede incluir componentes de

entrada de usuario y/o interfaz o puede estar exento de componentes de entrada de usuario y/o interfaz.

**[0036]** En algunas realizaciones, la interfaz de tira de prueba 301 incluye una parte de prueba del nivel de glucosa para recibir una prueba de glucosa en sangre (u otra muestra de líquido corporal) o información relacionada con la misma. Por ejemplo, la interfaz puede incluir un punto de entrada de la tira de prueba para recibir una tira de prueba de glucosa. El dispositivo puede determinar el nivel de glucosa de la tira de prueba, y opcionalmente mostrar en pantalla (o indicar de otro modo) el nivel de glucosa en la salida 310 de la unidad de receptor primario 104. Puede emplearse cualquier tira de prueba adecuada, por ejemplo, tiras de prueba que sólo requieren una cantidad muy pequeña (por ejemplo, un microlitro o menos, por ejemplo, 0,5 microlitros o menos, por ejemplo, 0,1 microlitros o menos), de muestra aplicada a la tira con el fin de obtener información de glucosa precisa, por ejemplo las tiras de prueba de glucosa en sangre FreeStile® de Abbott Diabetes Care Inc. La información de glucosa obtenida por el dispositivo de prueba de glucosa *in vitro* puede usarse para diversas finalidades, cálculos, etc. Por ejemplo, la información puede usarse para calibrar el detector 101, confirmar los resultados del detector 101 para aumentar la confianza de los mismos (por ejemplo, en casos en los que la información obtenida por el detector 101 se emplea en decisiones relacionadas con la terapia), etc.

**[0037]** En un aspecto, el receptor RF 302 está configurado para comunicarse, por medio del enlace de comunicación 103 (FIG. 1) con el emisor RF 206 de la unidad de tratamiento de datos 102, para recibir datos codificados desde la unidad de tratamiento de datos 102 para, entre otros, mezclado de señales, demodulación y otros tratamientos de datos. La entrada 303 de la unidad de receptor primario 104 está configurada para permitir que el usuario introduzca información en la unidad de receptor primario 104 cuando se necesite. En un aspecto, la entrada 303 puede incluir las teclas de un teclado, una pantalla táctil y/o una unidad de órdenes de entrada activada por voz, y similares. La sección de monitor de temperatura 304 puede configurarse para proporcionar información de temperatura de la unidad de receptor primario 104 a la sección de tratamiento y control 307, mientras que el reloj 305 proporciona, entre otros, información en tiempo real o de reloj a la sección de tratamiento y almacenamiento 307.

**[0038]** Cada uno de los diversos componentes de la unidad de receptor primario 104 mostrados en la FIG. 3 está alimentado por la fuente de alimentación 306 (u otra fuente de alimentación) que, en algunas realizaciones, incluye una batería. Además, la sección de conversión de energía y seguimiento 308 está configurada para monitorizar el consumo de potencia mediante los diversos componentes en la unidad de receptor primario 104 para una gestión eficaz de la energía y puede alertar al usuario, por ejemplo, en el caso de un uso de energía que sitúe a la unidad de receptor primario 104 en condiciones operativas subóptimas. La sección de comunicación en serie 309 en la unidad de receptor primario 104 está configurada para proporcionar una vía de comunicación bidireccional desde el equipo de prueba y/o fabricación para, entre otros, inicialización, pruebas y configuración de la unidad de receptor primario 104. La sección de comunicación en serie 104 puede usarse también para cargar datos en un ordenador, como por ejemplo datos de glucosa en sangre con sello de tiempo. El enlace de comunicación con un dispositivo externo (no mostrado) puede estar hecho, por ejemplo, mediante cable (por ejemplo, cable USB o en serie), enlace infrarrojo (IR) o enlace RF. La salida/pantalla 310 de la unidad de receptor primario 104 está configurada para proporcionar, entre otros, una interfaz gráfica de usuario (GUI), y puede incluir una pantalla de cristal líquido (LCD) para información de visualización. Además, la salida/pantalla 310 puede incluir también un altavoz integrado para emitir señales audibles así como para proporcionar salida de vibración como se encuentra habitualmente en dispositivos electrónicos manuales, tales como teléfonos móviles, buscapersonas, etc. En algunas realizaciones, la unidad de receptor primario 104 incluye también una lámpara electroluminiscente configurada para proporcionar retroiluminación a la salida 310 para presentación visual en salida en entornos ambientales oscuros.

**[0039]** En referencia de nuevo a la FIG. 3, la unidad de receptor primario 104 puede incluir también una sección de almacenamiento tal como un dispositivo de memoria no volátil programable como parte de la sección de tratamiento y almacenamiento 307, o proporcionado por separado en la unidad de receptor primario 104, acoplado operativamente a un procesador. El procesador puede configurarse para realizar decodificación Manchester (u otros protocolos) así como detección y corrección de errores en los datos codificados recibidos desde la unidad de tratamiento de datos 102 por medio del enlace de comunicación 103.

**[0040]** En realizaciones adicionales, la unidad de tratamiento de datos 102 y/o la unidad de receptor primario 104 y/o la unidad de receptor secundario 106, y/o el terminal de tratamiento de datos/sección de infusión 105 pueden configurarse para recibir el valor de glucosa en sangre por vía inalámbrica en un enlace de comunicación de, por ejemplo, un medidor de glucosa en sangre. En realizaciones adicionales, un usuario que manipula o usa el sistema de monitorización de analito 100

**[0041]** (FIG. 1) puede introducir manualmente el valor de glucosa en sangre usando, por ejemplo, una interfaz de usuario (por ejemplo, un teclado, un teclado numérico, órdenes de voz, y similares) incorporada en una o más entre la unidad de tratamiento de datos 102, la unidad de receptor primario 104, la unidad de receptor secundario 105 o el terminal de tratamiento de datos/sección de infusión 105.

5

**[0042]** Se proporcionan descripciones detalladas adicionales en las patentes de EE.UU. n° 5.262.035; 5.264.104; 5.262.305; 5.320.715; 5.593.852; 6.175.752; 6.650.471; 6.746. 582, y en la solicitud n° 10/745.878 presentada el 26 de diciembre de 2003 y publicada en el documento US-A-2004/0.186.365.

10 **[0043]** La FIG. 4 muestra esquemáticamente una realización de un detector de analitos de acuerdo con la presente descripción. El detector 400 incluye electrodos 401, 402 y 403 en una base 404. El detector puede ser íntegramente implantable en un usuario o puede configurarse de manera que se coloque sólo una parte dentro de un usuario (interna) y otra parte fuera de un usuario (externa). Por ejemplo, el detector 400 puede incluir una parte que puede colocarse sobre una superficie de la piel 410, y una parte colocada debajo de la piel. En dichas realizaciones, 15 la parte externa puede incluir contactos (conectados a los electrodos respectivos de la segunda parte por trazados) para conectarse con otro dispositivo también externo al usuario tal como una unidad de emisor. Aunque la realización de la FIG. 4 muestra tres electrodos situados uno junto al otro en la misma superficie de base 404, se contemplan otras configuraciones, por ejemplo, menos o más electrodos, parte o la totalidad de los electrodos en diferentes superficies de la base o presentes en otra base, parte o la totalidad de los electrodos apilados 20 conjuntamente, electrodos de diferentes materiales y dimensiones, etc.

**[0044]** La FIG. 5A muestra una vista en perspectiva de una realización de un detector electroquímico de analitos 500 que tiene una primera parte (que en esta realización puede caracterizarse como parte principal) que puede colocarse sobre una superficie de la piel 510, y una segunda parte (que en esta realización puede 25 caracterizarse como parte secundaria) que incluye una tira de inserción 530 que puede colocarse debajo de la piel, por ejemplo, penetrando a través de la piel y, por ejemplo, en el espacio subcutáneo 520, en contacto con los líquidos biológicos del usuario tales como el líquido intersticial. Las porciones en contacto de un electrodo de trabajo 501, un electrodo de referencia 502 y un contraelectrodo 503 se colocan en la parte del detector 500 situada encima de la superficie de la piel 510. El electrodo de trabajo 501, el electrodo de referencia 502 y el contraelectrodo 503 se muestran en la segunda sección y especialmente en la tira de inserción 530. Pueden proporcionarse trazados del 30 electrodo en la punta al contacto, tal como se muestra en la FIG. 5A. Debe entenderse que en un detector es posible proporcionar más o menos electrodos. Por ejemplo, un detector puede incluir más de un electrodo de trabajo y/o el contraelectrodo y el electrodo de referencia pueden ser un contraelectrodo de referencia integrado, etc.

35 **[0045]** La FIG. 5B muestra una vista en sección transversal de una parte del detector 500 de la FIG. 5A. Los electrodos 501, 502 y 503, del detector 500 así como el sustrato y las capas dieléctricas se proporcionan en una configuración o construcción por capas. Por ejemplo, tal como se muestra en la FIG. 5B, en un aspecto, el detector 500 (tal como la unidad de detector 101 de la FIG. 1), incluye una capa de sustrato 504, y una primera capa conductora 501 tal como carbono, oro, etc., dispuesta en al menos una parte de la capa de sustrato 504, y que 40 puede proporcionar el electrodo de trabajo. También se muestra dispuesto en al menos una parte de la primera capa conductora 501 una capa de detección 508.

**[0046]** En referencia de nuevo a la FIG. 5B, se dispone o se estratifica una primera capa de aislamiento tal como una primera capa dieléctrica 505 en al menos una parte de la primera capa conductora 501, y además, puede 45 disponerse o apilarse una segunda capa conductora 509 en la parte superior de al menos una parte de la primera capa de aislamiento (o capa dieléctrica) 505. Tal como se muestra en la FIG. 5B, la segunda capa conductora 509 puede proporcionar el electrodo de referencia 502, y en un aspecto, puede incluir una capa de plata/cloruro de plata (Ag/AgCl), oro, etc.

50 **[0047]** En referencia una vez más a la FIG. 5B, puede disponerse o estratificarse una segunda capa de aislamiento 506 tal como una capa dieléctrica en una realización en al menos una parte de la segunda capa conductora 509. Además, una tercera capa conductora 503 puede proporcionar el contraelectrodo 503. Puede disponerse en al menos una parte de la segunda capa de aislamiento 506. Finalmente, puede disponerse o 55 estratificarse una tercera capa de aislamiento 507 en al menos una parte de la tercera capa conductora 503. De esta manera, el detector 500 puede estratificarse de manera que al menos una parte de cada una de una de las capas conductoras está separada por una capa de aislamiento respectiva (por ejemplo, una capa dieléctrica).

**[0048]** La realización de las FIG. 5A y 5B muestra las capas que tienen diferentes longitudes. Parte o la totalidad de las capas puede tener los mismos o diferentes valores de longitudes y/o anchuras.

**[0049]** En algunas realizaciones, parte o la totalidad de los electrodos 501, 502, 503 puede proporcionarse en el mismo lado del sustrato 504 en la construcción por capas tal como se describe anteriormente, o alternativamente, puede proporcionarse de una forma coplanaria de manera que dos o más electrodos pueden estar dispuestos en el mismo plano (por ejemplo, colateralmente (por ejemplo, en paralelo) o inclinados entre sí) en el sustrato 504. Por ejemplo, los electrodos coplanarios pueden incluir una separación intermedia adecuada y/o incluir material dieléctrico o material de aislamiento dispuestos entre las capas/electrodos conductores. Además, en algunas realizaciones uno o más de los electrodos 501, 502, 503 pueden disponerse en lados opuestos del sustrato 504. En dichas realizaciones, las almohadillas de contacto pueden estar en el mismo lado o en lados diferentes del sustrato.

10 Por ejemplo, un electrodo puede estar en un primer lado y su contacto respectivo puede estar en un segundo lado, por ejemplo, un trazado que conecta el electrodo y el contacto puede atravesar el sustrato.

**[0050]** En algunas realizaciones, la unidad de tratamiento de datos 102 puede configurarse de manera que realice detección de inserción del detector y análisis de calidad de los datos, de manera que la información relativa a ello puede transmitirse también a la unidad de receptor primario 104 periódicamente en el intervalo de tiempo predeterminado. A su vez, la unidad de receptor 104 puede configurarse para realizar, por ejemplo, compensación/corrección de la temperatura de la piel así como calibrado de los datos del detector recibidos desde la unidad de tratamiento de datos 102.

**[0051]** Como se indica anteriormente, los detectores de analitos pueden incluir una enzima que responde analito en una capa de detección. Algunos analitos, como el oxígeno, pueden electrooxidarse o electrorreducirse directamente en un detector, y más específicamente al menos en un electrodo de trabajo de un detector. Otros analitos, como la glucosa y el lactato, requieren la presencia de al menos un agente de transferencia de electrones y/o al menos un catalizador para facilitar la electrooxidación o electrorreducción del analito. También pueden usarse catalizadores para aquellos analitos, como el oxígeno, que pueden electrooxidarse o electrorreducirse directamente en el electrodo de trabajo. Para estos analitos, cada electrodo de trabajo incluye una capa de detección (véase por ejemplo la capa de detección 508 de la FIG. 5B) formada en proximidad con o en la superficie de un electrodo de trabajo. En muchas realizaciones, se forma una capa de detección cerca de o en sólo una pequeña parte de al menos un electrodo de trabajo.

**[0052]** Pueden usarse diversas configuraciones diferentes de capas de detección. En algunas realizaciones, la capa de detección se deposita en el material conductor de un electrodo de trabajo. La capa de detección puede extenderse más allá del material conductor del electrodo de trabajo. En algunos casos, la capa de detección puede extenderse también sobre otros electrodos, por ejemplo, sobre el contraelectrodo y/o el electrodo de referencia (o bien se proporciona un contraelectrodo/referencia). La capa de detección puede formar parte integral con el material de un electrodo.

**[0053]** Una capa de detección que está en contacto directo con el electrodo de trabajo puede contener un agente de transferencia de electrones para transferir electrones directa o indirectamente entre el analito y el electrodo de trabajo, y/o un catalizador para facilitar una reacción del analito. Por ejemplo, puede formarse un electrodo de glucosa, lactato u oxígeno que tenga una capa de detección que contiene un catalizador, tal como glucosa-oxidasa, lactato-oxidasa o lacasa, respectivamente, y un agente de transferencia de electrones que facilite la electrooxidación de la glucosa, el lactato o el oxígeno, respectivamente.

**[0054]** En algunas realizaciones que incluyen más de un electrodo de trabajo, uno o más de los electrodos de trabajo no tienen una capa de detección correspondiente, o tienen una capa de detección que no contiene uno o más componentes (por ejemplo, un agente de transferencia de electrones y/o catalizador) necesarios para electrolizar el analito. Así, la señal en este electrodo de trabajo corresponde a la señal de fondo que puede eliminarse de la señal de analito obtenida de uno o más de los otros electrodos de trabajo que se asocian con capas de detección plenamente funcionales, por ejemplo, restando la señal.

**[0055]** En algunas realizaciones, la capa de detección incluye uno o más agentes de transferencia de electrones. Los agentes de transferencia de electrones que pueden emplearse son iones o moléculas susceptibles de electrorreducción o electrooxidación que tienen potenciales redox que se sitúan algunos centenas de milivoltios por encima o por debajo del potencial redox del electrodo de calomelanos estándar (ECE). El agente de transferencia de electrones puede ser orgánico, organometálico o inorgánico. Entre los ejemplos de especies redox orgánicas están las quinonas y las especies que en su estado oxidado tienen estructuras quinoideas, tales como azul del Nilo e indofenol. Entre los ejemplos de especies redox organometálicas están los metalocenos tales como el ferroceno. Entre los ejemplos de especies redox inorgánicas están el hexacianoferrato (III), la rutenio-hexamina, etc.

**[0056]** En algunas realizaciones, los agentes de transferencia de electrones tienen estructuras o cargas que previenen o reducen sustancialmente la pérdida por difusión del agente de transferencia de electrones durante el periodo de tiempo en que se analiza la muestra. Por ejemplo, los agentes de transferencia de electrones incluyen  
 5 pero no se limitan a una especie redox, por ejemplo, ligada a un polímero que puede estar dispuesto a su vez en o cerca del electrodo de trabajo. El enlace entre la especie redox y el polímero puede ser covalente, coordinado o iónico. Aunque cualquier especie redox orgánica, organometálica o inorgánica puede enlazarse con un polímero y usarse como un agente de transferencia de electrones, en algunas realizaciones la especie redox es un compuesto o complejo de metal de transición, por ejemplo, compuestos o complejos de osmio, rutenio, hierro y cobalto. Se  
 10 reconocerá que muchas especies redox descritas para su uso con un componente polimérico pueden usarse también sin componente polimérico.

**[0057]** Un tipo de agente de transferencia de electrones polimérico contiene una especie redox unida por enlace covalente en una composición polimérica. Un ejemplo de este tipo de mediador es poli(vinilferroceno). Otro  
 15 tipo de agente de transferencia de electrones contiene una especie redox unida por enlace iónico. Este tipo de mediador puede incluir un polímero cargado acoplado con una especie redox de carga opuesta. Entre los ejemplos de este tipo de mediador se incluyen un polímero con carga negativa acoplado con una especie redox de carga positiva tal como un catión de polipiridilo de osmio o rutenio. Otro ejemplo de un mediador unido por enlace iónico es un polímero con carga positiva tal como poli(4-vinilpiridina) o poli(1-vinilimidazol) cuaternizado acoplado con una  
 20 especie redox de carga negativa tal como ferricianuro o ferrocianuro. En otras realizaciones, los agentes de transferencia de electrones incluyen una especie redox unida por enlace coordinado a un polímero. Por ejemplo, el mediador puede estar formado por la coordinación de un completo 2,2'-bipiridilo de osmio o cobalto con poli(1-vinilimidazol) o poli(4-vinilpiridina).

**[0058]** Los agentes de transferencia de electrones adecuados son complejos de metal de transición osmio con uno o más ligandos, teniendo cada ligando un heterociclo que contiene nitrógeno tal como 2,2'-bipiridina, 1,10-fenantrolina, 1-metilo, 2-piridilbimidazol, o derivados de los mismos. Los agentes de transferencia de electrones pueden tener también uno más ligandos unidos por enlace covalente en un polímero, teniendo cada ligando al menos un heterociclo que contiene nitrógeno, tal como piridina, imidazol, o derivados de los mismos.. Los agentes  
 30 de transferencia de electrones pueden tener también uno o más ligandos unidos por enlace covalente en un polímero, teniendo cada ligando al menos un heterociclo que contiene nitrógeno, tal como piridina, imidazol, o derivados de los mismos. Un ejemplo de un agente de transferencia de electrones incluye (a) un polímero o copolímero que tiene grupos funcionales piridina o imidazol y (b) cationes osmio que forman complejo con dos ligandos, conteniendo cada ligando 2,2'-bipiridina, 1,10-fenantrolina, o derivados de los mismos, de manera que los dos ligandos no son necesariamente el mismo. Algunos derivados de 2,2'-bipiridina para formación de complejos con el catión osmio incluyen pero no se limitan a 4,4'-dimetil-2,2'-bipiridina y mono-, di-, y polialcoxi- 2,2'-bipiridinas, tales como 4,4'-dimetoxi-2,2'-bipiridina. Los derivados de 1,10-fenantrolina para la formación de complejo con el catión osmio incluyen pero no se limitan a 4,7-dimetil-1,10-fenantrolina y mono-, di-, y polialcoxi-1,10-fenantrolinas, tales como 4,7-dimetoxi- 1,10-fenantrolina. Entre los polímeros para formación de complejo con el catión osmio se  
 40 incluyen pero no se limitan a polímeros y copolímeros de poli(1-vinilimidazol) (referidos como "PVI") y poli(4-vinilpiridina) (referidos como "PVP"). Entre los sustituyentes de copolímeros adecuados de poli(1-vinilimidazol) se incluyen acrilonitrilo, acrilamida, y N-vinilimidazol sustituido o cuaternizado, por ejemplo, agentes de transferencia de electrones con osmio que forma complejo con un polímero o copolímero de poli(1-vinilimidazol).

**[0059]** Las realizaciones pueden emplear agentes de transferencia de electrones que tienen un potencial redox comprendido entre aproximadamente -200 mV y aproximadamente +200 mV con respecto al electrodo de calomelanos estándar (ECE). La capa de detección puede incluir también un catalizador que es capaz de catalizar una reacción del analito. En algunas realizaciones, el catalizador puede actuar también como un agente de transferencia de electrones. Un ejemplo de un catalizador adecuado es una enzima que cataliza una reacción del  
 50 analito. Por ejemplo, cuando el analito de interés es glucosa puede usarse un catalizador, tal como glucosa-oxidasa, glucosa-deshidrogenasa (por ejemplo, glucosa-deshidrogenasa dependiente de pirroloquinolina quinona (PQQ), glucosa-deshidrogenasa dependiente de dinucleótido de flavina y adenina (FAD), o glucosa-deshidrogenasa dependiente de dinucleótido de nicotinamida y adenina (NAD)). Cuando el analito de interés es lactato puede usarse una lactato-oxidasa o una lactato-deshidrogenasa. Cuando el analito de interés es el oxígeno o cuando se genera o  
 55 se consume oxígeno como respuesta a una reacción del analito, puede usarse lacasa.

**[0060]** En algunas realizaciones, un catalizador puede unirse a un polímero, reticulando el catalizador con otro agente de transferencia de electrones (que, tal como se describe anteriormente, puede ser polimérico). En algunas realizaciones puede usarse también un segundo catalizador. Este segundo catalizador puede usarse para

catalizar la reacción de un compuesto de producto resultante de la reacción catalizada del analito. El segundo catalizador puede operar con un agente de transferencia de electrones para electrolizar el compuesto de producto con el fin de generar una señal en el electrodo de trabajo. Alternativamente, puede proporcionarse un segundo catalizador en una capa de eliminación de interferentes para catalizar reacciones que eliminan interferentes.

5

**[0061]** Algunas realizaciones incluyen una capa de detección Wired Enzyme™ que trabaja con un potencial de oxidación suave, por ejemplo, un potencial de aproximadamente +40 mV. Esta capa de detección usa un mediador basado en osmio (Os) diseñado para funcionamiento a bajo potencial y está anclada de forma estable en una capa polimérica. En consecuencia, en algunas realizaciones el elemento de detección es un componente activo redox que incluye (1) moléculas de mediador basado en osmio fijadas por ligandos estables (bidentados) anclados a un esqueleto polimérico, y (2) moléculas de la enzima glucosa-oxidasa. Estos dos constituyentes están reticulados entre sí.

**[0062]** Con el detector puede incluirse una capa limitadora de transporte en masa (no mostrada), por ejemplo, una capa de modulación de flujo de analito, para que actúe como una barrera de limitación de difusión con el fin de reducir la velocidad de transporte en masa del analito, por ejemplo, glucosa o lactato, en la región alrededor de los electrodos de trabajo. Las capas limitadoras de transporte en masa son útiles para limitar el flujo de un analito a un electrodo de trabajo en un detector electroquímico de manera que el detector responda linealmente en un gran intervalo de concentraciones de analito y sea fácil de calibrar. Las capas limitadoras de transporte en masa pueden incluir polímeros y pueden ser biocompatibles. Una capa limitadora de transporte en masa puede servir para numerosas funciones, por ejemplo, funcionalidades de una capa biocompatible y/o puede proporcionarse como capa de eliminación de interferentes por la capa limitadora de transporte en masa.

**[0063]** En algunas realizaciones, una capa limitadora de transporte en masa es una membrana compuesta por polímeros reticulados que contienen grupos de nitrógeno heterocíclicos, tales como polímeros de polivinilpiridina y polivinilimidazol. Las realizaciones incluyen también membranas que están hechas de un poliuretano, o poliéter uretano, o un material relacionado químicamente, o membranas que están hechas de silicona, y similares.

**[0064]** Según algunas realizaciones, una membrana está formada por reticulación *in situ* de un polímero, modificado con una fracción de ion bipolar, un componente de copolímero sin piridina, y opcionalmente otra fracción que es hidrófila o hidrófoba, y/o tiene otras propiedades deseables, en una solución de tampón de alcohol. El polímero modificado puede estar hecho de un polímero precursor que contiene grupos nitrógeno heterocíclicos. Opcionalmente, pueden usarse modificadores hidrófilos o hidrófobos para un "ajuste fino" de la permeabilidad de la membrana resultante para un analito de interés. Pueden usarse modificadores hidrófilos opcionales, tales como modificadores de poli(etilenglicol), hidroxilo o polihidroxilo, para mejorar la biocompatibilidad del polímero o de la membrana resultante.

**[0065]** Una membrana puede estar formada *in situ* por la aplicación de una solución de tampón de alcohol de un agente de reticulación y un polímero modificado sobre una capa de detección que contiene enzimas y que permite que la solución se cure durante aproximadamente uno o dos días u otro periodo de tiempo apropiado. La solución de polímero del agente de reticulación puede aplicarse a la capa de detección mediante la colocación de una o varias gotas de la solución en el detector, sumergiendo el detector en la solución, o similares. Generalmente, el grosor de la membrana se controla mediante la concentración de la solución, por el número de gotas de la solución aplicada, por el número de veces en que se sumerge el detector en la solución, o por cualquier combinación de estos factores. Una membrana aplicada de esta manera puede tener cualquier combinación de las siguientes funciones: (1) limitación de transporte en masa, es decir, reducción del flujo de analito que puede alcanzar la capa de detección, (2) mejora de la biocompatibilidad, o (3) reducción de interferentes.

**[0066]** Los detectores electroquímicos pueden emplear cualquier técnica de medida adecuada. Por ejemplo, pueden detectar corriente o pueden emplear potenciometría. La técnica puede incluir, pero no se limita a amperometría, coulombiometría, voltametría. En algunas realizaciones, los sistemas de detección pueden ser ópticos, colorimétricos, y similares.

**[0067]** En algunas realizaciones, el sistema de detección detecta peróxido de hidrógeno para inferir niveles de glucosa. Por ejemplo, puede construirse un sensor de detección de peróxido de hidrógeno en el que una capa de detección incluye enzimas tales como óxidos de glucosa, glucosa-deshidrogenasa, o similares, y se coloca en proximidad con el electrodo de trabajo. La capa de detección puede cubrirse mediante una membrana que es permeable selectivamente a la glucosa. Una vez que la glucosa pasa a través de la membrana, es oxidada por la enzima y la glucosa-oxidasa reducida puede ser entonces ser oxidada mediante la reacción con oxígeno molecular

para producir peróxido de hidrógeno.

- [0068]** Algunas realizaciones incluyen un sensor de detección de peróxido de hidrógeno construido a partir de una capa de detección preparada por reticulación de dos componentes juntos, por ejemplo: (1) un compuesto redox tal como un polímero redox que contiene complejos de polipiridilo de Os pendientes con potenciales de oxidación de aproximadamente +200 mV con respecto a ECE, y (2) peryodato de peroxidasa de rábano picante (PRP). Dicho detector funciona en un modo reductor; el electrodo de trabajo está controlado a un potencial negativo con el del complejo de Os, lo que produce una reducción mediada de peróxido de hidrógeno a través del catalizador de PRP.
- 10 **[0069]** En otro ejemplo, puede construirse un detector potenciométrico del modo siguiente. Se construye una capa de detección de glucosa por reticulación conjunta de (1) un polímero redox que contiene complejos de polipiridilo de OS pendiente con potenciales de oxidación de aproximadamente -200 mV a +200 mV con respecto a ECE, y (2) glucosa-oxidasa. Este detector puede usarse a continuación en un modo potenciométrico, mediante la exposición del detector a una solución que contiene glucosa, en condiciones de flujo de corriente nulo, y que permite que la relación entre Os reducido/oxidado alcance un valor de equilibrio. La relación entre Os reducido/oxidado varía de forma reproducible con la concentración de glucosa, y provocará que el potencial del electrodo varíe de una forma similar.
- 15 **[0070]** Un detector puede incluir también un agente activo como, por ejemplo, agente o agentes de anticoagulación y/o antiglucofíticos dispuestos en al menos una parte de un detector que está colocada en un usuario. Un agente de anticoagulación puede reducir o eliminar la coagulación de sangre u otro líquido corporal alrededor del detector, especialmente después de la inserción del detector. Los coágulos de sangre pueden incrustarse en el detector o reducir de forma irreproducible la cantidad de analito que se difunde en el detector. Entre los ejemplos de agentes de anticoagulación útiles se incluyen heparina y activador tisular del plasminógeno (TPA), así como otros agentes de anticoagulación conocidos. Las realizaciones pueden incluir un agente antiglucofítico o un precursor del mismo. Algunos ejemplos de agentes antiglucofíticos son gliceraldehído, ion fluoruro y manosa. El término "antiglucofítico" se usa ampliamente en la presente memoria descriptiva para incluir cualquier sustancia que al menos retarde el consumo de glucosa por las células vivas.
- 25 **[0071]** Los detectores descritos en la presente memoria descriptiva pueden configurarse para no necesitar calibrado del sistema o no necesitar usuario. Por ejemplo, un detector puede estar calibrado en fábrica y no necesitar un calibrado posterior. En algunas realizaciones, puede requerirse un calibrado, aunque puede realizarse sin intervención del usuario, es decir, puede ser automático. En aquellas realizaciones en las que se requiere calibrado por parte del usuario, el calibrado puede realizarse según un calendario predeterminado o puede ser dinámico, es decir, el tiempo para el cual pueda ser determinado por el sistema según una base en tiempo real de acuerdo con diversos factores, tales como, pero sin limitarse a ellos, la concentración de glucosa y/o la temperatura y/o la tasa de cambio de la glucosa, etc.
- 30 **[0072]** El calibrado puede realizarse usando una tira de prueba *in vitro* u otro calibrador, por ejemplo, una pequeña tira de prueba de muestra tal como una tira de prueba que necesita menos de aproximadamente 1 microlitro de muestra (por ejemplo tiras de prueba de monitorización de glucosa en sangre FreeStile® de Abbott Diabetes Care Inc. de Alameda, California). Por ejemplo, pueden usarse tiras de prueba que necesitan menos de aproximadamente 1 nanolitro de muestra. En algunas realizaciones, un detector puede calibrarse usando sólo una muestra de líquido corporal por episodio de calibrado. Por ejemplo, un usuario necesita sólo pinchar en una parte del cuerpo una vez para obtener una muestra para un episodio de calibrado (por ejemplo, para una tira de prueba), o puede pinchar más de una vez en un periodo de tiempo breve si en principio se obtiene un volumen de muestra insuficiente. Las realizaciones incluyen la obtención y el uso de múltiples muestras de líquido corporal para un episodio de calibrado dado, en el que los valores de glucosa de cada muestra son sustancialmente similares. Los datos obtenidos de un episodio de calibrado dado pueden usarse independientemente para calibrar o bien combinarse con datos obtenidos de episodios de calibrado anteriores, por ejemplo, un promediado que incluye ponderación, etc., para el calibrado. En algunas realizaciones, el sistema debe ser calibrado sólo una vez por un usuario, en el que no se requiere recalibrado del sistema.
- 45 **[0073]** Un sistema de analito puede incluir un sistema de alarma opcional que, por ejemplo, basándose en la información de un procesador, avisa al paciente de una situación potencialmente perjudicial del analito. Por ejemplo, si el analito es la glucosa, un sistema de alarma puede avisar al usuario de condiciones tales como hipoglucemia y/o hiperglucemia y/o hipoglucemia inminente, y/o hiperglucemia inminente. Un sistema de alarma puede desencadenarse cuando los niveles de analito alcanzan o superan un valor umbral. Un sistema de alarma puede ser activado también, o alternativamente, cuando la tasa de cambio o la aceleración de la tasa de cambio en el aumento
- 50

o disminución del nivel de analito se aproxima, alcanza o supera la tasa o aceleración umbral. Por ejemplo, en el caso de un sistema de monitorización de glucosa, puede activarse un sistema de alarma si la tasa de cambio en la concentración de glucosa supera un valor umbral que podría indicar que es probable que se produzca una situación de hiperglucemia o hipoglucemia. Un sistema puede incluir también alarmas del sistema que notifican a un usuario información del sistema tal como estado de la batería, calibrado, desalojamiento del detector, mal funcionamiento del detector, etc. Las alarmas pueden ser, por ejemplo, auditivas y/o visuales. Pueden usarse otros sistemas de alarma de estimulación del detector, lo que incluye sistemas de alarma que se calientan, se enfrían, vibran o producen un shock eléctrico leve cuando se activan.

10 **[0074]** La invención objeto también incluye detectores usados en sistemas de administración de fármacos basados en detectores. El sistema puede proporcionar un fármaco para contrarrestar el nivel alto o bajo del analito en respuesta a las señales de uno o más detectores. Alternativamente, el sistema puede monitorizar la concentración de fármaco para garantizar que el fármaco se mantiene dentro de un intervalo terapéutico deseado. El sistema de administración de fármaco puede incluir uno o más (por ejemplo, dos o más) detectores, una unidad de tratamiento tal como un emisor, una unidad de receptor/pantalla y un sistema de administración de fármaco. En algunos casos, parte o la totalidad de los componentes puede integrarse en una sola unidad. El sistema de administración de fármaco basado en detectores puede usar datos del uno o más detectores para proporcionar la entrada necesaria para un algoritmo/mecanismo de control con el fin de ajustar la administración de fármacos, por ejemplo, de forma automática o semiautomática. A modo de ejemplo, puede usarse un detector de glucosa para controlar y ajustar la administración de insulina desde una bomba de insulina externa o implantada.

15 **[0075]** La FIG. 6 ilustra un ejemplo de una unidad de inserción de detector, o unidad de suministro de detector, usada en una o más realizaciones de la presente descripción. En referencia a la FIG. 6, se muestra una realización de un dispositivo de inserción 600 que tiene una cabeza o manilla micrométrica 602. La manilla 602 puede unirse a una varilla roscada 604. La varilla roscada 604 puede ser recibida a través de un orificio o inserción roscados en un elemento cruzado de alojamiento fijo 606. Un extremo distal de la varilla roscada 604 puede unirse de forma giratoria o fija a un elemento de compresión 608. El elemento de compresión 608 puede ser móvil con respecto al soporte 610 para comprimir el resorte de accionamiento 612 intermedio.

30 **[0076]** El soporte 610 puede proporcionarse con elementos arponados 614 para engarzarse con los topes 616 dentro del alojamiento 618 con el fin de retener el soporte 610 de forma desprendible en una posición recogida, similar a las disposiciones de las realizaciones descritas anteriormente. El dispositivo de inserción 600 puede proporcionarse con un botón accionador para liberar los dedos arponados 614 de los topes 616 como también se ha descrito anteriormente, lo que permite que el resorte de accionamiento 612 active el soporte 610 hacia abajo con el elemento de inserción y/o que el detector 620 sea introducido en la piel del paciente. También puede proporcionarse un resorte de retorno 622 para desplegar el soporte 610 en el alojamiento 618 después de la inserción del detector. En otra realización de la presente descripción, pueden usarse otros tipos de unidad de suministro de detectores en lugar de la unidad de suministro de detector mostrada en la FIG. 6 y descrita anteriormente. La unidad de suministro de detector o el dispositivo de inserción 600 (FIG. 6) puede ensamblarse y embalarse con el detector de análisis 620 antes de exponer el procedimiento de ensamblaje a una esterilización de manera que todo el ensamblaje de inserción del detector que incluye el detector de análisis 620 se exponga a uno o más procedimientos de esterilización usando, por ejemplo irradiación con haces de electrones. Este procedimiento no sigue las realizaciones de la presente invención y se describe sólo a modo de ilustración. Debe observarse que mientras en la presente memoria descriptiva se expone la irradiación con haces de electrones para esterilización, de acuerdo con otros aspectos de la presente descripción, puede proporcionarse esterilización adicional a todos o uno o más componentes, o partes del ensamblaje que incluye la unidad de suministro de detector o dispositivo de inserción 600 (FIG. 6) y con el detector de análisis 620.

50 **[0077]** Puede usarse irradiación con haces de electrones para la esterilización de un dispositivo médico. El procedimiento de uso de irradiación con haces de electrones inactiva o destruye microorganismos u otros contaminantes en o dentro del dispositivo médico tales como el ensamblaje de inserción del detector. En un aspecto, un procedimiento de esterilización mediante irradiación con haces de electrones puede incluir el barrido de un haz intenso de electrones de alta energía a través del dispositivo objeto. La irradiación con haces de electrones puede ser un procedimiento de penetración, que permite que el dispositivo médico objeto esté ya embalado en su embalaje final antes del procedimiento de irradiación.

55 **[0078]** Así, mediante la esterilización del dispositivo médico después de que haya sido embalado, se reduce la posibilidad de contaminación durante el tiempo entre la esterilización y el embalaje. Además, la irradiación con haces de electrones puede penetrar más comúnmente en materiales de embalaje usados, lo que incluye pero no se

limita a, la mayor parte de los materiales de embalaje de plástico, metal y cartón de manera que la esterilización del ensamblaje del dispositivo médico embalado en un material de embalaje produce una esterilización eficaz sin que el material de embalaje reduzca los efectos del procedimiento de esterilización.

5 **[0079]** En referencia ahora a las Figuras, en un aspecto, las FIG. 7A y 7B muestran dos enfoques para la esterilización mediante irradiación con haces de electrones en aspectos de la presente descripción. Por ejemplo, la esterilización mediante irradiación con haces de electrones puede realizarse con dos aceleradores de haces de electrones, tal como se muestra en la FIG. 7A, o con un único acelerador de haces de electrones tal como se muestra en la FIG. 7B. Pueden usarse más de dos aceleradores de haces de electrones si, por ejemplo, un objeto,  
10 como un embalaje, dispositivo o material, es suficientemente grande o denso de manera que más para la esterilización se desean más de dos lados de haces de electrones.

**[0080]** En un aspecto, los aceleradores de haces de electrones pueden usarse para acelerar electrones en la corriente de electrones de carga alta concentrada usada para la irradiación con haces de electrones. Cuando los  
15 materiales pasan a través de la corriente de electrones, la energía de la corriente puede ser absorbida. La absorción de esta energía altera los enlaces químicos y biológicos. En determinados niveles de absorción, también conocidos como dosis de absorción, pueden destruirse cadenas de ADN y células reproductoras de microorganismos, con lo que se esteriliza eficazmente el ensamblaje o embalaje objeto. La dosis de irradiación es importante, ya que una dosis demasiado baja podría no producir una esterilización completa, mientras que una dosis demasiado alta puede  
20 producir efectos adversos en los materiales del embalaje objeto, o en el dispositivo que se va a esterilizar.

**[0081]** Dependiendo del tamaño del objeto, el material, la densidad y el nivel de irradiación deseado, la esterilización mediante el uso de irradiación con haces de electrones puede realizarse en apenas un minuto por embalaje. Dado que la degradación de materiales del ensamblaje objeto en el embalaje o en el dispositivo en sí  
25 puede guardar correlación con el tiempo de irradiación, cuanto menor sea el tiempo necesario para irradiar el embalaje o dispositivo objeto con la dosis de irradiación objeto, menor degradación de materiales puede producirse. Además, el objeto esterilizado puede no necesitar ningún tiempo de aireación después de la esterilización antes de estar listo para el transporte y/o la distribución.

30 **[0082]** En un aspecto, el procedimiento de irradiación con haces de electrones puede penetrar dentro del embalaje de los dispositivos que se esterilizarán, permitiendo por tanto la esterilización después de que los dispositivos sean embalados en su configuración de embalaje final. Así se reduce el riesgo de contaminación entre el procedimiento de esterilización y el procedimiento de embalaje final. El poder de penetración de la irradiación con haces de electrones está correlacionado con el tamaño del embalaje, la orientación del embalaje, la densidad del  
35 embalaje y la potencia del acelerador de haces de electrones. Cuando más grande y denso sea el embalaje, más potencia puede necesitarse en el haz de electrones para conseguir una penetración completa.

**[0083]** En referencia de nuevo a la FIG. 7A, pueden usarse dos aceleradores de haces de electrones 710, 720 para conseguir una esterilización completa. Puede colocarse un acelerador de haces de electrones 710 en un  
40 lado del objeto 701a, mientras que el segundo acelerador de haces de electrones 720 puede colocarse en el lado opuesto. Esta configuración puede permitir que los dos haces de electrones 711, 721 compartan los requisitos de penetración con el fin de irradiar el interior del objeto 701a para la dosis de irradiación deseada.

**[0084]** En referencia ahora a la FIG. 7B, puede usarse un único acelerador de haces de electrones 730 para  
45 esterilización mediante irradiación con haces de electrones. En este caso, un único acelerador de haces de electrones 730 puede producir el haz de electrones 731 para irradiar un embalaje 701b. Este enfoque puede ser más eficaz para esterilizar embalajes que pueden ser más pequeños o menos densos, con lo que así no se necesita el uso de dos o más haces de electrones para conseguir una penetración completa para esterilización.

50 **[0085]** Otras realizaciones pueden incluir, pero no se limitan a, el uso de un único acelerador de haces de electrones para irradiar un único lado de un objeto, seguido por un procedimiento de rotación del objeto y posterior irradiación de un segundo lado con el mismo acelerador de haces de electrones. Esto puede producir un efecto similar al procedimiento de uso de dos aceleradores de haces de electrones, sin embargo, sólo requeriría el hardware de un único acelerador de haces de electrones. Además, pueden usarse tres o más aceleradores de  
55 haces de electrones para penetración desde más de dos lados de un objeto como, por ejemplo, desde los lados izquierdo, derecho y superior.

**[0086]** La determinación de cuántos aceleradores de haces de electrones se usarán en la esterilización mediante irradiación con haces de electrones de un objeto puede determinarse basándose en el tamaño y la

densidad de un objeto en combinación con la potencia de los aceleradores de haces de electrones que se usan en el procedimiento y los mínimos y máximos de dosificación de irradiación interna y de superficie deseados para una esterilización completa sin comprometer la integridad del objeto, el embalaje o el dispositivo que se va a esterilizar.

- 5 **[0087]** Además, el procedimiento de irradiación con haces de electrones puede incluir una exposición continua o una exposición intermitente, y el acelerador de haces de electrones puede ser de una potencia continua o una potencia variable, dependiendo de la maquinaria disponible y de las determinaciones para conseguir las limitaciones deseadas de dosis interna y de superficie.
- 10 **[0088]** Las FIG. 8A y 8B ilustran sistemas para esterilización mediante irradiación con haces de electrones de acuerdo con aspectos de la presente descripción. En referencia a la FIG. 8A, se muestra un sistema para esterilización mediante irradiación con haces de electrones que usa dos aceleradores de haces de electrones 810, 820. Puede colocarse un objeto, tal como un embalaje que contiene un dispositivo destinado a esterilización 801a en una cinta transportadora 802a, o equivalente, para el paso por los haces de electrones 811, 821 generados por los  
15 aceleradores de haces de electrones 810, 820.
- [0089]** En referencia a la FIG. 8A, puede colocarse un primer acelerador de haces de electrones 810 en un lado de la cinta transportadora 802a, lo que permite que el haz de electrones 811 irradie el objeto 801a desde un primer lado. Esta primera irradiación puede no ser necesaria para tener una penetración completa, ya que el  
20 segundo haz de electrones 821 puede irradiar desde el lado opuesto, completando así la penetración de los haces de electrones. Después de pasar por el primer haz de electrones 811 durante un periodo de tiempo predeterminado en un nivel de potencia prefijado, el objeto 801a puede pasar por el segundo haz de electrones 821, también durante otro periodo de tiempo predeterminado a una potencia prefijada. La duración del tiempo predeterminado y la magnitud de la potencia prefijada de cada haz de electrones 811, 821 pueden determinarse basándose en el tamaño  
25 y la densidad del objeto 801a y en las dosis deseadas de irradiación con haces de electrones de superficie e interna. En referencia a la FIG. 8B, se muestra un sistema para esterilización mediante irradiación con haces de electrones que usa un único acelerador de haces de electrones 830. Puede colocarse un objeto destinado a esterilización 801b en una cinta transportadora 802b, o equivalente, para su paso por un haz de electrones 831 generado por un acelerador de haces de electrones 830. El acelerador de haces de electrones 830 puede colocarse en un lado o  
30 encima (tal como se muestra en la FIG. 8B) de la cinta transportadora 802b, lo que permite que el haz de electrones 831 irradie el objeto 801b durante un periodo de tiempo predeterminado en nivel de potencia prefijado. La duración del tiempo predeterminado y el nivel de potencia prefijada del haz de electrones 831 pueden determinarse basándose en el tamaño y la densidad del objeto 801b y en las dosis deseadas de irradiación con haces de electrones de superficie e interna.  
35
- [0090]** Otras realizaciones pueden incluir, pero no se limitan a, sistemas que usan tres o más aceleradores de haces de electrones o sistemas que usan un único acelerador de haces de electrones con funciones rotacionales para irradiar un embalaje desde múltiples lados usando el mismo haz de electrones.
- 40 **[0091]** En una realización de la presente descripción, la irradiación con haces de electrones puede usarse para la esterilización de un detector de analitos. Además, la irradiación con haces de electrones puede usarse para la esterilización separada de un detector de analitos y un kit de inserción del detector de analitos o una unidad de suministro de detector de analitos.
- 45 **[0092]** En otra realización de la presente descripción, la irradiación con haces de electrones puede usarse para la esterilización separada de un detector de analitos, una unidad de suministro de detector de analitos o un sistema de monitorización continua de analitos. La FIG. 9 es un organigrama que representa las etapas que pueden usarse para el embalaje de unidades de suministro de detector de analitos con vistas a su transporte a una instalación para esterilización mediante irradiación con haces de electrones, que no está de acuerdo con la presente  
50 invención y se describe sólo a modo de ilustración. En referencia a la FIG. 9, una unidad de suministro de detector de analitos, que incluye un detector de analitos, puede embalarse en un embalaje sellado hermético individual 910. El embalaje puede ser suficientemente pequeño para facilitar su transporte y almacenamiento, y también suficientemente robusto para ayudar a evitar daños en el detector de analitos y la unidad de suministro de detector de analitos.  
55
- [0093]** Puede embalarse un número predeterminado de las unidades de suministro de detector de analitos embaladas en una caja, por ejemplo, fabricada con material de carbón, para su manipulación 920. La caja puede estar hecha alternativamente de materiales que incluyen pero no se limitan a, plásticos, maderas o metales. La caja de cartón puede diseñarse de manera que permita que las unidades de suministro de detector de analitos

embaladas se mantengan estáticas durante el transporte, mediante, por ejemplo, el uso de ranuras o una bandeja moldeada. Es conveniente que las unidades de suministro de detector de analitos permanezcan estáticas durante el transporte de manera que se reduzca al mínimo la posibilidad de que las unidades de suministro de detector de analitos sufran daños durante el transporte. En el caso en que la caja de cartón no se llene hasta su capacidad con las unidades de suministro de detector de analitos, pueden colocarse unidades ficticias o simuladas etiquetadas adecuadamente en los lugares vacíos de la caja de cartón 921.

**[0094]** Las cajas de unidades de suministro de detector de analitos que incluyen unidades simuladas mezcladas con ensamblajes reales de dispositivos pueden etiquetarse en consecuencia para identificar respectivamente cada caja. A continuación las cajas de cartón de unidades de suministro de detector de analitos pueden embalarse en cajones más grandes, hechos preferentemente de un material de cartón, para mayor facilidad de manipulación 930. El cajón puede prepararse alternativamente con materiales que incluyen pero no se limitan a, plásticos, maderas o metales. Las cajas de unidades de suministro de detector de analitos pueden orientarse en la misma dirección dentro del cajón de cartón para una irradiación uniforme en el procedimiento de esterilización.

**[0095]** Para proteger las unidades de suministro de detector de analitos durante la esterilización y/o alcanzar el nivel de esterilización deseado, las cajas o contenedores llenos de unidades simuladas pueden colocarse en cada extremo del cajón. En el caso en que el cajón no esté lleno hasta su capacidad con cajas de unidades de suministro de detector de analitos ensambladas que incluyen detectores de analitos, pueden colocarse cajas adicionales llenas de unidades simuladas en el cajón 931. Las cajas llenas completamente de unidades simuladas y las cajas llenas parcialmente con unidades simuladas pueden colocarse en los dos extremos de los cajones, mientras que las cajas llenas completamente con unidades de suministro de detectores de analitos pueden colocarse en el centro del cajón.

**[0096]** Puede colocarse una pegatina de esterilización en la solapa lateral del cajón 940 para indicar la terminación del procedimiento de esterilización, y el cajón puede sellarse de forma estanca para el transporte a la instalación para esterilización mediante irradiación con haces de electrones 950. Los cajones que contienen cajas parcialmente llenas o más de las dos cajas simuladas requeridas, pueden etiquetarse como cajones parciales. Los detectores de analitos en solitario, sin la unidad de suministro de detector de analitos, pueden embalarse en embalaje hermético antes de ser esterilizados usando irradiación con haces de electrones. El detector de analitos y la unidad de suministro de analitos se embalan por separado y se esterilizan por separado con haces de electrones de acuerdo con las realizaciones de la presente invención. La FIG. 10 ilustra un sistema para esterilizar un detector de analitos y una unidad de suministro de detector de analitos que no está de acuerdo con la presente invención y se muestra sólo para ilustración. En referencia a la FIG. 10 puede cargarse un detector de analitos 1001 en una unidad de suministro de detector de analitos 1002. Este detector de analitos 1001 y esta unidad de suministro de detector de analitos 1002 pueden ser una parte de un sistema de monitorización continua de analito. La unidad de suministro de detector de analitos 1002 ensamblado con el detector de analitos 1001 puede embalarse en un embalaje estanco 1003. Puede colocarse un número predeterminado de embalajes 1003 en una caja 1010, que puede tener ranuras 1011 para garantizar la estabilidad de los embalajes 1003 cuando se colocan dentro de la caja 1010. La estabilidad de los embalajes 1003 evita daños potenciales en la unidad de suministro de detector de analitos 1002 y el detector 1001 durante el transporte. Además, en el caso en el que exista un número insuficiente de embalajes 1003 para llenar la caja 1010 completamente, pueden usarse embalajes simulados o ficticios 1012 para llenar las ranuras vacías 1011. Estos embalajes simulados 1012 pueden usarse para garantizar la uniformidad en todo el embalaje, y además, para determinar las dosis/niveles de irradiación deseados. Una vez llenas, las cajas 1010 pueden cargarse en cajones 1020. Los cajones 1020 pueden diseñarse de manera que contengan un número específico de cajas 1010, con dos cajas simuladas 1015, una en cada extremo del cajón 1020. Las cajas 1010 pueden cargarse en la misma orientación una con respecto a otra para garantizar la consistencia en el procedimiento de irradiación.

**[0097]** En el caso en el que exista un número insuficiente de cajas 1010 para llenar el cajón 1020, pueden usarse cajas simuladas 1015 adicionales. Las cajas simuladas 1015 y las cajas parcialmente llenas 1014 pueden colocarse en los extremos de los cajones 1020. Una vez que se carga un cajón 1020, puede transportarse al sistema de irradiación con haces de electrones 1030. Los cajones 1020 pueden cargarse en una cinta transportadora 1033, o equivalente, en la que se exponen a los haces de electrones de uno o más aceleradores de haces de electrones 1031, 1032. Aunque la FIG. 10 representa un sistema 1030 que incluye dos aceleradores de haces de electrones 1031, 1032, dentro del alcance de la presente descripción, el sistema puede diseñarse para trabajar con sólo un acelerador de haces de electrones o tres o más aceleradores de haces de electrones. En referencia de nuevo a la FIG. 10, los cajones 1020 pueden ser irradiados desde un primer lado por un primer acelerador de haces de electrones 1031 durante un periodo de tiempo predeterminado en un nivel de potencia prefijado, en una irradiación continua o en ráfagas intermitentes. Posteriormente, los cajones 1020 pueden ser irradiados desde un segundo lado

por un segundo acelerador de haces de electrones 1032 durante un periodo de tiempo predeterminado en un nivel de potencia prefijado. Estos periodos de irradiación y niveles de potencia prefijados pueden determinarse basándose en las dosis internas y de superficie deseadas. En un aspecto, la esterilización de la unidad de suministro de detector embalada que incluye el detector de analitos puede incluir dos irradiaciones laterales que usan dos aceleradores de haces de electrones, cada uno con 6 MeV a 1 KW. Este procedimiento puede configurarse para esterilizar material de hasta 61 cm de longitud y 51 cm de altura con 30 cm de grosor, lo que produce una densidad multiplicada por el grosor que es igual a 4,5 g/cm<sup>2</sup> frente al haz de electrones.

10 **[0098]** En un aspecto, el detector de analitos en un embalaje estanco puede ser irradiado con haces de electrones para alcanzar la esterilización con una dosis de al menos aproximadamente 25 kGy para producir aproximadamente un NGE (nivel de garantía de esterilidad) de 10<sup>-6</sup>, o preferentemente a aproximadamente 30 kGy de dosis en la superficie del objeto, y en un aspecto, la dosis para la irradiación con haces de electrones puede estar entre aproximadamente 25 kGy y 60 kGy.

15 **[0099]** En otra realización, la irradiación con haces de electrones puede usarse para la esterilización de parte o la totalidad de un sistema de monitorización de analito continuo. En otra realización, la irradiación con haces de electrones puede usarse para la esterilización de parte o la totalidad de cualquier dispositivo médico o sistema de dispositivos médicos. En algunas realizaciones de la presente descripción, el ensamblaje de dispositivo médico para la esterilización puede incluir uno o más componentes electrónicos, un detector de analitos que incluye agentes de  
20 detección activos y/o productos químicos y/o componentes biológicos relacionados con la detección de analitos dispuestos en el detector, una unidad de suministro de detector que incluye una unidad de montaje, una aguja de inserción tal como un dispositivo de introducción y/o adhesivo, o una o más combinaciones de los mismos. Las configuraciones de ejemplo de dicho ensamblaje de dispositivo médico para esterilización pueden encontrarse, por ejemplo, en la patente de EE.UU. nº 6.175.752. En particular, en realizaciones de la presente descripción, se  
25 proporcionan procedimientos de esterilización que consiguen la esterilización en un nivel seguro de garantía de esterilidad, como por ejemplo un NGE de 10<sup>-6</sup>, en el que los procedimientos de esterilización se realizan en el ensamblaje del dispositivo médico en condición de posfabricación, en un estado total o parcialmente ensamblado. En otras realizaciones, el NGE del objeto mayor o menor puede implementarse dependiendo del dispositivo o ensamblaje para esterilización. Algún ensamblaje de dispositivo médico como, por ejemplo el ensamblaje de  
30 monitorización de analito, puede incluir una pluralidad de componentes tales como componentes electrónicos, como un emisor, un microprocesador, un dispositivo de memoria y similares, un detector que incluye agentes de detección activos, tales como enzimas relacionadas con detección de analitos, dispuestas en el detector, una unidad de suministro de detector que incluye, por ejemplo, una aguja de inserción, una unidad de montaje, tal como un adhesivo, o una o más combinaciones de los mismos. Cada componente puede tener diversas limitaciones y/o  
35 requisitos para la esterilización, en el que una determinada rutina de esterilización puede ser ineficaz o dañar potencialmente el componente de parte del ensamblaje general. Por ejemplo, la esterilización basada en irradiación con haces de electrones puede dañar los componentes electrónicos del ensamblaje de dispositivo médico. Además, los procedimientos de esterilización que usan altas temperaturas y/o altos niveles de humedad pueden provocar daños o erosión de las enzimas u otros productos químicos o biológicos en el detector de analitos que incluyen  
40 enzimas, u otros productos químicos o biológicos. Además, la exposición a altos niveles de humedad usados en conjunción con la rutina de esterilización puede convertir al adhesivo (o reducir la eficacia o la duración del adhesivo) cuando el ensamblaje que se va a esterilizar incluye adhesivo como, por ejemplo, la unidad de montaje/base del ensamblaje de dispositivo médico expuesta anteriormente.

45 **[0100]** En consecuencia, en aspectos de la presente descripción, se proporciona esterilización química gaseosa, que usa, por ejemplo, óxido de etileno (OE), peróxido de hidrógeno vaporizado (PHV) u óxidos de nitrógeno, tales como dióxido de nitrógeno (NO<sub>2</sub>), para uno o más valores controlados de temperatura, niveles de humedad y concentraciones químicas. En un aspecto, las rutinas de esterilización química gaseosa descritas en la presente memoria descriptiva están configuradas para minimizar o evitar daños en los componentes, tales como  
50 componentes electrónicos y componentes químicos/biológicos, a la vez que se consigue un nivel de garantía de esterilidad (NGE) seguro deseado, tal como un NGE de 10<sup>-6</sup> u otro nivel de NGE aceptable o deseable.

**[0101]** La FIG. 11 es un organigrama que ilustra un procedimiento de esterilización basado en óxido de etileno (OE) que puede usarse además para la esterilización mediante haces de electrones de las unidades  
55 ensambladas de la presente invención. La esterilización con óxido de etileno, así como otros procedimientos de esterilización química, puede dañar potencialmente las enzimas, los productos químicos o los componentes biológicos salvo que los parámetros que incluyen temperatura, humedad, concentración de OE y tiempo de exposición de OE se controlen o seleccionen minuciosamente. En un aspecto, puede usarse un ciclo habitual de esterilización con OE. En referencia a la FIG. 11, en una realización, un procedimiento de esterilización basado en

óxido de etileno comienza con el suministro del dispositivo en una cámara de esterilización a una temperatura y una humedad controladas (1110). La cámara de esterilización puede usarse para contener la solución gaseosa, para mantener una temperatura y una humedad constantes y controladas, para mantener el ensamblaje libre de contaminantes externos durante el procedimiento de esterilización, y para proteger a los técnicos que intervengan en el procedimiento de esterilización de la exposición a sustancias químicas potencialmente dañinas. En una realización, el aire en la cámara de esterilización puede extraerse con el fin de controlar de forma más precisa la temperatura, la humedad, la presión y la concentración de gas dentro de la cámara de esterilización. En algunos aspectos, la rutina de esterilización basada en OE puede usar una temperatura de hasta 60°C aproximadamente, un nivel de humedad que es superior al 60%, tal como el 80% o más, una concentración de OE entre aproximadamente 200 mg/L y aproximadamente 1.000 mg/L, tal como entre aproximadamente 400 mg/L y aproximadamente 800 mg/L, tal como aproximadamente 600 mg/L, y un tiempo de exposición de OE de entre una y siete horas, tal como un tiempo de exposición de entre aproximadamente tres y cinco horas. Con esterilización con óxido de etileno, similar a otras técnicas de esterilización química, cuanto más elevada es la temperatura del dispositivo o ensamblaje en la cámara de esterilización, más alto es el nivel de letalidad para los contaminantes, como bacterias y esporas. Además, los altos niveles de humedad también facilitan la absorción y la desorción de OE hacia y desde el dispositivo para esterilización.

**[0102]** Sin embargo, la alta temperatura y/o nivel de humedad puede ser incompatible con y/o potencialmente provocar daños (o volver ineficaces) en las enzimas u otros componentes biológicos proporcionados en el componente del dispositivo o ensamblaje para esterilización. Para este fin, en un aspecto, la rutina de esterilización basada en OE puede implementarse basándose en una menor temperatura, por ejemplo una temperatura menor que aproximadamente 56°C, tal como una temperatura menor que aproximadamente 50°C, por ejemplo aproximadamente 45°C, y un nivel de humedad inferior, por ejemplo una humedad de menos de aproximadamente el 50%, tal como un nivel de humedad de aproximadamente el 35%.

**[0103]** En referencia todavía a la FIG. 11, en un aspecto, en el caso en el que la rutina de esterilización basada en OE se implemente usando una temperatura menor y/o un menor nivel de humedad, el tiempo de exposición de OE puede tener que aumentarse (1140) para conseguir un nivel de garantía de esterilidad deseado, tal como un NGE de  $10^{-6}$  (1120). En una realización, el tiempo de exposición puede calcularse basándose en una evaluación y determinación del valor del tiempo de exposición (valor D) determinado basándose en el tiempo de exposición a una concentración de OE predeterminada que produce la destrucción del 90% de la población de organismos del contaminante. En otras realizaciones, el tiempo de exposición puede basarse en la experiencia del usuario, las pruebas, el sistema de prueba y error, o una diversidad de otros cálculos y/o experimentos.

**[0104]** Una vez que se ha alcanzado un nivel de garantía de esterilidad deseado, se retira la solución de óxido de etileno de la cámara de esterilización, y se airea el dispositivo o ensamblaje (1130) hasta que es seguro para la manipulación y la distribución. La aireación puede conseguirse mediante una serie de vacíos y posteriores inyecciones de gas nitrógeno en una cámara de aireación, por ejemplo, haciendo circular aire filtrado a través de una cámara de aireación, haciendo circular aire caliente a través de una cámara de aireación, o basándose en una diversidad de otras técnicas de aireación o combinaciones de las mismas. En otras realizaciones, pueden usarse temperaturas de exposición iguales a, por encima de o por debajo de 56°C y/o niveles de humedad de la exposición iguales a, por encima de o por debajo del 35%. En realizaciones adicionales, el tiempo de exposición de OE y/o la concentración de OE pueden variar.

**[0105]** La FIG. 12 es un organigrama que ilustra una rutina de esterilización basada en peróxido de hidrógeno vaporizado (PHV) en un aspecto de la presente descripción. El peróxido de hidrógeno es bactericida, fungicida y esporicida para concentraciones por encima de aproximadamente el 6%. En una realización, puede usarse una concentración de peróxido de hidrógeno de entre el 20% y el 50%, por ejemplo aproximadamente el 35%, en una rutina de esterilización basada en PHV.

**[0106]** En referencia a la FIG. 12, en una realización, el ensamblaje de dispositivo médico se proporciona dentro de una cámara de esterilización (1210), que se extrae al vacío (1220) para garantizar que no hay fugas. Después del vacío, se somete el PHV a pulsación en la cámara de esterilización (1230), para permear el PHV a través del embalaje y esterilizar el detector en el ensamblaje sin dañar otros componentes tales como la electrónica dentro del ensamblaje. En un aspecto, la exposición a PHV se mantiene (1260) hasta que se consigue un nivel aceptable de garantía de esterilidad, tal como un NGE de  $10^{-6}$  (1240). Este ciclo puede completarse en minutos, u horas, o más o menos y puede estar a temperaturas comprendidas entre aproximadamente 30°C y 40°C y a un bajo nivel de humedad, en el que la humedad aparece a partir de la inyección de PHV pulsado. Pueden usarse otras distintas combinaciones de temperatura, niveles de humedad, concentración de PHV y tiempo de exposición. Las

altas concentraciones de peróxido de hidrógeno pueden ser potencialmente peligrosas o dañinas para las enzimas de un detector, sin embargo, a una baja concentración no es peligroso. Una vez que se ha alcanzado un nivel de garantía de esterilidad deseado, se retira la solución de peróxido de hidrógeno de la cámara de esterilización, y se airea el dispositivo o ensamblaje (1250) hasta que su manipulación y su distribución sean seguras.

5

**[0107]** La FIG. 13 es un organigrama que ilustra una rutina de esterilización basada en dióxido de nitrógeno (NO<sub>2</sub>). En referencia a la FIG. 13, en una realización, la rutina de esterilización basada en NO<sub>2</sub> usa bajas concentraciones (menos de aproximadamente 21 mg/L) de gas NO<sub>2</sub> en presencia de aire y vapor de agua a aproximadamente temperatura ambiente suministrada (1330) en una cámara de esterilización que contiene el dispositivo o ensamblaje que se va a esterilizar (1310) y en el que se ha evacuado el aire mediante el uso de un vacío (1320). En un aspecto, la inyección de la mezcla de NO<sub>2</sub> se sigue de una inyección de aire humidificado (1340) a casi presión ambiental en la cámara de esterilización. En un aspecto, este procedimiento se repite una o más veces hasta que se consigue un nivel aceptable de garantía de esterilidad, tal como NGE de 10<sup>-6</sup> (1350). Una vez que se consigue un NGE aceptable, el ensamblaje de dispositivo médico se airea (1360) hasta que su uso y/o su distribución sean seguros.

**[0108]** En una realización, la concentración de gas NO<sub>2</sub> usada para la esterilización está entre aproximadamente 8 mg/L y 10 mg/L. En otra realización, la relación entre gas NO<sub>2</sub> y aire se sitúa entre aproximadamente el 0,1% y el 1%, por ejemplo entre aproximadamente el 0,25% y el 0,40%. En una realización, el tiempo de exposición se sitúa entre un minuto y una hora, por ejemplo entre aproximadamente dos minutos y veinte minutos. En una realización adicional, el nivel de humedad está entre el 35% y el 90%, por ejemplo entre el 50% y el 80%. En otra realización más, la temperatura está entre 10°C y 40°C, por ejemplo entre 18°C y 30°C. En otras realizaciones más, la concentración de NO<sub>2</sub>, la temperatura, la humedad, la presión, el tiempo de exposición, el número de ciclos de exposición, o combinaciones de los mismos pueden variar. Dentro del alcance de la presente descripción, pueden usarse otros procedimientos de esterilización química que incluyen el uso de productos químicos gaseosos o líquidos que incluyen blanqueo con cloro, glutaraldehído, formaldehído, orto-ftalaldehído (OPA), ácido peracético, tiocianato de guanidinio, hidróxido de sodio (NaOH), iones plata, yodo, ozono, plasma gaseoso de peróxido de hidrógeno, o combinaciones o derivados de los mismos. En otras realizaciones, un ensamblaje de dispositivo médico preensamblado puede incluir un componente, por ejemplo un detector que requiere esterilización antes de la distribución y uso y la protección de contaminación futura. Tal como se describe anteriormente, puede resultar ventajoso que un ensamblaje de dispositivo médico que se va a esterilizar después de completar el ensamblaje y el embalaje evite la posible contaminación entre el procedimiento de esterilización y los procedimientos de finalización de fabricación y ensamblaje. De este modo, resulta ventajoso proporcionar un material y/o un diseño adecuado para permitir la esterilización de todos los componentes necesarios del ensamblaje de dispositivo médico sin sacrificar la protección.

**[0109]** En una realización, puede proporcionarse un componente protector (no mostrado), tal como una cubierta, sobre el extremo abierto de la unidad de suministro de detector 600 de la FIG. 6. En un aspecto, la cubierta actúa como una barrera de desecación, que protege el detector 620 de elementos exteriores potencialmente dañinos. Sin embargo, en algunos casos, una barrera de desecación también puede obstaculizar algunos procedimientos de esterilización, tales como procedimientos de esterilización química, ejemplos de los cuales se describen anteriormente. A la vista de lo anterior, la FIG. 14 es un organigrama que ilustra un procedimiento para proporcionar un componente protector para un dispositivo en una realización, en el que el componente protector puede estar formado por dos o más capas de diferentes materiales. La primera capa puede estar hecha de un material sintético como fibra de polietileno de alta densidad *flash-spun*, tal como DuPont (TM) Tyvek®, que es muy duradero y resistente a la punción y permite la permeación de vapores (1410). El Tyvek® se aplica como la primera capa del componente protector, antes del procedimiento de esterilización. Una vez que se aplica la capa de Tyvek®, el ensamblaje de dispositivo médico se esteriliza (1420), y después del procedimiento de esterilización, una lámina metálica u otro material resistente al vapor y a la humedad, la capa se sella herméticamente, por ejemplo mediante calor, sobre la capa Tyvek® para evitar la entrada de humedad en el ensamblaje de dispositivo médico (1430). En otra realización, sólo se aplica una capa protectora al ensamblaje de dispositivo médico, en el que la única capa es permeable a los gases para el procedimiento de esterilización, pero también es capaz de protección frente a la humedad y otros elementos dañinos una vez que se completa el procedimiento de esterilización.

**[0110]** En otras realizaciones, tal como se describe anteriormente, puede ser ventajoso que el ensamblaje de dispositivo médico se embale en materiales de embalaje final antes de la esterilización para evitar la contaminación entre los procedimientos de esterilización y embalaje final. En una realización, puede sellarse de forma estanca un embalaje, por ejemplo un embalaje de Tyvek®, alrededor del ensamblaje de dispositivo médico. A continuación se esteriliza todo el embalaje sellado antes de la expedición y la distribución finales. En otra realización, el

procedimiento de esterilización se completa antes del sellado del embalaje final, e inmediatamente después del procedimiento de esterilización se sella el embalaje final de forma hermética, por ejemplo, mediante sellado por calor. En otras realizaciones, pueden usarse múltiples capas y/o múltiples materiales de embalaje.

5 **[0111]** Los componentes separados pueden esterilizarse por separado usando diferentes técnicas de esterilización o las mismas técnicas de esterilización tal como se describe anteriormente, y se ensamblan y se embalan después de la esterilización. En otra realización, algunos componentes pueden esterilizarse individualmente antes del ensamblaje y el embalaje, mientras que los restantes componentes pueden esterilizarse después del ensamblaje y/o el embalaje. En otra realización más, cada componente separado puede esterilizarse  
10 por separado antes del ensamblaje y/o el embalaje, y además puede esterilizarse todo el dispositivo ensamblado después del ensamblaje completo y/o el embalaje final.

**[0112]** Dentro del alcance de la presente descripción, pueden usarse otros procedimientos de esterilización de un detector de analitos o unidad de suministro de detector de analitos, lo que incluye pero no se limita a,  
15 procedimientos de esterilización por radiación tales como irradiación por rayos gamma, irradiación por rayos X o irradiación por luz ultravioleta (UV), esterilización con calor seco y esterilización en autoclave.

**[0113]** La irradiación por rayos gamma es similar a la irradiación con haces de electrones en el sentido de que penetra en la mayor parte de los materiales y no necesita una exposición larga. La esterilización por irradiación  
20 con rayos gamma usa rayos gamma que en general son producidos por una fuente de cobalto ( $Co_{60}$ ). Los rayos gamma tienen generalmente un poder de penetración superior al de la irradiación con haces de electrones, sin embargo, tienen una menor tasa de dosificación. Por tanto, la irradiación con rayos gamma puede ser preferible para materiales embalados de alta densidad, sin embargo, debido a la menor tasa de dosificación, los materiales pueden necesitar un tiempo de dosis más prolongado para garantizar una esterilización completa, y por tanto, aumentaría el  
25 riesgo en el propio material por una exposición prolongada.

**[0114]** La irradiación por rayos X, en caso de baja energía, es menos penetrante que la irradiación con haces de electrones y rayos gamma y así a menudo necesita más tiempo de exposición, pero requiere menos blindaje. La irradiación por luz ultravioleta puede ser ineficaz para penetrar en materiales no transparentes, así la irradiación UV  
30 se usa sólo para esterilización de superficie o esterilización de ciertos objetos transparentes.

**[0115]** La esterilización por calor seco es una forma de calentar el embalaje, el dispositivo o el material objeto hasta un nivel de calor de esterilización deseado. Sin embargo, a menudo el calor seco se encuentra con problemas cuando se esterilizan plásticos, ya que los plásticos pueden fundirse o dañarse antes de que la totalidad del  
35 embalaje, el material o el dispositivo alcance una temperatura adecuada para la esterilización.

**[0116]** El uso de autoclave es un procedimiento de esterilización que usa vapor saturado para permitir temperaturas más bajas y tiempos más cortos que el procedimiento de calor seco. Sin embargo, algunos materiales empiezan a perder integridad estructural a las temperaturas usadas para autoclave. Esto limita los materiales y los  
40 diseños disponibles para embalar un dispositivo.

**[0117]** En otra realización más de la presente descripción, puede implementarse un procedimiento de verificación de la esterilización después de la esterilización. Después de la esterilización, puede tomarse una muestra para una prueba de control de la calidad final, que puede verificar, entre otros, dispositivos tales como un  
45 detector, la respuesta, la integridad del embalaje, por ejemplo con una prueba de fugas, y la funcionalidad de los dispositivos, por ejemplo la funcionalidad de inserción para una unidad de suministro de detector de analitos.

**[0118]** Tal como se expone anteriormente, la esterilización de dispositivos médicos antes del uso es importante. En un aspecto, la irradiación con haces de electrones puede usarse para la esterilización de un  
50 dispositivo médico. La irradiación con haces de electrones inactiva o destruye cualquier microorganismo en o dentro del dispositivo médico objeto usando aceleradores de haces de electrones para acelerar los electrones en una corriente de electrones de alta carga concentrada, que puede modificar los enlaces químicos y biológicos, por ejemplo, de cadenas de ADN y células reproductoras de microorganismos. Por otra parte, tal como se expone anteriormente, la irradiación con haces de electrones puede ser un procedimiento penetrante, lo que permite que un  
55 dispositivo médico objeto sea embalado en su embalaje final antes de ser expuesto al procedimiento de irradiación para esterilización.

**[0119]** En consecuencia, de acuerdo con las realizaciones de la presente descripción, se proporcionan procedimientos y sistemas para la esterilización de dispositivos médicos, que incluye dispositivos para la

monitorización continua o automática de glucosa, en un líquido corporal. En un aspecto, la esterilización mediante haces de electrones del detector de analitos ensamblado y embalado produce un tiempo de vida en almacén relativamente largo (por ejemplo, aproximadamente 18 meses), con contenido de humedad controlable dentro del embalaje, a la vez que no influye de forma adversa en la adhesividad del adhesivo para su colocación en la superficie de la piel del usuario.

**[0120]** En un aspecto, la irradiación del detector de analitos embalado y ensamblado y del dispositivo de inserción del detector puede producir aproximadamente un nivel de garantía de esterilidad de  $10^{-6}$ . El detector de analitos ensamblado y embalado puede ser irradiado desde dos lados opuestos usando al menos dos aceleradores de haces de electrones, en el que un periodo de tiempo respectivo asociado con la irradiación del detector de analitos ensamblado y embalado desde cada uno de los al menos dos aceleradores de haces de electrones puede ser sustancialmente tal que no se superponga.

**[0121]** El detector de analitos ensamblado y embalado puede esterilizarse con un acelerador de haces de electrones.

**[0122]** En otro aspecto adicional, el procedimiento puede incluir el giro del contenedor que incluye el detector de analitos ensamblado y embalado durante la irradiación para exponer la máxima superficie del detector de analitos ensamblado y embalado sustancialmente perpendicular a la irradiación con haces de electrones.

**[0123]** El procedimiento puede incluir el suministro de una indicación del estado de esterilización en el detector de analitos ensamblado y embalado irradiado, en el que el suministro de la indicación del estado de esterilización puede incluir la fijación de una etiqueta en el detector de analitos ensamblado y embalado.

**[0124]** El ensamblaje del detector de analitos con un dispositivo de inserción del detector de analitos puede incluir el acoplamiento del detector de analitos al dispositivo de inserción del detector de analitos, en el que el acoplamiento puede incluir el acoplamiento de forma desprendible del detector de analitos en una parte predeterminada del dispositivo de inserción del detector de analitos. Un sistema para esterilizar un ensamblaje de dispositivo de inserción del detector de analitos en otro aspecto de la presente descripción incluye un contenedor que incluye una cavidad interna y un elemento de estanqueidad, incluyendo el contenedor un ensamblaje de dispositivo de inserción del detector de analitos colocado sustancialmente dentro de la cavidad interna, en el que el elemento de estanqueidad se proporciona completamente sobre la cavidad en el contenedor, y se configura un acelerador de haces de electrones para irradiar el contenedor a una dosis predeterminada.

**[0125]** El acelerador de haces de electrones puede configurarse para irradiar el contenedor a una dosis de superficie de entre aproximadamente 25 kGy y 60 kGy.

**[0126]** El acelerador de haces de electrones irradiación del contenedor puede producir aproximadamente un nivel de garantía de esterilidad de  $10^{-6}$ .

**[0127]** El contenedor en un aspecto adicional puede incluir un indicador de estado de esterilización. Un procedimiento en otro aspecto adicional puede incluir la exposición de un ensamblaje embalado que incluye un detector de analitos para su irradiación con haces de electrones que produce aproximadamente un nivel de garantía de esterilidad de  $10^{-6}$ .

**[0128]** Las realizaciones incluyen la esterilización eficaz con haces de electrones de un dispositivo médico que incluye varios materiales con propiedades de materiales, biológicas y químicas respectivas. Las realizaciones incluyen la exposición de un dispositivo médico a irradiación con haces de electrones durante un periodo de tiempo suficiente para esterilizar el dispositivo sin afectar de manera adversa a las propiedades del dispositivo ensamblado (y cualquier otro componente esterilizado con el mismo) a un grado inaceptable. La esterilización puede incluir la determinación de que un dispositivo médico esterilizado con haces de electrones está sustancialmente, si no completamente, libre de microorganismos viables, por ejemplo, no supera aproximadamente una cantidad aceptable para dichos dispositivos según un organismo oficial regulador tal como la Food and Drug Administration de los Estados Unidos y/o el dispositivo médico objeto para esterilización ha alcanzado un nivel de garantía de esterilidad (NGE) predeterminado. Por ejemplo, un dispositivo médico sometido a los procedimientos de esterilización en la presente memoria descriptiva incluye un detector de glucosa que incluye uno o más electrodos (uno o más entre los que incluyen cualquier combinación de electrodos de trabajo, de referencia y contraelectrodos), un área de enzimas de respuesta al analito (por ejemplo, enzima de glucosa con o sin mediador, por ejemplo, un área de enzimas redox de polímero (tal como un polímero redox que contiene osmio)), o un área limitadora de difusión de analitos dispuesta

respectivamente en el sustrato del detector. Una unidad ensamblada que puede esterilizarse con un detector de analitos incluye una unidad de montaje que comprende el dispositivo médico objeto para esterilización.

- [0129]** Una unidad de montaje puede incluir materiales tales como plástico (por ejemplo, plástico sustancialmente flexible o sustancialmente rígido) y/o material adhesivo dispuesto en una o más superficies de la unidad de montaje (por ejemplo, para adherir la unidad de montaje a una superficie de la piel de un usuario). Una unidad de suministro de detector puede incluir materiales tales como una carcasa de plástico y uno o más componentes (por ejemplo, plástico sustancialmente flexible o sustancialmente rígido) y metal (tal como un dispositivo de introducción para el suministro de un detector al menos parcialmente en la piel de un usuario). Dicho ensamblaje que comprende detector de analitos y unidad de montaje y unidad de suministro de detector puede colocarse dentro de un contenedor antes de esterilización, en el que un contenedor puede incluir también uno o más materiales cuyas propiedades pueden considerarse en el procedimiento de esterilización por ejemplo, para conseguir el nivel de garantía de esterilidad deseado.
- 15 **[0130]** En un aspecto, los materiales del contenedor pueden incluir una bandeja de plástico termoconformado con una cubierta extraíble y susceptible de sellado, por ejemplo, una cubierta de lámina de aluminio que se adhiere a la bandeja de plástico con adhesivo. En una realización, la bandeja de plástico termoconformado para contener el detector de analitos ensamblado, precargada en la unidad de suministro de detector configurada con la unidad de montaje, puede comprender una composición que incluye tereftalato de poliéster glicol (PETG)/copolímero de olefina cíclico (COC)/tereftalato de poliéster glicol (PETG) de un grosor aproximado de 40 milímetros. Además, la cubierta extraíble puede proporcionarse en la bandeja de plástico termoconformado como una tapa desprendible que se adhiere a la bandeja de plástico usando un adhesivo, y puede desprenderse mediante la acción de un usuario antes de su uso. En realizaciones en particular, la tapa desprendible puede ser una composición que incluye poliéster/polietileno blanco/lámina de aluminio/poliéster/película PET de elemento de estanqueidad por calor. En algunos aspectos, la tapa o cubierta montada de forma adhesiva puede ser flexible o rígida. Cuando se ensambla por completo, el contenedor que incluye la bandeja de plástico y la cubierta de lámina de aluminio proporciona un entorno cerrado de manera estanca para el detector y la unidad de montaje ensamblados.
- 30 **[0131]** Una vez colocada en el interior, la cubierta puede sellarse para formar un espacio interior confinado. En algunas realizaciones, la esterilización de un dispositivo médico que tiene varios materiales, mediante un procedimiento según la presente memoria descriptiva, proporciona esterilidad del dispositivo médico para un periodo de tiempo predeterminado en almacén, por ejemplo, de al menos aproximadamente seis meses, por ejemplo, al menos aproximadamente 18 meses.
- 35 **[0132]** En un aspecto, el periodo de tiempo durante el cual el detector/unidad de suministro se expone a la irradiación con haces de electrones puede variar, pero en algunas realizaciones puede estar comprendido entre al menos aproximadamente un minuto, por ejemplo, al menos aproximadamente de uno a dos minutos, por ejemplo, al menos aproximadamente dos minutos, en el que el periodo de tiempo puede ser de hasta aproximadamente tres minutos o más. Además, en un aspecto, la dosis en la superficie objeto para esterilización mediante haces de electrones se sitúa dentro de un intervalo de 25 kGy a 60 kGy, y preferentemente, aproximadamente una dosis en la superficie objeto de 29 ó 30 kGy para mantener un mínimo de aproximadamente 25 kGy en el interior del embalaje. En algunas realizaciones, la esterilización mediante haces de electrones del detector embalado se realiza de manera que cumpla con las normas o esté de acuerdo con los requisitos expuestos en la norma ISO 11137 que proporciona los requisitos para validación y control rutinario para esterilización con radiación de productos de atención sanitaria, y AAMI TIR27: 2001 de esterilización de productos de atención sanitaria - esterilización por radiación - sustanciación de 25 kGy como un procedimiento de dosis de esterilización  $VD_{MAX}$ .
- 50 **[0133]** Dentro del alcance de la presente descripción, el periodo de tiempo de la irradiación con haces de electrones y la dosis en la superficie objeto varían dependiendo del elemento en particular o de la combinación de componentes para la esterilización. Por ejemplo, la dosis en la superficie objeto y el periodo de tiempo de irradiación para un embalaje que incluye un detector de analitos sólo pueden diferir de un embalaje que incluye la unidad de suministro de detector y el detector de analitos precargado en la unidad de suministro (que no está de acuerdo con la presente invención), y que incluye además la base de montaje para colocar la superficie de la piel del usuario durante el procedimiento de inserción del detector. En particular, la dosis en la superficie objeto y/o el periodo de tiempo de irradiación pueden modificarse para compensar las propiedades de materiales en particular del elemento para su esterilización. El detector de glucosa comprende al menos un electrodo, un área de enzimas y un área de limitación de difusión de la glucosa. El área de enzimas puede comprender un mediador. El área de enzimas puede comprender un polímero redox.

**[0134]** El polímero redox puede comprender un polímero que contiene osmio. El área de limitación de difusión de la glucosa comprende un polímero. El detector puede comprender un sustrato sustancialmente plano en el que se coloca el al menos un electrodo. La unidad de suministro de detector puede incluir una unidad de montaje adhesiva.

5

**[0135]** En un aspecto, la solución química gaseosa es una solución de óxido de etileno. La concentración predeterminada de óxido de etileno puede estar entre 400 mg/L y 800 mg/L. La concentración predeterminada de óxido de etileno puede ser de aproximadamente 600 mg/L. El tiempo de exposición puede estar entre tres y cinco horas. La temperatura predeterminada puede ser inferior a 56°C. La temperatura predeterminada puede ser de aproximadamente 45°C. El nivel de humedad predeterminado puede ser aproximadamente el 35%. En otro aspecto, la solución química gaseosa puede ser una solución de peróxido de hidrógeno vaporizado.

10

**[0136]** La concentración predeterminada de peróxido de hidrógeno vaporizado puede ser de aproximadamente el 35%.

15

**[0137]** La temperatura predeterminada puede estar entre 30°C y 40°C. En otro aspecto, la solución química gaseosa puede ser una solución de óxido de nitrógeno.

**[0138]** El óxido de nitrógeno puede ser dióxido de nitrógeno.

20

**[0139]** La concentración de dióxido de nitrógeno puede estar entre el 0,25% y el 0,40%. El tiempo de exposición puede estar entre 2 y 20 minutos. La temperatura predeterminada puede estar entre 18°C y 30°C.

**[0140]** La humedad predeterminada puede estar entre el 50% y el 80%. En otro aspecto más, el ensamblaje de dispositivo médico puede esterilizarse cuando el dispositivo médico tiene un nivel de garantía de esterilidad de  $10^{-6}$ .

25

**[0141]** El ensamblaje de dispositivo médico puede esterilizarse para mantener un nivel predeterminado de esterilidad durante al menos aproximadamente seis meses.

30

**[0142]** El ensamblaje de dispositivo médico puede esterilizarse para mantener un nivel predeterminado de esterilidad durante al menos 18 meses aproximadamente. El ensamblaje de dispositivo médico puede proporcionarse dentro de un embalaje final antes de la exposición a la solución química gaseosa.

**[0143]** Además, el procedimiento puede comprender el embalaje del ensamblaje de dispositivo médico en un material que sea sustancialmente no permeable a la humedad.

35

**[0144]** El embalaje del ensamblaje de dispositivo médico puede comprender sellado al calor del ensamblaje de dispositivo médico dentro del material que es sustancialmente no permeable a la humedad. Otras diversas modificaciones y alteraciones en la estructura y el procedimiento operativo de la presente descripción serán evidentes para los expertos en la materia sin apartarse del alcance de la presente descripción. Aunque la presente descripción se ha descrito en relación con realizaciones específicas, debe entenderse que la presente descripción tal como se reivindica no debe limitarse indebidamente a dichas realizaciones específicas. Se pretende que las siguientes reivindicaciones definan el alcance de la presente descripción y las estructuras y los procedimientos dentro del alcance de estas reivindicaciones.

40

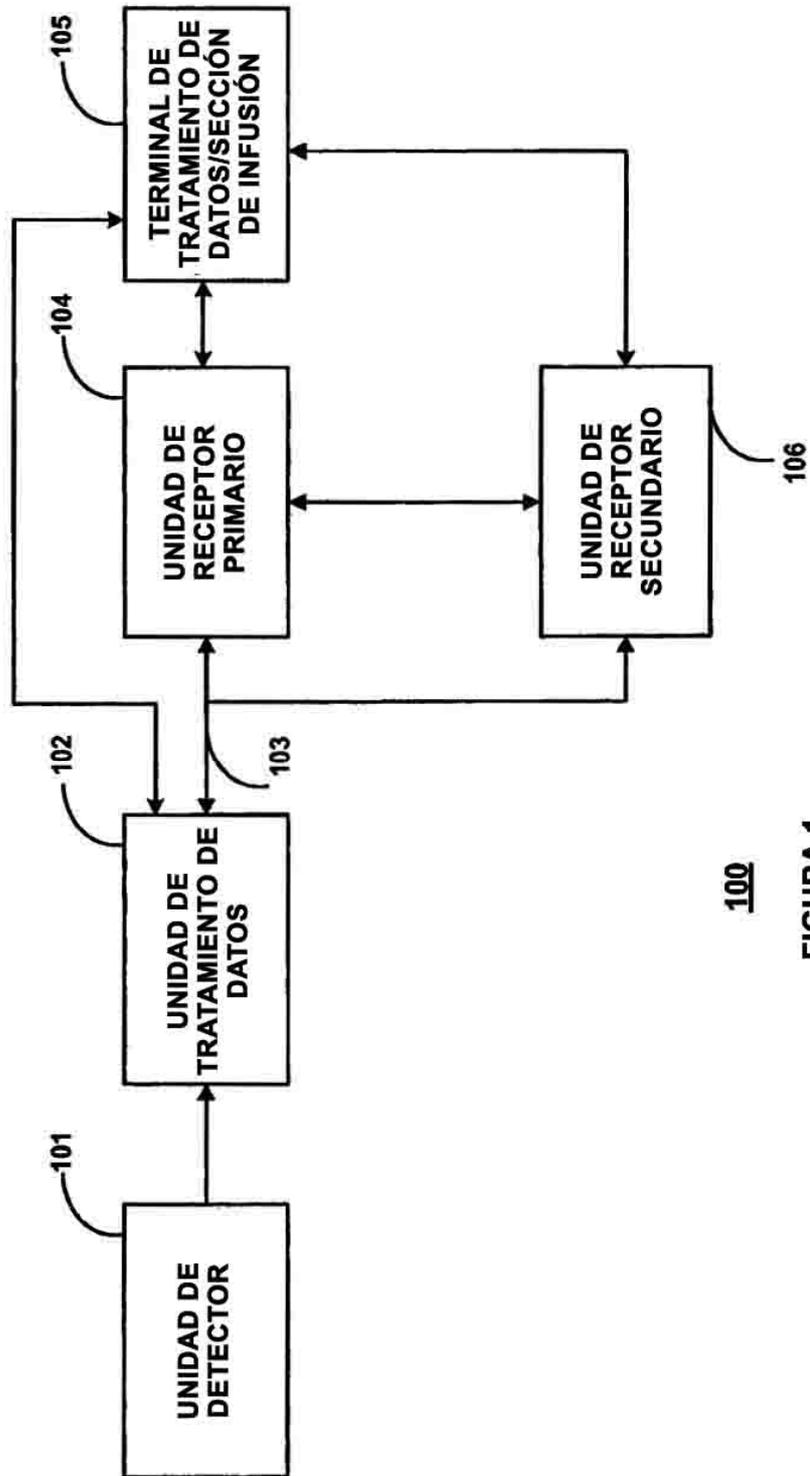
45

**REIVINDICACIONES**

1. Un procedimiento que comprende:
  - 5 el ensamblaje de un detector de glucosa (400, 500, 620, 1001) con una unidad de montaje para formar una unidad ensamblada, en el que el detector de glucosa comprende al menos un electrodo (401, 402, 403, 501, 502, 503), un área que comprende una enzima y un área que comprende un polímero que limita la difusión de la glucosa;  
el embalaje de la unidad ensamblada en un contenedor (1003);  
10 el embalaje de un número predeterminado de los contenedores que incluyen las unidades ensambladas en una caja (1010);  
la irradiación de la caja que contiene el número predeterminado de contenedores que incluyen las unidades  
15 ensambladas con un nivel de dosis predeterminado y/o durante un periodo de tiempo predeterminado usando radiación de haces de electrones para esterilizar las unidades ensambladas, y  
el embalaje por separado y la esterilización por separado de al menos un dispositivo de inserción de detector (600, 1002).  
20
2. El procedimiento según la reivindicación 1, que comprende el sellado de cada unidad ensamblada en el contenedor (1003) con una cubierta.
3. El procedimiento según la reivindicación 2 en el que cada contenedor (1003) incluye un plástico  
25 termoconformado.
4. El procedimiento según la reivindicación 2 en el que cada cubierta incluye aluminio.
5. El procedimiento según la reivindicación 2 en el que cada cubierta y cada contenedor (1003) forman el  
30 elemento de estanqueidad con un material adhesivo dispuesto entre ellos.
6. El procedimiento según la reivindicación 1 en el que la caja (1010) es irradiada con una dosis de superficie de entre aproximadamente 25 kGy y 60 kGy.
- 35 7. El procedimiento según la reivindicación 1 en el que la irradiación de la caja (1010) produce un nivel de garantía de esterilidad de aproximadamente  $10^{-6}$ .
8. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el área que comprende una enzima comprende un polímero redox.  
40
9. El procedimiento según la reivindicación 8 en el que el polímero redox comprende un polímero que contiene osmio.
10. El procedimiento según la reivindicación 1 en el que el detector (400, 500, 620, 1001) comprende un  
45 sustrato sustancialmente plano en el que se coloca el al menos un electrodo (401, 402, 403, 501, 502, 503).
11. Un sistema para esterilizar unidades ensambladas, que comprende:
  - 50 un contenedor (1003) que incluye una cavidad interna y un elemento de estanqueidad, incluyendo el contenedor una unidad ensamblada que comprende un detector de glucosa (400, 500, 620, 1001) y una unidad de montaje, con la unidad ensamblada colocada sustancialmente en la cavidad interna, en el que el elemento de estanqueidad se proporciona completamente sobre la cavidad en el contenedor;  
una caja (1010) para embalaje de un número predeterminado de contenedores que contienen las unidades  
55 ensambladas; y  
un acelerador de haces de electrones (710, 720, 730, 810, 820, 830, 1031, 1032) configurado para irradiar la caja a un nivel de dosis predeterminado y/o durante un periodo de tiempo predeterminado para esterilizar las unidades ensambladas en los contenedores,

comprendiendo además el sistema al menos un dispositivo de inserción de detector (600, 1002) embalado por separado y esterilizado por separado.

- 5 12. El sistema según la reivindicación 11, en el que el nivel de dosis predeterminado es al menos aproximadamente 30 kGy.
13. El sistema según la reivindicación 11, en el que acelerador de haces de electrones (710, 720, 730, 810, 820, 830, 1031, 1032) está configurado para irradiar la caja (1010) a una dosis de superficie de entre 10 aproximadamente 25 kGy y 60 kGy.
14. El sistema según la reivindicación 11, en el que la irradiación con un acelerador de haces de electrones de la caja (1010) produce aproximadamente un nivel de garantía de esterilidad de  $10^{-6}$ .
- 15 15. El sistema según la reivindicación 11 en el que cada contenedor (1003) incluye un indicador de estado de esterilización.



**100**  
**FIGURA 1**

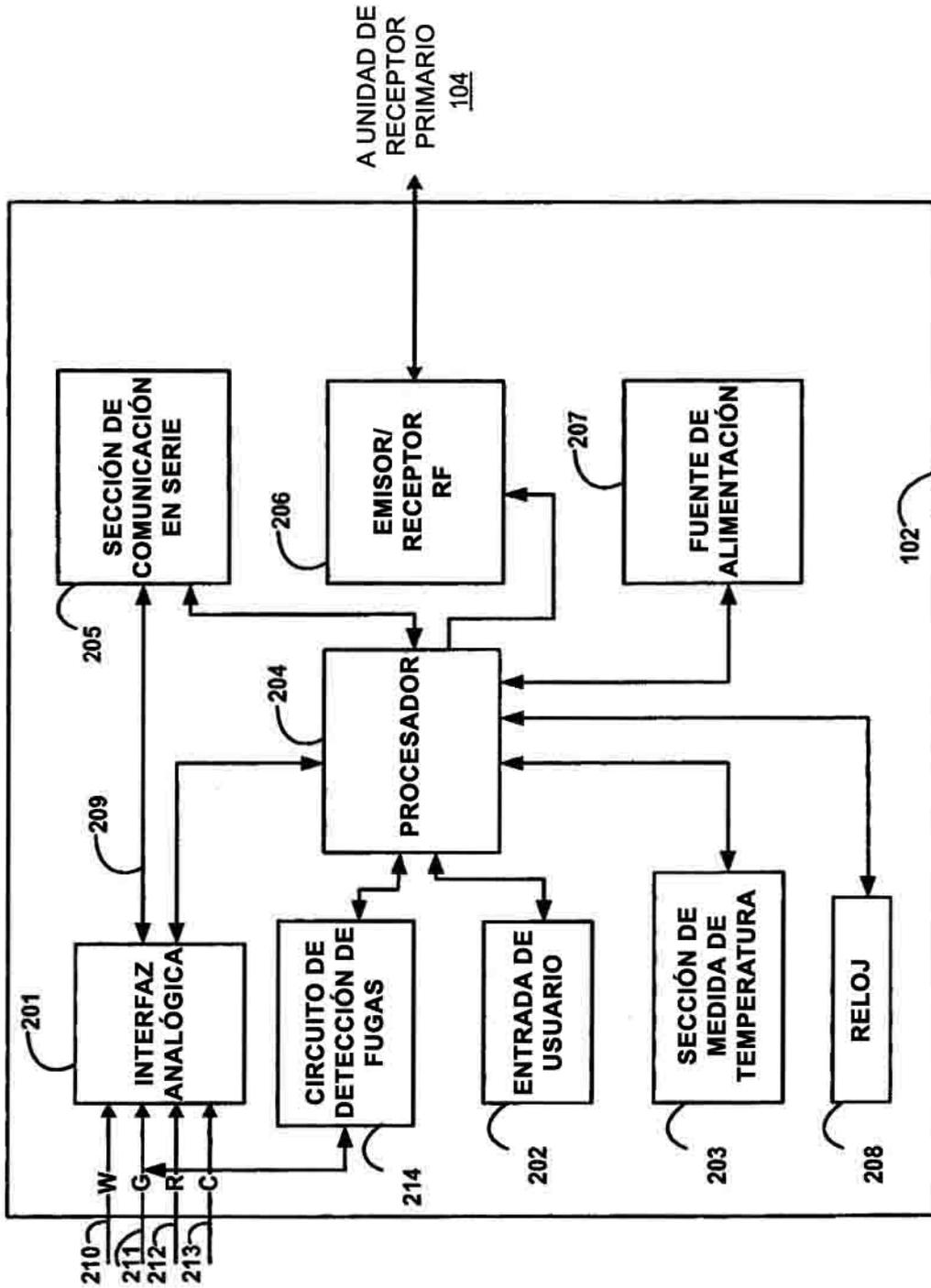


FIGURA 2

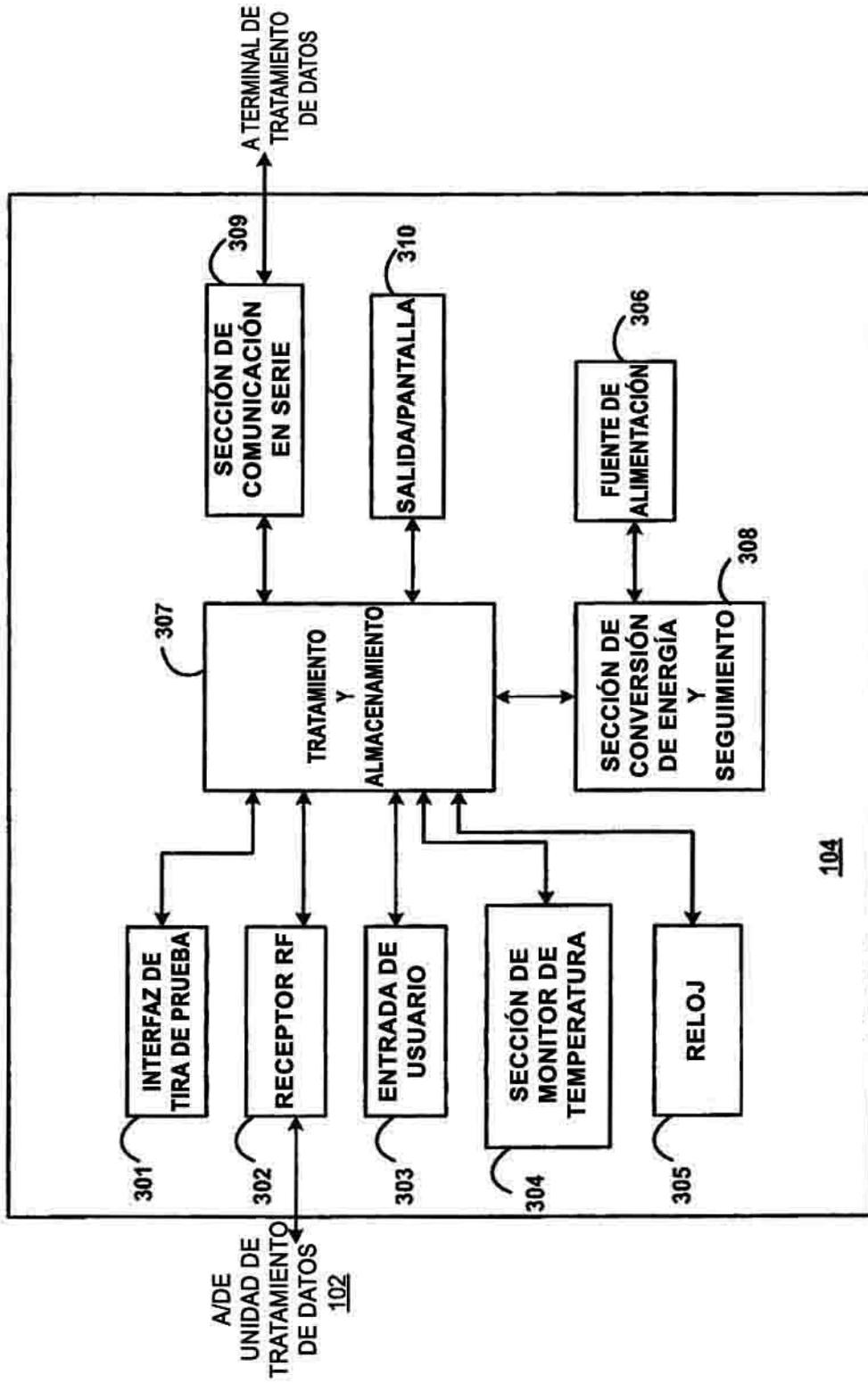
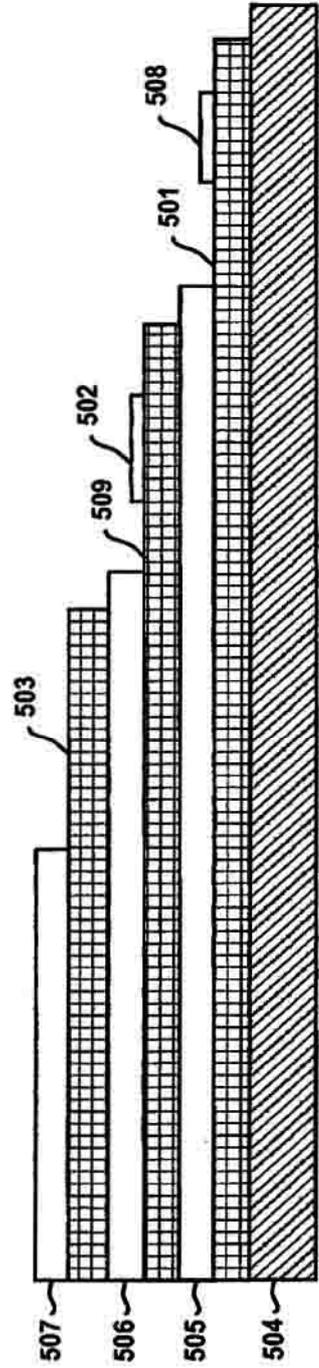
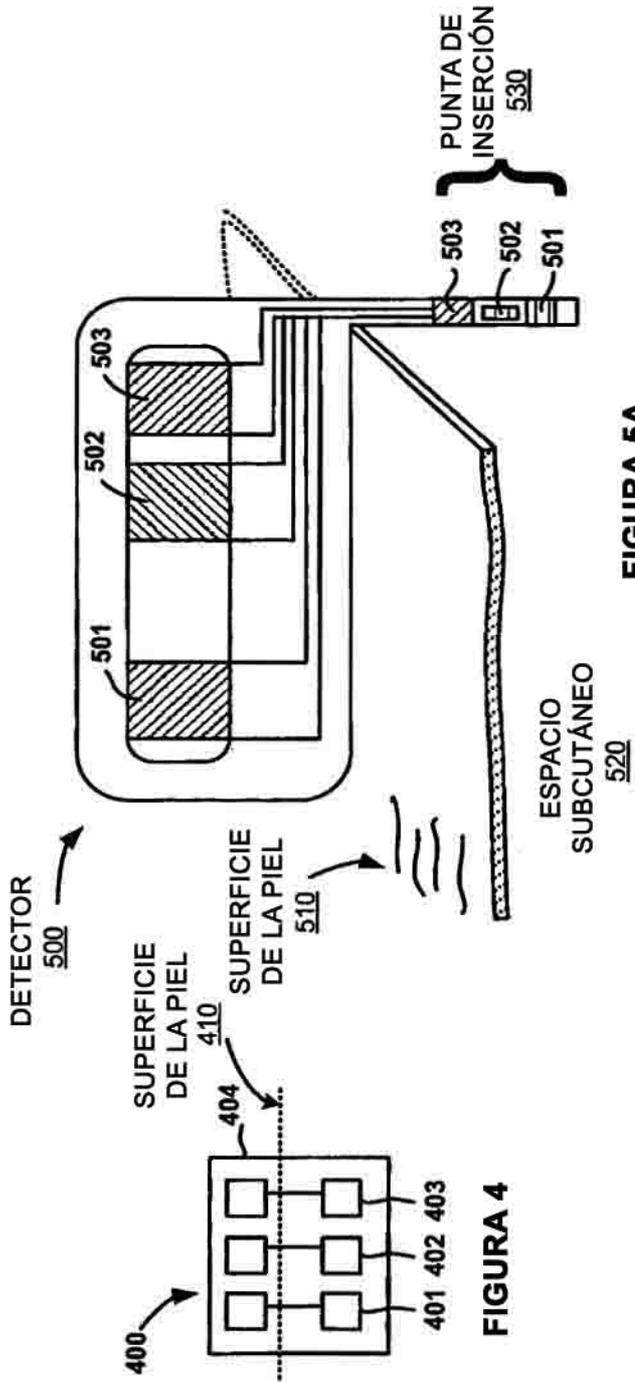


FIGURA 3



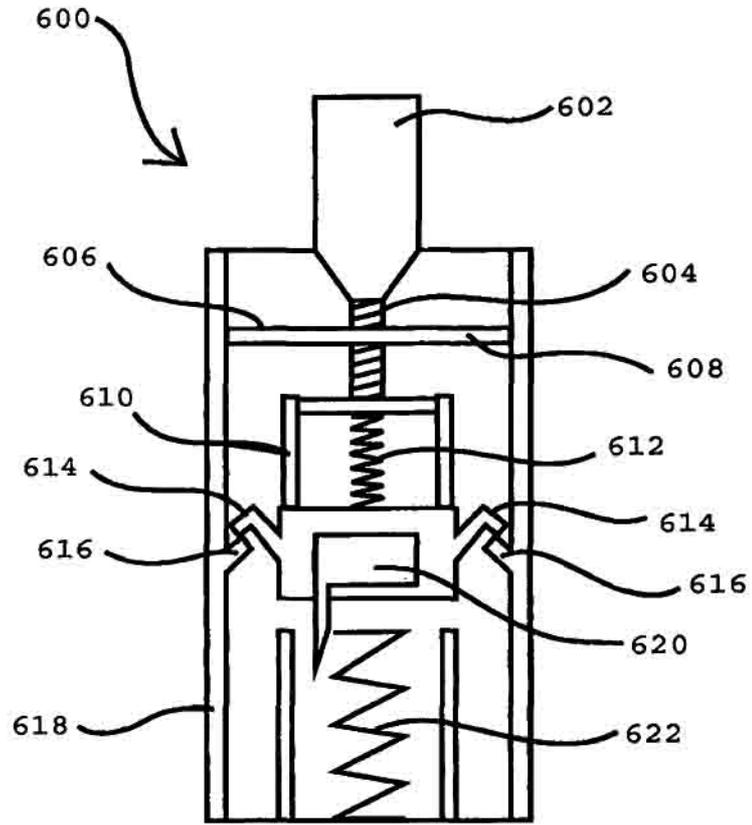


FIG. 6

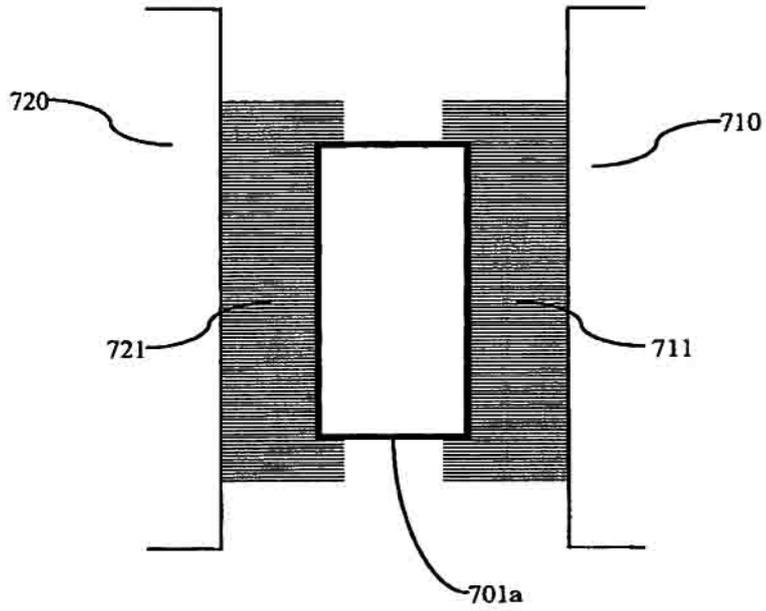


FIG. 7A

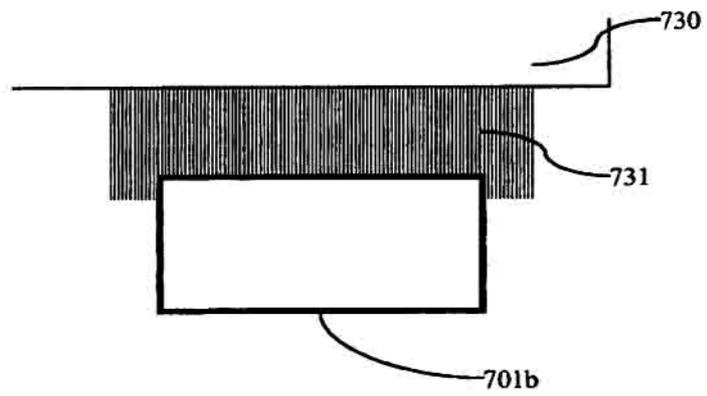


FIG. 7B

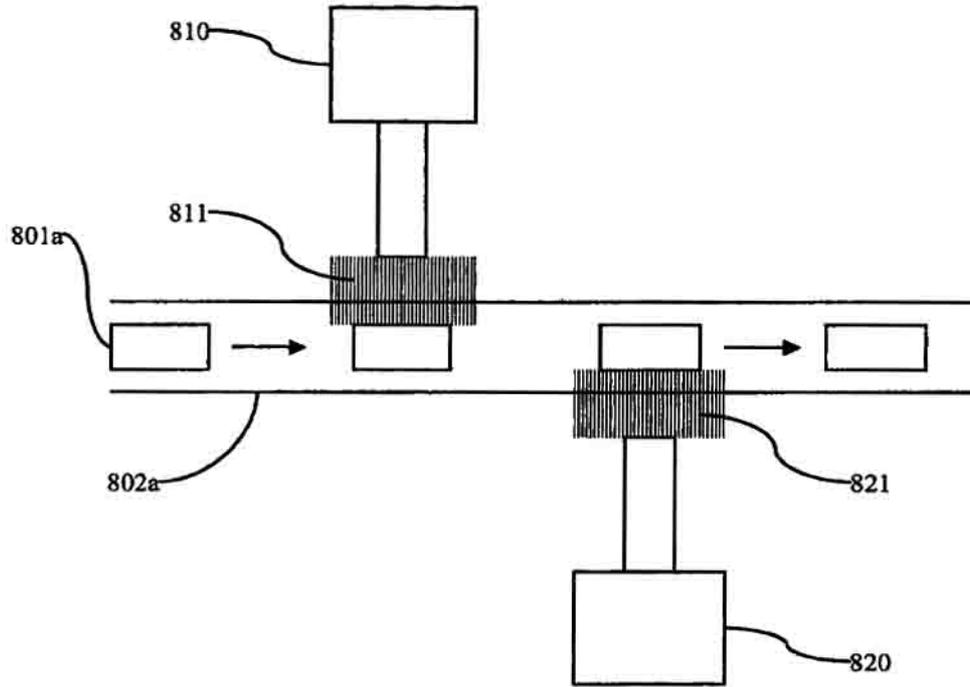


FIG. 8A

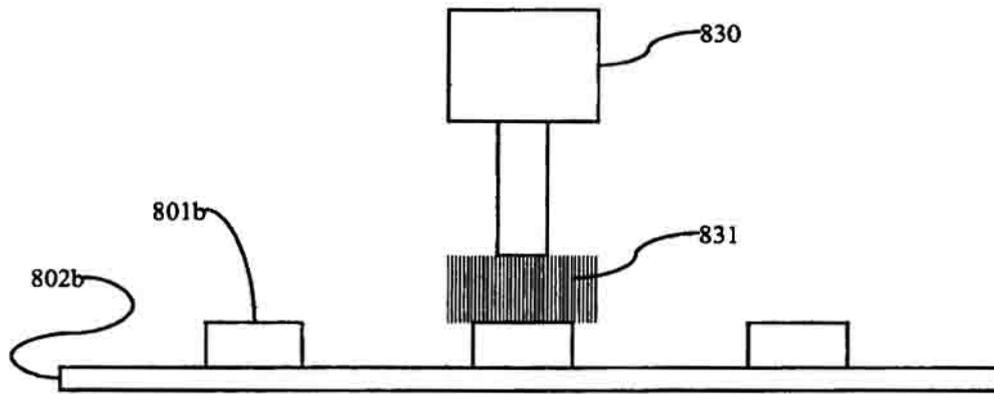


FIG. 8B

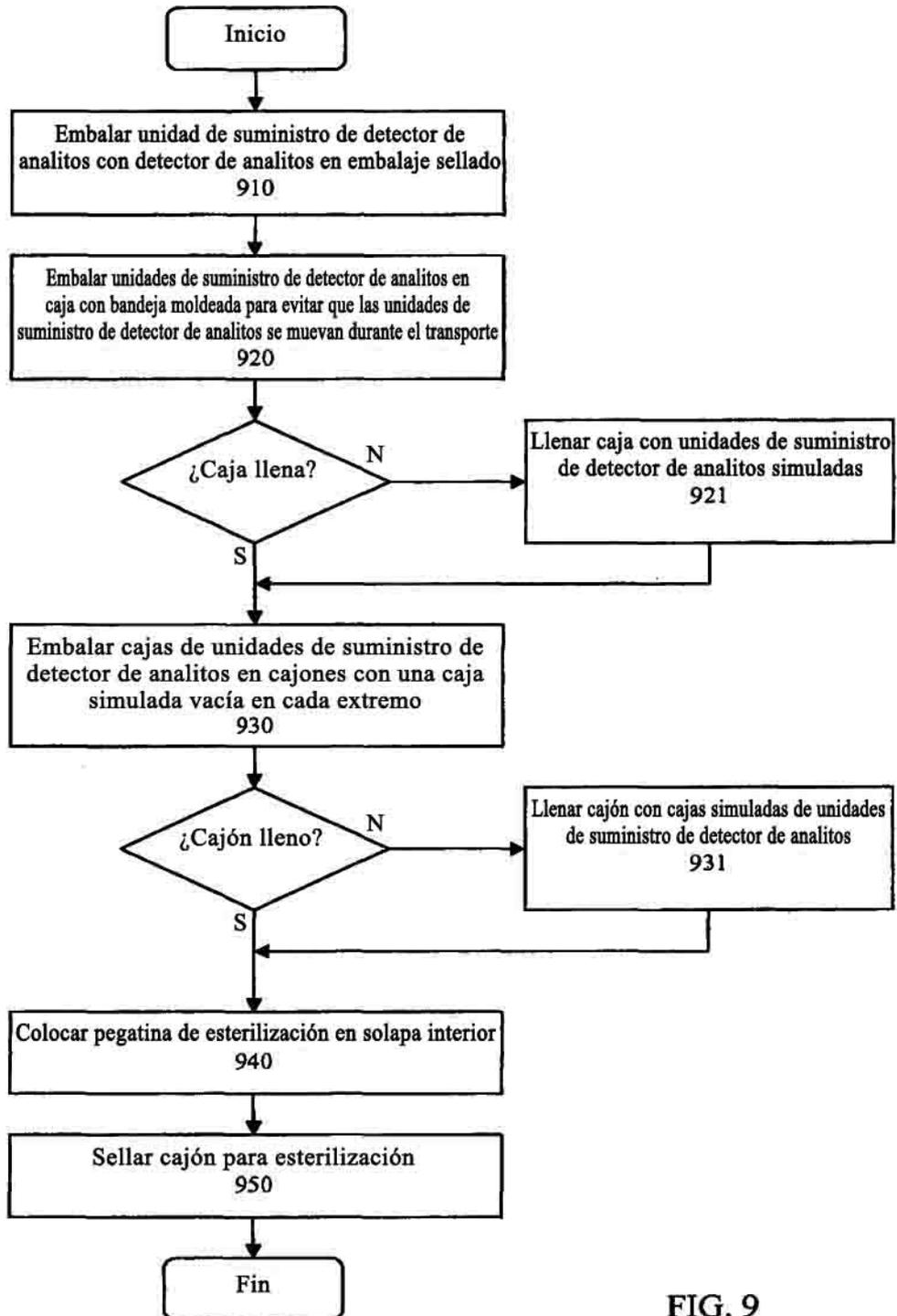


FIG. 9

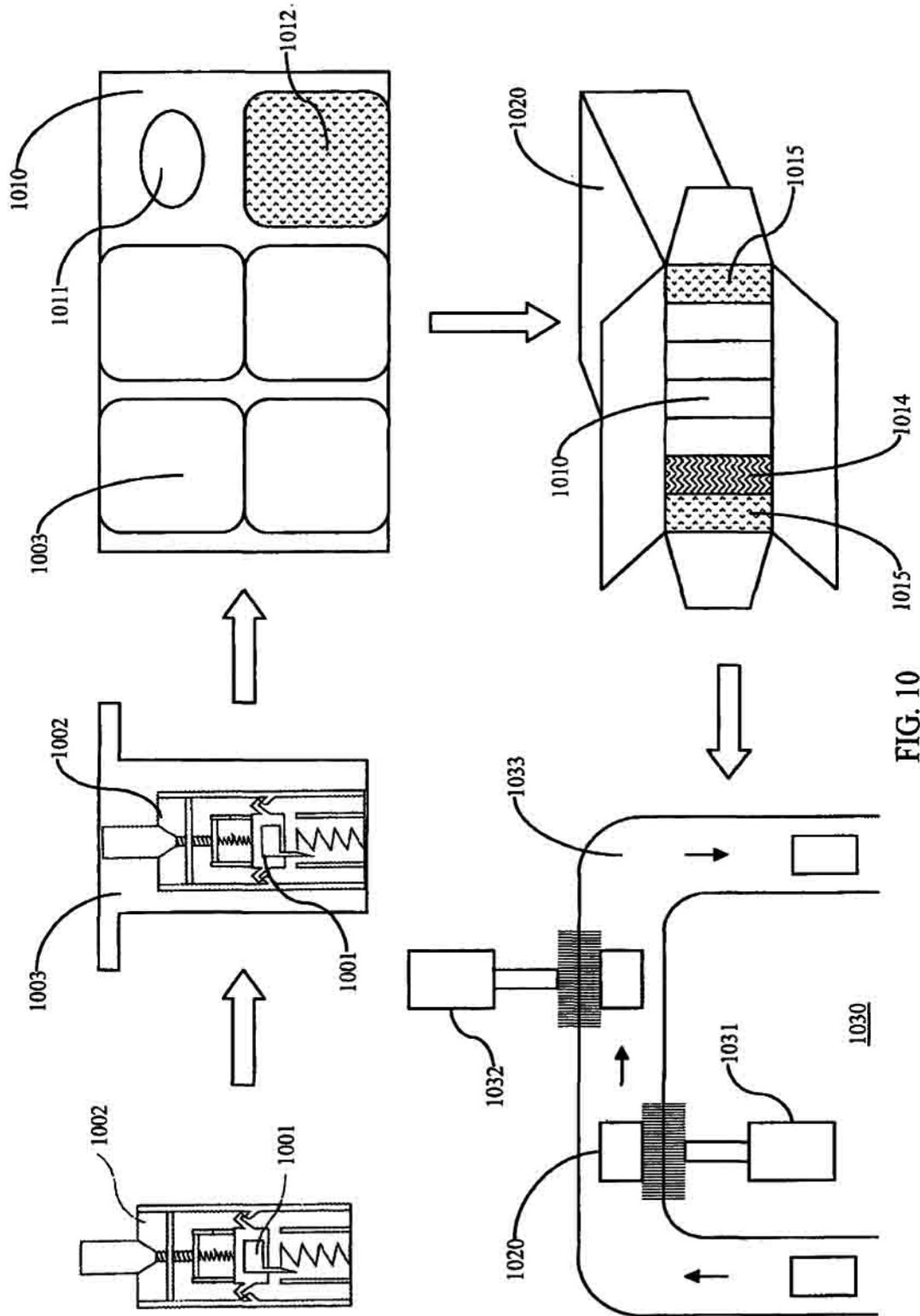


FIG. 10

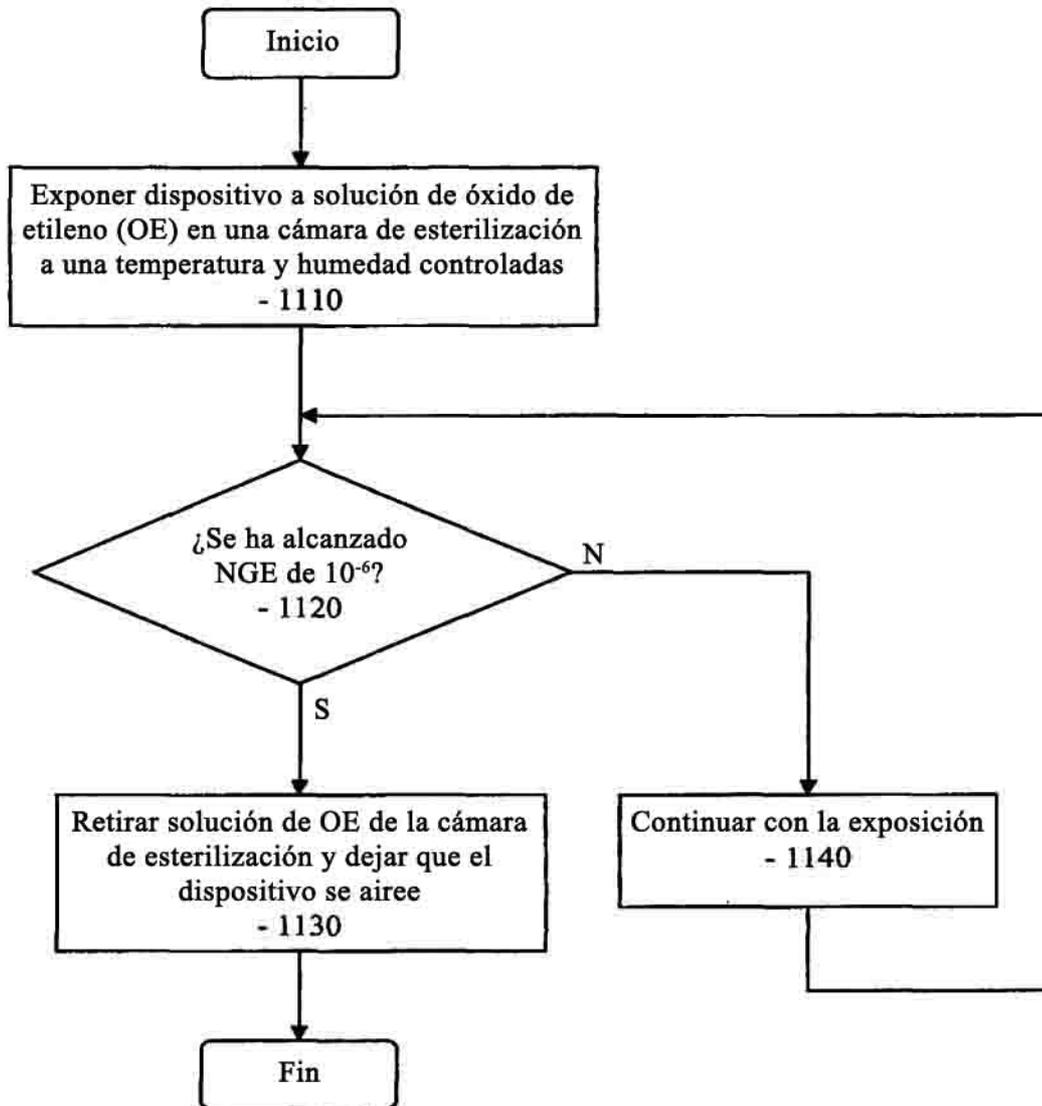


FIG. 11

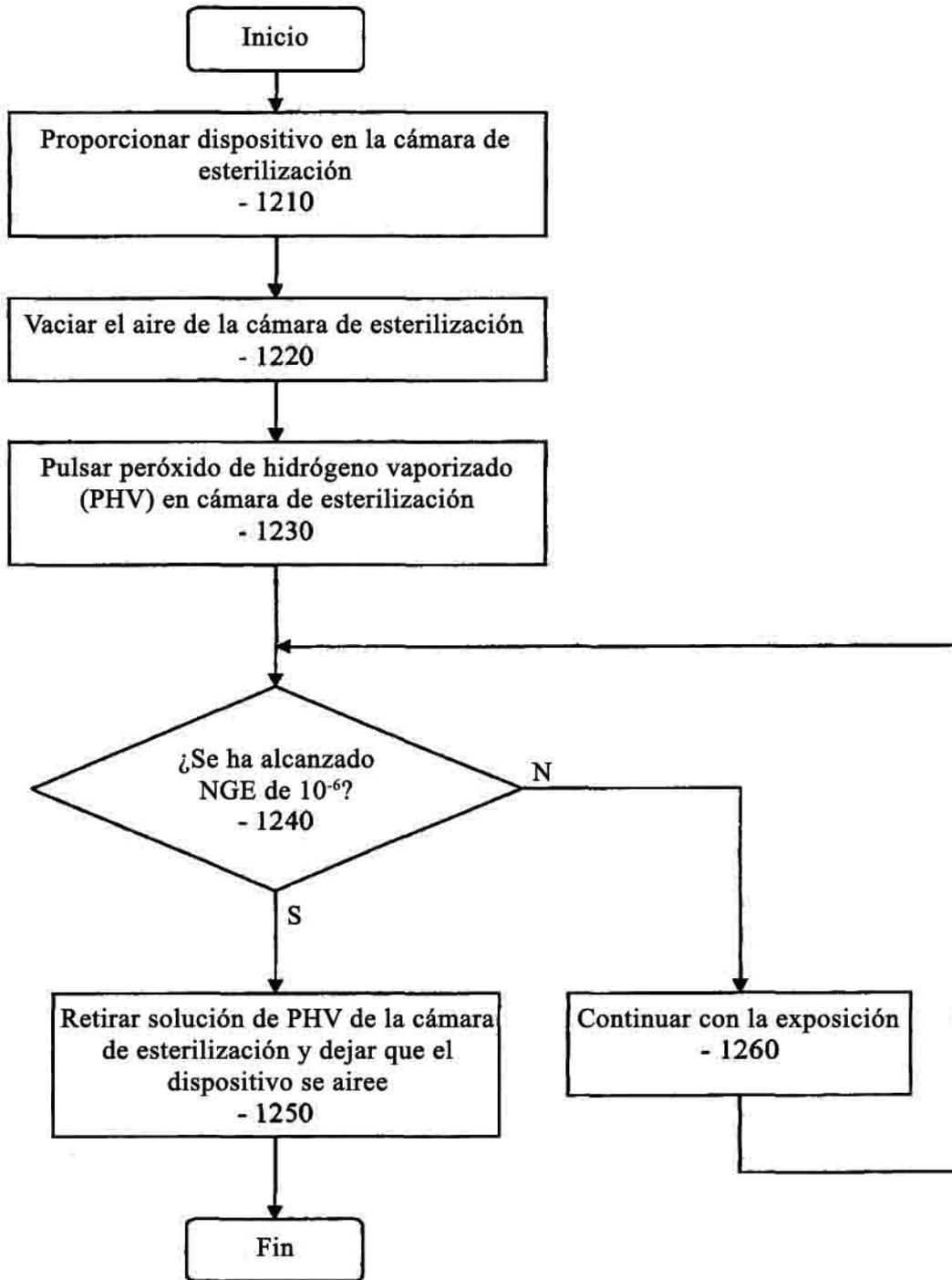


FIG. 12

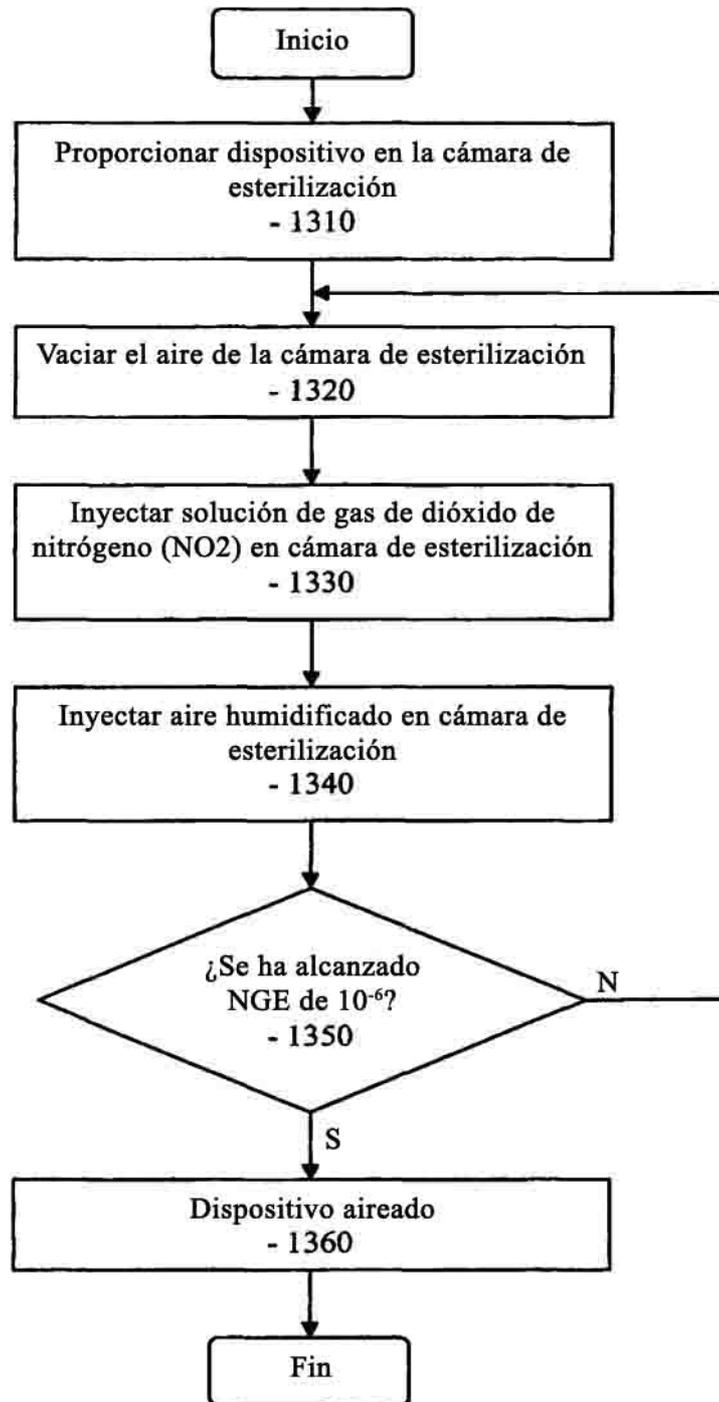
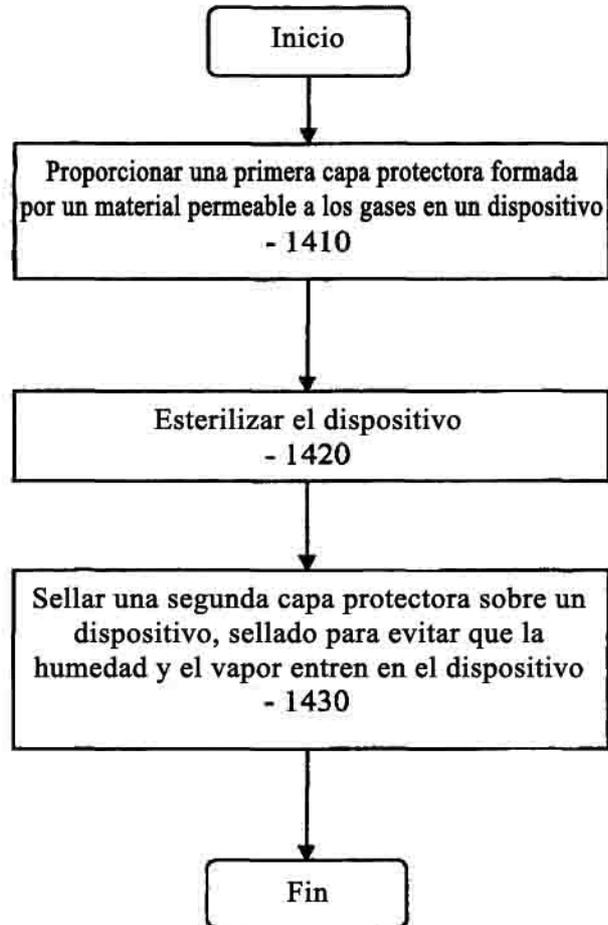


FIG. 13



**FIG. 14**