

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 646 312**

51 Int. Cl.:

G01N 27/327 (2006.01)

C12Q 1/00 (2006.01)

G01N 33/487 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.12.2004 E 10164999 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.07.2017 EP 2228642**

54 Título: **Sistemas y métodos para mejorar sensores de analito electromecánicos**

30 Prioridad:

08.12.2003 US 527892 P

13.07.2004 US 587787 P

30.09.2004 US 614683 P

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

13.12.2017

73 Titular/es:

DEXCOM, INC. (100.0%)

6340 Sequence Drive

San Diego CA 92121, US

72 Inventor/es:

SIMPSON, PETER C;

BRAUKER, JAMES H;

CARR-BRENDEL, VICTORIA;

GOODE, PAUL V, JR. y

TAPSAK, MARK

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 646 312 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

Sistemas y métodos para mejorar sensores de analito electromecánicos

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere generalmente a sistemas y métodos que implican la detección electromecánica o medición de analitos.

Antecedentes de la invención

10 Se conoce una diversidad de sensores que usan células electroquímicas para proporcionar señales de salida por medio de las cuales se puede determinar la presencia o ausencia de un analito en una muestra. Por ejemplo, en una célula electroquímica, un analito (o especie derivada del mismo) que es electro-activo genera una señal detectable en un electrodo, y esta señal se puede usar para detectar o medir la presencia y/o cantidad dentro de una muestra biológica. En algunos sensores convencionales, se proporciona una enzima que reacciona con el analito a medir, y el subproducto de la reacción se cualifica o cuantifica en el electrodo. Una enzima tiene la desventaja de que puede ser muy específica para un analito y también, cuando el propio analito no es suficientemente electro-activo, se puede usar para interactuar con el analito para generar otras especies que sean electro-activas y para las cuales el sensor puede emitir una salida deseada. En un sensor amperométrico convencional de glucosa basado en glucosa oxidasa, la glucosa oxidasa inmovilizada cataliza la oxidación de glucosa para formar agua oxigenada, que posteriormente se cuantifica por medio de medición amperométrica (por ejemplo, un cambio en la corriente eléctrica), a través de un electrodo polarizado.

20 Un problema con los sensores convencionales es que pueden reaccionar electroquímicamente no solo con el analito a medir (o sub-producto de la reacción enzimática con el analito), sino adicionalmente pueden reaccionar con otras especies electroactivas que no se midan de forma intencionada (por ejemplo, especies interferentes), lo cual provoca un aumento de la intensidad de señal debido a estas "especies interferentes". En otras palabras, las especies interferentes son compuestos con un potencial de oxidación o reducción que se solapa con el analito a medir (o sub producto de la reacción enzimática con el analito). Por ejemplo, en un sensor amperométrico convencional basado en glucosa-glucosa oxidasa en el que se mide agua oxigenada, se sabe que las especies interferentes tales como acetaminofeno, ascorbato y urato, producen una intensidad de señal imprecisa cuando no se controlan de forma apropiada. Además, la interferencia de señal puede ser el resultado de efectos, tales como isquemia local, o similares, que provocan que la señal genere una salida errónea.

30 Algunos sensores de glucosa utilizan un sistema de membranas que bloquea al menos ciertas especies interferentes, tales como ascorbato y urato. En algunos de los citados ejemplos, al menos una capa del conjunto de membrana incluye una estructura porosa que tiene una matriz relativamente impermeable con una pluralidad de "micro orificios" o poros de dimensiones moleculares, de forma que la transferencia a través de estos materiales se debe principalmente al paso de especies a través de los poros (por ejemplo, la capa actúa como barrera microporosa o especies de tamaño particular que interfieren con el lustre del tamiz). En dichos ejemplos, al menos una capa del conjunto de membrana define una permeabilidad que permite la disolución selectiva y la difusión de especies en forma de soluto a través de la capa. Desafortunadamente, resulta difícil encontrar membranas que sean satisfactorias o fiables durante el uso, especialmente in vivo, que bloqueen de forma eficaz todos los interferentes o especies interferentes.

40 El documento US 4805624 divulga sensores electroquímicos de bajo potencial mejorados y un método para la medición rápida, precisa, in vitro e in vivo de la concentración de hidratos de carbono en fluidos orgánicos y biológicos mediante barrido coulométrico o voltamétrico con un dominio de tensión restringido e identificar uno o más picos de corriente de oxidación/reducción, siendo la concentración del hidrato de carbono una función lineal del rendimiento de corriente.

45 El documento US 2002/123048 divulga sistemas microelectromecánicos (MEMS) y un biosensor basado en circuito integrado (IC) capaz de detectar diversas moléculas y macromoléculas iónicas (ADN, ARN o proteína).

El documento US 6275717 divulga un método de calibración de un sensor de analito in vivo, que proporciona un primer estímulo predeterminado al sensor cuando el sensor se aplica a un sujeto para emitir una primera señal de sensor, medir la primera señal de sensor, y determinar una función de calibración basada en la primera señal de sensor medida que resulta del estímulo predeterminado.

50 El documento US 2003/119208 divulga un inmunosensor electroquímico que incluye una capa de sensor biológica con un antígeno o un residuo de ligando inmovilizado sobre la misma, y un kit de detección bioquímica de analito y un método para generar una señal electroquímica de una reacción biológica que tiene lugar en la capa de sensor biológica.

55

Sumario de la invención

- Por consiguiente, las realizaciones preferidas proporcionan sistemas y métodos para mejorar la calidad de los dispositivos de medición de analito por medio de la identificación de especies interferentes en una señal de analito. Las realizaciones preferidas además proporcionan sistemas y métodos para reducir o eliminar los efectos de las especies interferentes sobre la señal de analito mediante la obtención de mediciones diferenciales basadas en escenarios de potencial de polarización múltiple.
- 5 En una primera realización, se proporciona un método para la identificación de especies interferentes usando un dispositivo de medición de analito, comprendiendo el método proporcionar al menos un sensor electroquímico; medir una primera emisión de señal obtenida con un primer escenario de potencial de polarización; medir una segunda emisión de señal obtenida en un segundo escenario de potencial de polarización; y comparar la primera emisión de señal con la segunda emisión de señal para determinar una medición diferencial, identificando de este modo la presencia de especies interferentes en un líquido.
- 10 En un aspecto de la primera realización, las especies interferentes se identifican negativamente cuando la medición diferencial se encuentra por debajo de un umbral fijado.
- 15 En un aspecto de la primera realización, las especies interferentes se identifican positivamente cuando la medición diferencial se encuentra por encima de un umbral fijado.
- En un aspecto de la primera realización, el método además comprende calcular una concentración de analito a partir de la medición diferencial, en el que la etapa de cálculo se lleva a cabo cuando las especies interferentes se identifican de forma positiva.
- 20 En un aspecto de la primera realización, el sensor está configurado para cambiar entre el primer escenario de potencial de polarización y el segundo escenario de potencial de polarización.
- En un aspecto de la primera realización, la etapa de suministro comprende aportar un primer sensor en el primer escenario de potencial de polarización y un segundo sensor en el segundo escenario de potencial de polarización.
- En un primer aspecto de la primera realización, la especie interferente es acetaminofeno.
- 25 En un aspecto de la primera realización, el dispositivo de medición de analito es un sensor de glucosa.
- En un aspecto de la primera realización, el líquido comprende sangre.
- En un aspecto de la primera realización, el líquido es un fluido corporal, tal como un fluido intersticial.
- La invención proporciona un método para medir la concentración de analito en un sensor electroquímico continuo y transcutáneo, comprendiendo el método:
- 30 explorar el sensor electroquímico por medio de
- (i) variación del potencial de polarización aplicado al sensor electroquímico, y
 - (ii) medición las emisiones de señales del sensor electroquímico a medida que varía el potencial de polarización; comparar las emisiones de señal; y
- calcular la medición de concentración de analito en base a la comparación de las emisiones de señal.
- 35 La invención también proporciona un dispositivo para medir una concentración de analito, comprendiendo el dispositivo:
- un sensor electroquímico continuo y transcutáneo que comprende dos electrodos; y
 - un circuito electrónico acoplado de forma operativa a los dos electrodos, en el que el circuito electrónico está configurado para
- 40 (i) explorar el sensor electroquímico mediante variación del potencial de polarización entre los dos electrodos, y medir las emisiones de señal de al menos uno de los dos electrodos a medida que se varía el potencial de polarización, y
- (ii) comparar las emisiones de señal, y
 - (iii) calcular una medición de concentración de analito en base a las emisiones de señal.

- En un aspecto de la primera realización, el método además comprende derivar una concentración de analito procedente de la primera emisión de señal y la segunda emisión de señal para determinar una concentración de analito.
- 5 En una segunda realización, se proporciona el dispositivo de medición de analito para medir la concentración de un analito e identificar especies interferentes, comprendiendo el dispositivo al menos un sensor electroquímico configurado para proporcionar una medición diferencial de una señal de emisión de corriente a un primer potencial de polarización y un segundo potencial de polarización, en el que la medición diferencial se emplea para identificar una especie que interfiere con la concentración de analito.
- 10 En un aspecto de la segunda realización, el sensor electroquímico está configurado para cambiar entre el primer escenario de potencial de polarización y el segundo escenario de potencial de polarización.
- En un aspecto de la segunda realización, el dispositivo además comprende un primer sensor en el primer escenario de potencial de polarización y un segundo sensor en el segundo escenario de potencial de polarización.
- En un aspecto de la segunda realización, el analito comprende glucosa y la especie interferente comprende acetaminofeno.
- 15 En una tercera realización, se proporciona un método de identificación de una interferencia de señal en un dispositivo de medición de analito, comprendiendo el método proporcionar al menos un sensor electroquímico; medir una primera emisión de señal obtenida en un primer escenario de potencial de polarización; medir una segunda emisión de señal en un segundo escenario de potencial de polarización; comparar la primera emisión de señal con la segunda emisión de señal para determinar la medición diferencial, identificando de este modo una interferencia en las emisiones de señal.
- 20 En un aspecto de la tercera realización, el método además comprende derivar una concentración de analito a partir de la primera emisión de señal y la segunda emisión de señal para determinar una concentración de analito.
- En un aspecto de la tercera realización, el método además comprende una tercera emisión de señal en un tercer escenario de potencial de polarización indicativa de una interferencia adicional en las emisiones de señal.
- 25 En un aspecto de la tercera realización, el analito comprende glucosa y la especie interferente comprende acetaminofeno.
- En una cuarta realización, se proporciona un dispositivo de medición de analito para medir la concentración de analito e identificar una emisión de señal, comprendiendo el dispositivo al menos un sensor electroquímico configurado para proporcionar una medición diferencial de una señal de emisión de corriente en un primer escenario de potencial de polarización y un segundo escenario de potencial de polarización, de modo que se determina una interferencia con la señal de medición de concentración de analito.
- 30 En un aspecto de la cuarta realización, el dispositivo está configurado para derivar una concentración de analito a partir de las mediciones en un primer escenario de potencial de polarización y en un segundo escenario de potencial de polarización.
- 35 En un aspecto de la cuarta realización, el analito comprende glucosa y la especie interferente comprende acetaminofeno.

Breve descripción de los dibujos

- La Figura 1 es un diagrama de circuito de un potencióstato que controla un sistema típico de tres electrodos.
- 40 La Figura 2 es un gráfico esquemático de corriente vs tensión obtenido a partir de voltametría cíclica de agua oxigenada y acetaminofeno.
- La Figura 3 es un gráfico que muestra los efectos de potencial de polarización sobre la medición de glucosa y acetaminofeno.

Descripción detallada de la realización preferida

- 45 La siguiente descripción y ejemplos ilustran algunas realizaciones a modo de ejemplo, de la invención divulgada en detalle. Los expertos en la técnica reconocen que existen numerosas variaciones y modificaciones de la presente invención que quedan englobadas por su alcance. Por consiguiente, la descripción de una determinada realización a modo de ejemplo no debería interpretarse como limitante del alcance de la presente invención.

Definiciones

- Con el fin de facilitar la comprensión de la invención divulgada, a continuación se definen un número de términos.
- 50 El término "sensor", tal y como se usa en la presente memoria, es un término amplio y se usa en su sentido

ordinario, incluyendo, sin limitación, la parte o partes de un dispositivo de monitorización de analito que detecta un analito. En una realización, el sensor incluye una célula electroquímica que tiene un electrodo de trabajo (ánodo), un electrodo de referencia y un electrodo contador (cátodo) que atraviesan y se encuentran fijados dentro del cuerpo del sensor formando una superficie electroquímicamente reactiva en un punto del cuerpo, una conexión electrónica en otra ubicación del cuerpo, y un sistema de membranas fijado al cuerpo y que cubre la superficie electroquímicamente reactiva. El electrodo contador típicamente tiene un área superficial electroquímicamente reactiva más grande que el electrodo de trabajo. Durante la operación general del sensor, una muestra biológica (por ejemplo sangre o un fluido intersticial) o una parte de la misma, entra en contacto (directamente o tras pasar a través de una o más membranas o dominios) con una enzima (por ejemplo, glucosa oxidasa); la reacción de la muestra biológica (o una parte de la misma) tiene como resultado la formación de productos de reacción que permiten una determinación de la cantidad de analito en la muestra biológica.

La expresión "emisión de señal", tal y como se usa en la presente memoria, es una expresión amplia en un sentido ordinario, que incluye, sin limitación, un análogo o señal digital directamente relacionada con el analito medido a partir del dispositivo de medición de analito. La expresión engloba de forma amplia un punto individual, o alternativamente, una pluralidad de puntos de datos separados en el tiempo a partir de un sensor de glucosa sustancialmente continuo, que comprende mediciones individuales tomadas a intervalos de tiempo que varían a partir de las fracciones de un segundo hasta, por ejemplo, 1, 2 o 5 minutos o más.

La expresión "célula electroquímica", tal y como se usa en la presente memoria, es una expresión amplia y se usa en su sentido ordinario, incluyendo, sin limitación, un dispositivo en el que la energía química se convierte en energía eléctrica. Dicha célula consiste típicamente en dos o más electrodos que se mantienen separados uno de otro y en contacto con una disolución de electrolito. La conexión de los electrodos a una fuente de corriente eléctrica directa convierte a uno de ellos en negativamente cargado y al otro en positivamente cargado. Los iones positivos del electrolito migran al electrodo negativo (cátodo) y allí se combinan con uno o más electrones, perdiendo parte o la totalidad de su carga y convirtiéndose en iones nuevos que tienen menos carga o átomos o moléculas neutras; al mismo tiempo, los iones negativos migran al electrodo positivo (ánodo) y transfieren uno o más electrones al mismo, convirtiéndose también en iones nuevos o partículas neutras. El efecto global de los dos procesos es la transferencia de electrones desde los iones negativos a los iones positivos, una reacción química.

El término "potenciostato", tal y como se usa en la presente memoria, es un término amplio y se usa en su sentido ordinario incluyendo, sin limitación, un sistema eléctrico que controla el potencial entre los electrodos de trabajo y de referencia de una célula de tres electrodos a un valor predeterminado independiente de los cambios de resistencia entre los electrodos. Se produce una fuerza, cualquiera que sea la corriente necesaria para el flujo entre los electrodos de trabajo y los electrodos contadores para mantener el potencial deseado, con tal de que el voltaje de célula necesario y la corriente no supere los límites de cumplimiento del potenciostato.

La expresión "potencial de polarización", tal y como se usa en la presente memoria, es una expresión amplia y se usa en su sentido ordinario, incluyendo, sin limitación, la diferencia de tensión entre dos puntos en un circuito, que es la causa del flujo de corriente, si está presente una cantidad suficiente de analito.

La expresión "medición diferencial", tal y como se usa en la presente memoria, es una expresión amplia y se usa en su sentido ordinario incluyendo, sin limitación, la diferencia entre las mediciones de emisión de señal múltiples en diferentes escenarios de potencial de polarización.

El término "interferentes" y la expresión "especies interferentes", tal y como se usan en la presente memoria, es un término y una expresión amplios y se usan en su sentido ordinario, incluyendo, sin limitación, efectos y/o especies que interfieren con la medición de un analito de interés en un sensor para producir una señal que no representa de forma precisa la medición de analito. En un ejemplo de un sensor electroquímico, las especies interferentes son compuestos con un potencial de oxidación y reducción que se solapa con el analito objeto de medición. En otro ejemplo de un sensor electroquímico basado en enzima, la isquemia local es un interferente que produce un error en la señal de emisión debido a la falta de oxígeno suficiente para reaccionar con la enzima.

Visión de conjunto

Las realizaciones preferidas se refieren al uso de un dispositivo de medición de analito que mide una concentración de analito o una sustancia indicativa de la concentración o presencia del analito. En algunas realizaciones, el dispositivo de medición de analito mide glucosa, lactato, oxígeno o similares. En algunas realizaciones, el dispositivo de medición de analito es un dispositivo continuo, por ejemplo un dispositivo intravascular, transdérmico o subcutáneo. En algunas realizaciones, el dispositivo puede analizar una pluralidad de muestras de sangre intermitentes. En algunas realizaciones, el dispositivo puede analizar una muestra de sangre individual. El dispositivo de medición de analito puede usar cualquier método de medición de analito, incluyendo métodos enzimáticos, químicos, físicos, electroquímicos o similares.

El dispositivo de medición de analito usa cualquier método conocido, incluyendo técnicas de detección invasivas, mínimamente invasivas o no invasivas, para proporcionar una señal de emisión indicativa de la concentración de analito. La señal de emisión es típicamente una señal de partida que se usa para proporcionar un valor útil del

analito a un usuario, tal como un paciente o doctor, que puede estar usando el dispositivo.

En una realización, el dispositivo de medición de analito mide glucosa usando un sensor de glucosa transcutáneo, tal como se describe en las Solicitudes Provisionales de Patentes de Estados Unidos en tramitación con la presente Nos. 60/587.787 y 60/614.683. En otra realización, el dispositivo de medición de analito mide glucosa usando una célula electroquímica con un sistema de membranas, tal como se describe en la patente de Estados Unidos 6.001.067 y la Solicitud de Patente de Estados Unidos Publicada 2003/0032874.

En la presente realización, un sistema de membranas proporciona un dominio de interferencia que incluye una membrana fina que puede limitar la difusión de especies de alto peso molecular. El dominio de interferencia sirve para permitir determinados análisis y otras sustancias que se tienen que medir por medio de los electrodos para pasar a través de los mismos, al tiempo que evitan el paso de otras sustancias, incluyendo especies interferentes, tales como ascorbato y urato. En una realización a modo de ejemplo, el dominio de interferencia se construye a partir de poliuretano y tiene un espesor de aproximadamente 0,1 a 5 micras. Aunque el dominio de interferencia bloquea de forma satisfactoria algunas de las especies interferentes descritas anteriormente, no bloquea de forma suficiente otras especies interferentes, tales como acetaminofeno.

4-Acetaminofeno (4-AAP, nombre común acetaminofeno o paracetamol) es un medicamento sin prescripción útil en el tratamiento de dolor o fiebres moderados, por ejemplo, acetaminofeno se puede encontrar en Tylenol®. Acetaminofeno es una medicación de uso común, y cuando se ingiere, puede provocar aberraciones de señal transitorias no relacionadas con la glucosa en un dispositivo de medición de glucosa. Se aprecia que gran parte de la descripción de las realizaciones preferidas se centra en la identificación de acetaminofeno, una conocida especie interferente en la técnica de los sensores de glucosa amperométricos ya que genera una señal positiva independiente de la concentración de glucosa (por ejemplo, cuando se mide agua oxigenada). No obstante, las realizaciones preferidas se pueden implementar para identificar otras numerosas especies interferentes conocidas en otros dispositivos de medición de analito de base electroquímica.

Descripción

La Figura 1 es un diagrama de circuito de un potencióstato convencional que controla un sistema típico de tres electrodos de una célula electroquímica, que se puede emplear con un sensor electroquímico tal como se describe con anterioridad. El potencióstato incluye un electrodo de trabajo (10), un electrodo de referencia (12) y un electrodo contador (14). Convencionalmente, la tensión aplicada al electrodo de trabajo (10) es un valor constante (por ejemplo, +1,2 V, con respecto al valor de fondo de la pila) y la tensión aplicada al electrodo de referencia (12) también se ajusta a un valor constante (por ejemplo, + 0,6 V con respecto al valor de fondo de la pila) de manera que la tensión de polarización ($V_{\text{POLARIZACIÓN}}$) aplicada entre los electrodos de trabajo y de referencia se fija en un valor constante (por ejemplo, +0,6 V). El electrodo contador está configurado para tener una corriente constante (igual a la corriente que se mide por medio del electrodo de trabajo), que se logra accionando la tensión en el electrodo contador (14) hasta un potencial que equilibre la corriente que viaja a través del electrodo de trabajo (10) de forma que la corriente no pase a través del electrodo de referencia (12). Además, el electrodo contador actúa como circuito de retro-alimentación negativa para mantener la tensión deseada en el electrodo de referencia.

En una realización de un sensor de glucosa tal como que se describe en la presente memoria, un sistema de membranas que contiene glucosa oxidasa cataliza la conversión de oxígeno y glucosa en agua oxigenada y gluconato, tal como se ha descrito con anterioridad. Por tanto, para cada molécula de glucosa metabolizada existe un cambio equivalente en la concentración molecular en el O_2 de co-reaccionante y el producto de H_2O_2 . Por consiguiente, se puede usar un electrodo (por ejemplo, electrodo de trabajo (10)) para registrar el cambio de corriente inducido por la concentración en cualquier co-reaccionante o producto (por ejemplo, H_2O_2) para determinar la concentración de glucosa. No obstante, si existen especies interferentes con un potencial de oxidación o reducción que se solapa con el co-reaccionante o el producto (por ejemplo, H_2O_2), entonces el cambio de corriente no refleja de forma precisa la concentración de glucosa. Adicionalmente, si existe una deficiencia de oxígeno, dicho oxígeno insuficiente está presente para reaccionar con un analito en la enzima por ejemplo, entonces el cambio de corriente similarmente no refleja de forma precisa la concentración de glucosa.

Se aprecia que una señal de sensor de glucosa obtenida a partir de la glucosa cuando se ajusta el potencial de polarización entre aproximadamente + 0,35 V y aproximadamente + 0,75 V es sustancialmente constante en condiciones fisiológicas convencionales. Por el contrario, una señal de sensor de glucosa obtenida a partir de especies interferentes cuando se ajustan los potenciales de polarización (entre aproximadamente + 0,35 V y aproximadamente + 0,75 V) no es sustancialmente constante en condiciones fisiológicas convencionales. Las curvas de corriente-tensión se conocen para diversos análisis y se encuentran disponibles en la bibliografía, por ejemplo, tal como se describe por parte de Lerner, H.; Giner, J.; Soeldner, J.S.; Colton, C. K. An implantable electrochemical glucose sensor. *Am N Y Acad Sci* 1984, 428, 263-278.

La Figura 2 es un gráfico esquemático de corriente vs. tensión obtenido a partir de voltametría cíclica (también conocida como curva-CV) para agua oxigenada y acetaminofeno. El eje-x representa el potencial de polarización aplicado a una célula electroquímica en voltios (V); el eje y representa la emisión de corriente medida por medio del electrodo de trabajo de la célula electroquímica en nanoamperios (nA). El gráfico esquemático muestra la emisión de

corriente de un sensor electroquímico de glucosa basado en enzima a medida que varía el potencial de polarización de aproximadamente 0,1 V a aproximadamente 1,0 V. Se muestra la emisión de corriente sin unidades ya que es la respuesta diferencial, en lugar de la medición real, de la emisión de señal que generalmente se considera en la presente memoria. Como se ilustra por medio del gráfico, acetaminofeno (22) aumenta la señal total (24), dando como resultado una medición de glucosa imprecisa que es significativamente más elevada que el valor real.

La curva de agua oxigenada (20) se puede obtener por medio de exposición de un sensor electroquímico de glucosa (sin acetaminofeno) y variando el potencial de polarización de aproximadamente 0,1 V a aproximadamente 1,0 V. El gráfico muestra la respuesta del sensor de glucosa con respecto a agua oxigenada; generalmente, la corriente aumenta a una tasa relativamente constante de aproximadamente 0,1 V a aproximadamente 0,4 V, después de lo cual forma una meseta hasta aproximadamente 0,6 V, y posteriormente continúa aumentando a una tasa relativamente más lenta.

La curva de acetaminofeno (22) se puede obtener por medio de exposición del sensor electroquímico a acetaminofeno (sin glucosa) y variando el potencial de polarización de aproximadamente 0,1 V a aproximadamente 1,0 V. El gráfico muestra la respuesta del sensor de glucosa a acetaminofeno; generalmente, la curva de acetaminofeno (22) aumenta de forma relativamente lenta desde aproximadamente 0,1 V a aproximadamente 0,4 V, mostrando una emisión de corriente mínima de la señal de acetaminofeno (a 0,4 V) con respecto a la señal de glucosa más alta (a 4,0 V). De 0,4 V a 0,6 V, la curva de acetaminofeno (22) aumenta hasta un valor de 0,6 V aproximadamente igual al valor de la señal de agua oxigenada en el mismo potencial de polarización, después de lo cual la curva de acetaminofeno (22) continúa aumentando a una tasa relativamente más lenta.

La señal total (24) muestra la curva que se puede obtener por medio de exposición de un sensor electroquímico a glucosa y acetaminofeno. Se aprecia de forma particular que a 0,6 V, acetaminofeno se añade de forma significativa a la emisión de señal, lo cual provoca lecturas elevadas erróneas de la concentración de glucosa cuando se introduce sin saberlo una presencia o cantidad de acetaminofeno. En otras palabras, la señal de emisión del sensor electroquímico puede no ser indicativa de la concentración real de glucosa debido a la interferencia de señal procedente de acetaminofeno. Por tanto, las realizaciones preferidas proporcionan sistemas y métodos de identificación de la presencia de una especie interferente y que, opcionalmente, obtienen un valor de analito a partir de la misma.

En general, las realizaciones preferidas miden la diferencia entre la señal del sensor en escenarios de alto y bajo potencial de polarización, en lo sucesivo denominada "medición diferencial", que como mínimo permite la identificación de la contribución de señal procedente de las especies interferentes. Una medición diferencial que sea relativamente baja o muestre equivalencia sustancial (por ejemplo, por debajo de un valor umbral fijado) identifica una señal sustancialmente solo de glucosa. Por el contrario, una medición diferencial que sea relativamente elevada o no muestre equivalencia sustancial (por ejemplo, por encima de un valor umbral fijado) identifica la presencia de especies interferentes (por ejemplo, acetaminofeno) en la señal de glucosa.

En algunas realizaciones, la medición diferencial se puede obtener a partir de un dispositivo que mide analito individual con sensores múltiples. En dicho ejemplo, el primer sensor se puede polarizar a una tensión de aproximadamente + 0,4 V y el segundo sensor se puede polarizar a una tensión de aproximadamente + 0,6 V. Los dos sensores se pueden proporcionar en el mismo sistema de membranas o en sistemas de membranas separados. Los dos sensores pueden compartir los mismos electrodos de referencia y/o contadores o pueden utilizar electrodos de referencia y/o contadores separados.

En algunas realizaciones, la medición diferencial se puede obtener por medio de modificación de la tensión de polarización de un sensor individual entre los dos potenciales de medición. Los potenciales de polarización se pueden mantener en cada configuración respectiva (configuraciones de polarización alta y baja) durante un período tan corto como milisegundos a un período tan prolongado como minutos u horas. La detección amperométrica por pulsos (PED) es un método de modificación rápida de tensiones, tal y como se describe en Bisenberger, M.; Brauchle, C.; Hampp, N. A triple-step potential waveform a enzyme multisensors with thick-film gold electrodes for detection of glucose and sucrose. *Sensors and Actuators* 1995, B, 181-189.

En algunas realizaciones, las configuraciones de potencial de polarización se mantienen durante tiempo suficiente para permitir el equilibrado.

La Figura 3 es una gráfica que ilustra un experimento en el que se identifica acetaminofeno como especie interferente durante las mediciones de glucosa. El experimento midió glucosa y glucosa con acetaminofeno a diferentes configuraciones de potencial de polarización. El eje x representa el potencial de polarización (V); el eje y representa la señal del sensor (corriente) medida por el sensor en nanoamperios (nA). El sensor de glucosa se construyó tal como se describe en la patente de Estados Unidos 6.001.067 y la Solicitud de Patente Publicada 2003-0032874A1.

Inicialmente, se ajustó el sensor de glucosa con un potencial de polarización de aproximadamente +0,6 V y se colocó en una disolución con una concentración de glucosa de 400 mg/dl (sin acetaminofeno). El rendimiento de corriente resultante fue de aproximadamente 9,2 nA. A continuación, se ajustó el potencial de polarización del

sensor de glucosa en +0,4 V y se mantuvo con el sensor en la disolución de glucosa de 400 mg/dl. El rendimiento de corriente resultante se fijó en aproximadamente 8,7 nA.

5 A continuación, se añadieron 3,0 mg/dl de acetaminofeno a la disolución de glucosa de 400 mg/dl, manteniendo el potencial de polarización de + 0,4 V en el sensor. El rendimiento de corriente resultante aumentó ligeramente y se fijó en aproximadamente 9,9 nA. Finalmente, el potencial de polarización volvió a +0,6 V al tiempo que el sensor de glucosa permaneció en la disolución de glucosa y acetaminofeno. El rendimiento de corriente resultante se fijó en aproximadamente 16,2 nA.

10 La Tabla 1 muestra una comparación de la señal a los potenciales de polarización en presencia de glucosa sola y en presencia de glucosa y acetaminofeno. Se aprecia una pequeña medición diferencial en presencia de glucosa sola (aproximadamente 0,5 nA o 6 %). Por el contrario, se aprecia una gran medición diferencial en presencia de glucosa y acetaminofeno (aproximadamente 6,3 nA o 71 %). Por tanto, midiendo la corriente a + 0,4 V y 0,6 V de polarización, se puede obtener una evaluación de calidad de la medición de glucosa a partir del diferencial de medición (delta) en la corriente.

Tabla 1

Polarización	Glucosa	Glucosa y Acetaminofeno
+ 0,4 V	8,7 nA	9,9 nA
+ 0,6 V	9,2 nA	16,2 nA
Medición diferencial	0,5 nA	6,3 nA

15 En algunas realizaciones, el dispositivo puede utilizar las mediciones diferenciales como medida de la precisión del dispositivo. Si se aprecian especies interferentes (por ejemplo, acetaminofeno o interferencia procedente de bajo contenido de oxígeno, por ejemplo), el dispositivo se puede programar para interrumpir la información de glucosa del paciente hasta que se restaure una medición diferencial significativa, por ejemplo.

20 En algunas realizaciones, cuando el dispositivo mide el nivel de imprecisión, las mediciones de señal se pueden ajustar para proporcionar una señal de glucosa más precisa. Concretamente, la diferencia medida en la corriente entre las señales se puede utilizar para calcular la señal de glucosa sin las especies interferentes. Por ejemplo, las siguientes primera y segunda ecuaciones representan la relación entre la señal de glucosa y acetaminofeno en los escenarios de primer y segundo potencial de polarización, respectivamente:

25 $Y_{0,4V} = \alpha[A] + \beta[B]$ (Ecuación 1)

$Y_{0,6V} = \delta[A] + \gamma[B]$ (Ecuación 2)

30 En estas ecuaciones, Y representa la corriente total de la emisión de señal del sensor en nanoamperios en cada escenario respectivo de potencial de polarización, [A] representa la concentración de glucosa, [B] representa la concentración de acetaminofeno y α , β , δ y γ representan constantes asociadas a glucosa y acetaminofeno en cada escenario respectivo de potencial de polarización. Cuando se conocen estas constantes, se pueden tomar las mediciones de glucosa a 0,4 V y 0,6 V, después de lo cual se pueden resolver las Ecuaciones 1 y 2 para determinar la concentración de señal debida a glucosa y acetaminofeno por separado, permitiendo de este modo la presentación de la señal verdadera de glucosa.

35 En algunas realizaciones, estas constantes (α , β , δ y γ) se pueden obtener por calibración in vitro y/o in vivo. La calibración in vitro de α y δ se puede lograr midiendo un sensor expuesto a una concentración conocida de disolución de glucosa [A] (concretamente, sin acetaminofeno) en un escenario de potencial de polarización de 0,4 V y 0,6 V para obtener $Y_{0,4V}$ e $Y_{0,6V}$, respectivamente; conociendo [A], $Y_{0,4V}$ y $Y_{0,6V}$, se pueden resolver las partes específicas de glucosa de las Ecuaciones 1 y 2 ($Y_{0,4V} = \alpha[A]$ y $Y_{0,6V} = \delta[A]$) para determinar α y δ . Similarmente, se puede lograr la calibración in vitro de β y γ midiendo el sensor expuesto a una concentración conocida de disolución acetaminofeno [B] (concretamente, sin glucosa) en un escenario de potencial de polarización de 0,4 V y 0,6 V, para obtener $Y_{0,4V}$ e $Y_{0,6V}$, respectivamente; conociendo [B], $Y_{0,4V}$ y $Y_{0,6V}$, se pueden resolver las partes específicas de acetaminofeno de las Ecuaciones 1 y 2 ($Y_{0,4V} = \beta[B]$ y $Y_{0,6V} = \gamma[B]$) para determinar β y γ .

45 En algunas realizaciones, el dispositivo se puede beneficiar de la calibración in vivo de las constantes. En dicho ejemplo, se crea un entorno in vivo que no contiene acetaminofeno. Posteriormente se mide la concentración de glucosa (por ejemplo, usando un medidor de glucosa en sangre, Yellow Springs Instrument (YSI), o similar), a partir del cual se pueden calcular α y δ tal y como se describe con referencia a la calibración de las constantes de glucosa in vitro, anterior. Similarmente, las constantes de acetaminofeno β y γ se pueden calcular empíricamente (in vivo) y se puede determinar in vivo la proporción de las constantes de glucosa (α y δ) con respecto a las constantes de acetaminofeno (β y γ). Usando la proporción conocida de constantes de glucosa con respecto a constantes de

acetaminofeno, se pueden resolver las Ecuaciones 1 y 2 para determinar la señal de glucosa sin especies interferentes.

5 Mientras que se han proporcionado determinados ejemplos de calibración in vitro e in vivo, se pueden aplicar otros métodos de calibración a las realizaciones preferidas para determinar las concentraciones de glucosa y acetaminofeno. Adicionalmente, aunque se han extraído ejemplos específicos hacia el sensor de glucosa que elimina acetaminofeno como especie interferente, se pueden aplicar los conceptos a otros sensores de analito con otras especies interferentes. Además, se pueden determinar múltiples analitos (más de dos) y/o especies interferentes usando los conceptos descritos en la presente memoria por medio del aumento del número de mediciones adoptadas. Incluso más, las configuraciones de potenciales de polarización se pueden modificar y/u optimizar usando la información obtenida a partir de la curva-CV para los diversos analitos que son objeto de medición.

En algunas realizaciones, las Ecuaciones 1 y 2 pueden incluir de forma adicional una línea base, (por ejemplo, $Y_{0,4V} = \alpha[A] + \beta[B] + C$) y ($Y_{0,6V} = \delta[A] + \gamma[B] + C$). No obstante, en algunas realizaciones, se pueden usar otros procesos para compensar la línea base (por ejemplo, durante la calibración del sensor).

15 Sin pretender quedar ligado a teoría alguna, se piensa que se puede utilizar una amplia diversidad de especies interferentes para una amplia diversidad de dispositivos de medición de analito descritos en la presente memoria, incluyendo la comparación de los valores de corriente en configuraciones de potencial de polarización múltiples, para evaluar la calidad de la medición de analito, identificar especies interferentes y calcular las mediciones de concentración de analito sustancialmente libres de interferencias.

20 En algunas realizaciones, se llevan a cabo voltamogramas cíclicos periódicos o regulares (exploración) para determinar la información sobre una diversidad de interferentes basados en la forma de la curva o los datos que forman la curva. La presente realización puede resultar ventajosa para determinar la configuración óptima de potencial de polarización con el fin de medir el analito de interés, o las configuraciones para identificar y/o reducir los efectos de señal de uno o múltiples interferentes. Adicionalmente, la realización proporciona un medio a través del cual el sensor se puede explorar de forma periódica o regular para una diversidad de interferentes transitorios (por ejemplo, acetaminofeno).

25 En otro aspecto de las realizaciones preferidas, se usan las mediciones tomadas a diferentes configuraciones de potencial de polarización para medir la interferencia en la señal debida a los bajos niveles de oxígeno. En una realización, la concentración de H_2O_2 (subproducto de analito de glucosa y oxígeno) se mide con un primer potencial de polarización (por ejemplo, aproximadamente 0,6 V). La concentración de O_2 se puede medir entonces a un segundo potencial de polarización que se fija en un valor mucho más bajo que el primero (por ejemplo, aproximadamente -0,6 V). En la práctica, el primer potencial de polarización se fija para medir H_2O_2 en base regular, al tiempo que el segundo potencial de polarización mide O_2 de forma periódica o intermitente (por ejemplo, aproximadamente -0,6 V). La primera y segunda mediciones se llevan a cabo usando dos sensores diferentes o modificando el potencial de polarización de un sensor, por ejemplo usando detección amperométrica por pulsos (PED). En dicho ejemplo, se pueden fijar el primer y segundo potenciales de polarización mediante el control del potencial de ajuste de electrodo de referencia usando una red de modificación de resistor, convertidor digital en analógico (DAC) o similar.

30 Por consiguiente en esta realización alternativa, por medio del control tanto de H_2O_2 como de O_2 , incluyendo un analito que se mide bien bajo demanda o bien ambos analitos que se miden de forma periódica, se pueden utilizar las dos mediciones para determinar la interferencia debida a las condiciones isquémicas transitorias, por ejemplo. Concretamente, la isquemia local puede afectar al rendimiento del sensor in vivo debido a los bajos niveles de O_2 que comprometen la reacción de glucosa oxidasa y, con ello, la emisión de señal del sensor. Si se aprecia una disminución simultánea de tasa y magnitud suficiente en ambas señales, es probable que esté teniendo lugar un episodio isquémico. Si se aprecia una disminución de H_2O_2 (concretamente, de tasa y magnitud suficientes) sin una disminución similar de O_2 , entonces es probable que no haya episodio isquémico, sino más bien un verdadero cambio de la concentración de glucosa. Por el contrario, si se aprecia una disminución de O_2 (concretamente, de tasa y magnitud suficientes) sin una disminución similar de H_2O_2 , entonces es probable un episodio isquémico, pero no suficientemente significativo para comprometer la integridad de la medición de H_2O_2 por medio de reacción de glucosa oxidasa. Por consiguiente, la detección de O_2 bajo (isquemia) y sus efectos resultantes sobre la emisión de señal del sensor se pueden usar para cesar la emisión de datos (por ejemplo, debido a que la emisión puede resultar errónea y tener como resultado el fallo de diagnóstico), desencadenar un mensaje al usuario (por ejemplo, para sugerir un cambio de posición y/o aletarle sobre la emisión de datos), o compensar la pérdida de señal debida a los efectos de la isquemia local (por ejemplo, usando algoritmos que miden y eliminan el error de señal debido a isquemia).

Mientras que se han descrito los métodos de la presente memoria en relación con acetaminofeno como especie interferente, se pueden modificar los métodos para aplicar a una amplia diversidad de especies interferentes y una amplia diversidad de dispositivos de medición de analito.

Los métodos y los dispositivos que son apropiados para su uso junto con los aspectos de las realizaciones preferidas se divulgan en la Solicitud de Estados Unidos en tramitación con la presente N.º 10/695.636 presentada el 28 de octubre de 2003 y titulada "COMPOSICIÓN DE SILICONA PARA MEMBRANA BIOCOMPATIBLE"; la solicitud de Estados Unidos N.º 10/648.849, presentada el 22 de agosto de 2003, titulada "SISTEMAS Y MÉTODOS PARA SUSTITUIR ARTEFACTOS DE SEÑAL EN LA CORRIENTE DE DATOS DE SENSOR DE GLUCOSA"; la solicitud de Estados Unidos N.º 10/646.333, presentada el 22 de agosto de 2003 titulada "GEOMETRÍA OPTIMIZADA DE SENSOR PARA UN SENSOR DE GLUCOSA APTO PARA IMPLANTACIÓN"; Solicitud de Estados Unidos N.º 10/647.065, presentado el 22 de agosto de 2003, titulado "MEMBRANAS POROSAS PARA SU USO CON DISPOSITIVOS APTOS PARA IMPLANTACIÓN"; la solicitud de Estados Unidos N.º 10/633.367, presentada el 1 de agosto de 2003, titulada "SISTEMA Y MÉTODOS PARA PROCESAR DATOS DE SENSOR ANALÍTICO"; solicitud de Estados Unidos N.º 09/916.386, presentada el 27 de julio de 2001, titulada "MEMBRANA PARA USO CON DISPOSITIVOS APTOS PARA IMPLANTACIÓN"; solicitud de Estados Unidos N.º 09/916.711, presentada el 27 de julio de 2001, titulada "CABEZAL DE SENSOR PARA USO CON DISPOSITIVO APTO PARA IMPLANTACIÓN"; solicitud de Estados Unidos N.º 09/447.227, presentada el 22 de noviembre de 1999 titulada "DISPOSITIVO Y MÉTODO PARA DETERMINAR NIVELES DE ANALITO"; solicitud de Estados Unidos N.º 10/153.356, presentada el 22 de mayo de 2002 y titulada "TÉCNICAS PARA MEJORAR LAS MEMBRANAS DE POLIURETANO PARA SENSORES DE GLUCOSA APTOS PARA IMPLANTACIÓN"; la solicitud de Estados Unidos N.º 09/489.588, presentada el 21 de enero de 2000 y titulada "DISPOSITIVO Y MÉTODO PARA DETERMINAR NIVELES DE ANALITO"; la solicitud de Estados Unidos N.º 09/636.369, presentada el 11 de agosto de 2000 y titulada "SISTEMAS Y MÉTODOS PARA MONITORIZACIÓN REMOTA Y MODULACIÓN DE DISPOSITIVOS MÉDICOS"; y solicitud de Estados Unidos N.º 09/916.858, presentada el 27 de julio de 2001 y titulada "DISPOSITIVO Y MÉTODO PARA DETERMINAR NIVELES DE ANALITO", así como las patentes expedidas incluyendo U.S. 6.001.067 expedida el 14 de diciembre de 1999 titulada "DISPOSITIVO Y MÉTODO PARA DETERMINAR NIVELES DE ANALITO"; U.S. 4.994.167 expedida el 19 de febrero de 1991, titulado "DISPOSITIVO DE MEDICIÓN DE FLUIDOS BIOLÓGICOS"; y U.S. 4.757.022 presentada el 12 de julio de 1988 y titulada "DISPOSITIVO DE MEDICIÓN DE FLUIDOS BIOLÓGICOS".

La descripción anterior proporciona diversos métodos y materiales de la invención. La presente invención es susceptible de modificaciones en los métodos y materiales, así como también en forma de alteraciones de los métodos de fabricación y equipos. Dichas modificaciones resultarán evidentes para los expertos en la técnica, a partir de la consideración de la presente solicitud o la práctica de la invención proporcionada en la presente memoria.

Cada parámetro numérico debería interpretarse a la luz del número de cifras significativas y las técnicas ordinarias de redondeo.

35

REIVINDICACIONES

- 1.- Un método para medir una concentración de analito en un sensor electroquímico continuo y transcutáneo, comprendiendo el método:
- explorar el sensor electroquímico por medio de
- 5 (i) variación del potencial de polarización aplicado al sensor electroquímico, y
- (ii) medición de las emisiones de señal del sensor electroquímico a medida que se varía el potencial de polarización;
- comparar las emisiones de señal; y
- calcular la medición de la concentración de analito en base a la comparación de las emisiones de señal.
- 10 2.- El método de la reivindicación 1, en el que el sensor electroquímico comprende una pluralidad de electrodos y en el que la variación del potencial de polarización comprende la variación del potencial de polarización entre dos electrodos de la pluralidad de electrodos.
- 3.- El método de la reivindicación 2, en el que los dos electrodos comprenden un electrodo de trabajo y un electrodo de referencia y en el que las emisiones de señal se controlan midiendo una emisión de corriente del electrodo de trabajo.
- 15 4.- El método de la reivindicación 1, en el que cuando el sensor electroquímico es un sensor de glucosa que mide agua oxigenada, el potencial de polarización se varía de 0,1 V a 1,0 V para tener en cuenta la presencia de acetaminofeno.
- 5.- El método de la reivindicación 1, en el que el potencial de polarización se varía de acuerdo con voltametría cíclica.
- 20 6.- El método de la reivindicación 1, en el que las emisiones de señal comprenden valores de corriente y en el que la comparación de las emisiones de señal comprende comparar un primer valor de corriente asociado a un primer potencial de polarización del potencial de polarización variable con un segundo valor de corriente asociado a un segundo potencial de polarización del potencial de polarización variable.
- 25 7.- El método de la reivindicación 1, en el que la comparación de las emisiones de señal comprende comparar curvas de voltamograma cíclico.
- 8.- El método de la reivindicación 1, en el que las emisiones de señal comprenden mediciones de analito y en el que la comparación de las emisiones de señal comprende evaluar la calidad y/o nivel de precisión de las mediciones de analito.
- 30 9.- El método de la reivindicación 1, en el que la comparación de las emisiones de señal comprende identificar y/o reducir los efectos de señal de uno o múltiples interferentes.
- 10.- El método de la reivindicación 1, en el que la exploración se lleva a cabo de forma periódica o regular.
- 11.- Un dispositivo para medir una concentración de analito, comprendiendo el dispositivo:
- un sensor electroquímico continuo y transcutáneo que comprende dos electrodos; y
- 35 un circuito electrónico acoplado de forma operativa a los dos electrodos, en el que el circuito electrónico está configurado para
- (i) explorar el sensor electroquímico por medio de variación del potencial de polarización entre los dos electrodos y medición de las emisiones de señal de al menos uno de los dos electrodos a medida que varía el potencial de polarización;
- 40 (ii) comparar las emisiones de señal; y
- (iii) calcular la medición de la concentración de analito en base a las emisiones de señal.
- 12.- El dispositivo de la reivindicación 11, en el que los dos electrodos comprenden un electrodo de trabajo y un electrodo de referencia y en el que las emisiones de señal se controlan midiendo la emisión de corriente del electrodo de trabajo.
- 45 13.- El dispositivo de la reivindicación 11, en el que el circuito electrónico está acoplado de forma operativa a un tercer electrodo y en el que el tercer electrodo es un electrodo contador.

- 14.- El dispositivo de la reivindicación 11, en el que el dispositivo es un sensor de glucosa que mide agua oxigenada, el circuito electrónico está configurado para variar el potencial de polarización entre 0,1 V y 1,0 V para tener en cuenta la presencia de acetaminofeno.
- 5 15.- El dispositivo de la reivindicación 11, en el que el circuito electrónico está configurado para variar el potencial de polarización de acuerdo con voltametría cíclica.
- 16.- El dispositivo de la reivindicación 11, en el que las emisiones de señal comprenden valores de corriente.
- 17.- El dispositivo de la reivindicación 11, en el que las emisiones de señal comprenden curvas de voltamograma cíclico.
- 10 18.- El dispositivo de la reivindicación 11, en el que el circuito electrónico está configurado para evaluar la calidad y/o el nivel de precisión de las mediciones de analito en base a las emisiones de señal.
- 19.- El dispositivo de la reivindicación 11, en el que el circuito electrónico está configurado para identificar y/o reducir los efectos de señal de uno o múltiples interferentes basándose en las emisiones de señal.
- 20.- El dispositivo de la reivindicación 11, en el que el circuito electrónico está configurado para explorar periódica o regularmente el sensor electroquímico.

15

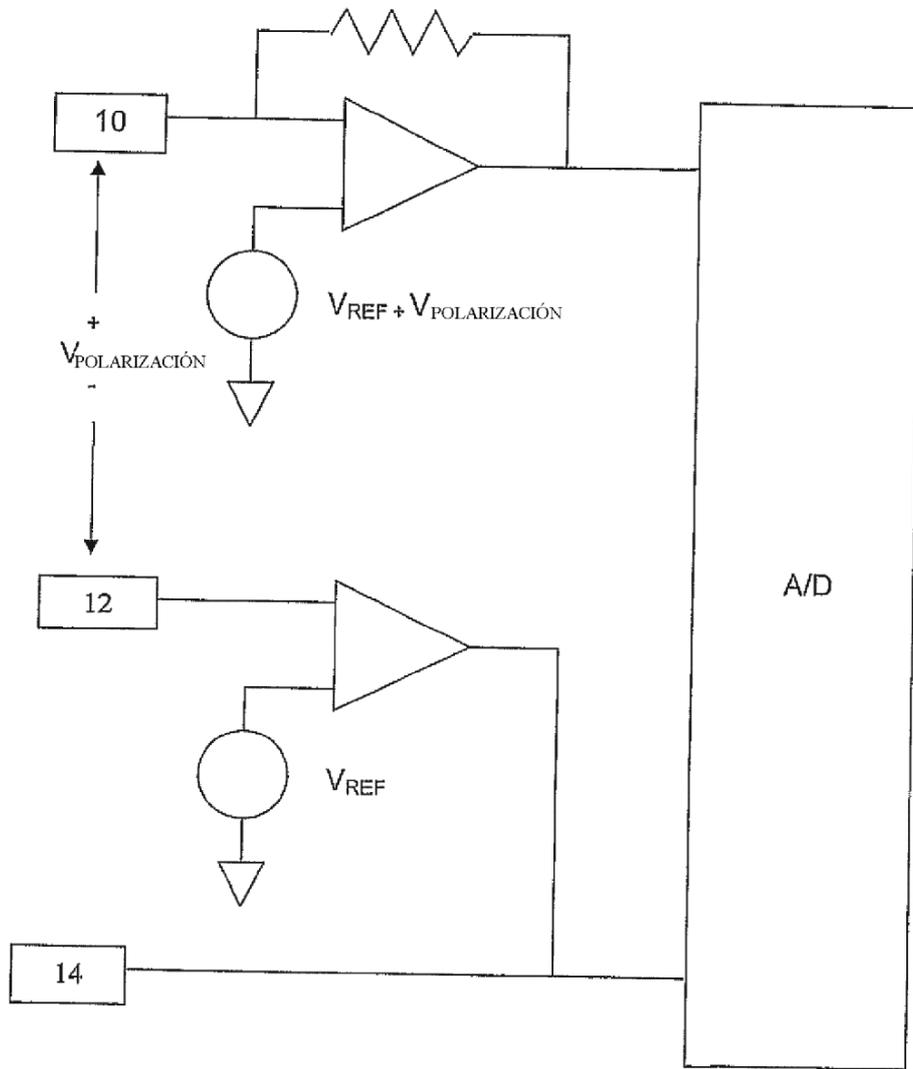


FIG. 1

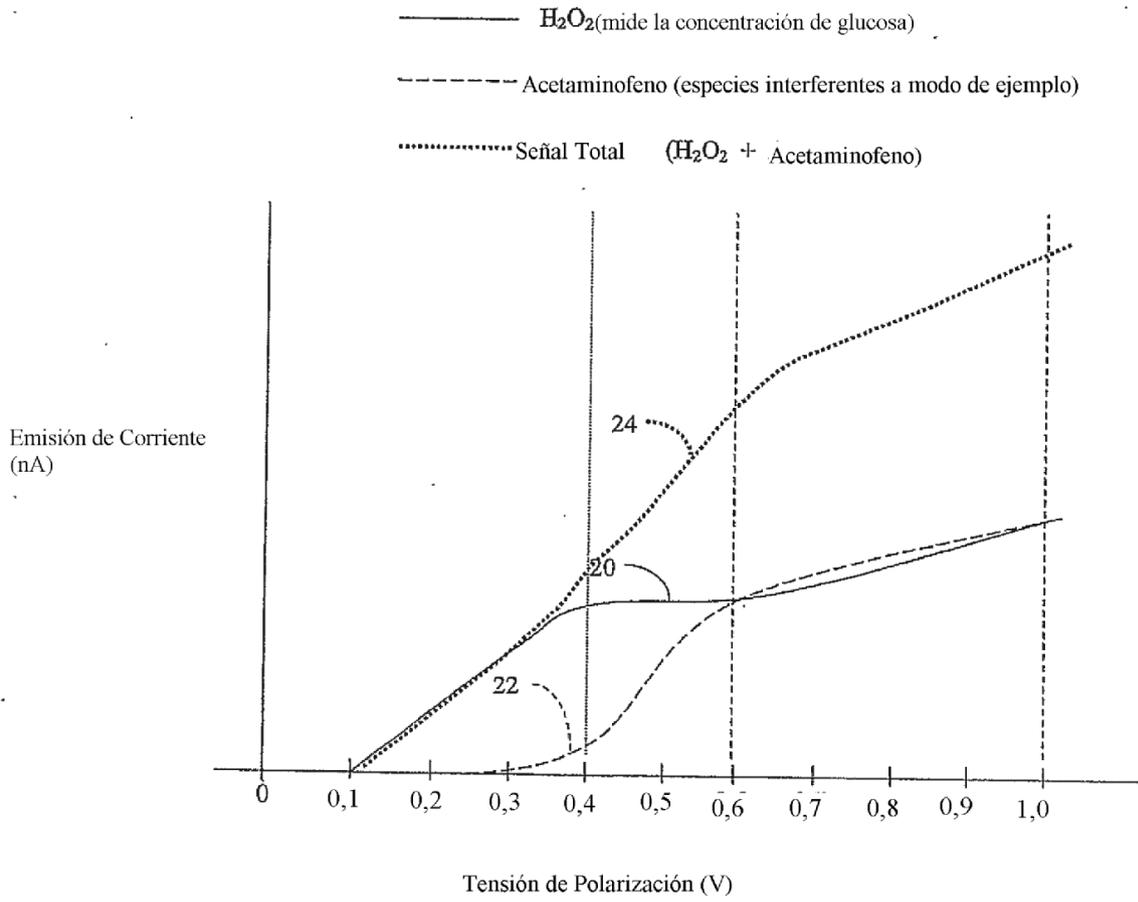


FIG. 2

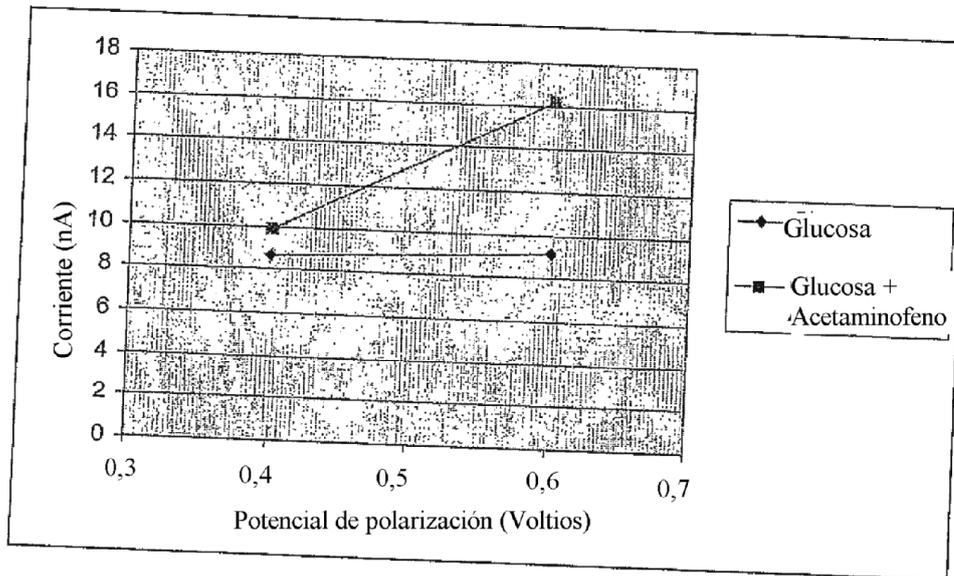


Fig. 3