

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 694 385**

51 Int. Cl.:

**G01N 27/327** (2006.01)

**A61B 5/1495** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.02.2008 PCT/EP2008/001608**

87 Fecha y número de publicación internacional: **04.09.2008 WO08104397**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.02.2008 E 08707817 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.09.2018 EP 2126555**

54 Título: **Sistema y procedimiento para hacer funcionar un sensor de analitos electroquímico**

30 Prioridad:

**01.03.2007 US 680963**

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

**20.12.2018**

73 Titular/es:

**F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (100.0%)**

**Grenzacherstraße 124**

**4070 Basel, CH**

72 Inventor/es:

**BUCK, HARVEY, B., JR.**

74 Agente/Representante:

**LINAGE GONZÁLEZ, Rafael**

ES 2 694 385 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

Sistema y procedimiento para hacer funcionar un sensor de analitos electroquímico

5 **Campo de la invención:**

La presente invención se refiere en general a sensores de analitos, y más específicamente a técnicas para hacer funcionar sensores de analitos.

10 **Antecedentes**

Se conocen los sensores de analitos electroquímicos para mediciones *in vivo* de uno o más analitos en un ser humano o animal. Dichos sensores incluyen típicamente uno o más electrodos que entran en contacto con líquido y/o tejido del ser humano o animal. La circuitería electrónica externa al ser humano o animal se usa para controlar el funcionamiento del sensor enviando una o más señales eléctricas al uno o más electrodos del sensor y haciendo seguimiento a una reacción electroquímica que tiene lugar entre el líquido/tejido y al menos uno del uno o más electrodos. Con dichos sensores es deseable realizar mediciones exactas de analitos. También es deseable determinar información relativa al funcionamiento de dichos sensores en el entorno que contiene el analito, y también determinar la información de diagnóstico relativa al funcionamiento del sensor.

SHERVEDANI *ET AL.*: "A novel method for glucose determination based on electrochemical impedance spectroscopy using glucose oxidase self-assembled biosensor", *BIOELECTROCHEMISTRY*, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 69, n.º 2, 1 de octubre de 2006 (01-10-2006), páginas 201-208, divulgan una determinación de glucosa basada en espectroscopia de impedancia electroquímica.

25 **Sumario**

La presente invención comprende un procedimiento de hacer funcionar un sensor de analitos electroquímico para su uso en mediciones *in vivo* de acuerdo con la reivindicación independiente 1. Se divulgan otros modos de realización preferentes en las reivindicaciones dependientes.

La determinación a partir de la impedancia compleja de información relativa al funcionamiento del sensor puede comprender determinar al menos un valor medido de un analito al que se expone el sensor basándose, al menos en parte, en la impedancia compleja. El procedimiento puede comprender además aplicar una señal de entrada de CC al, al menos, uno del uno o más electrodos, y hacer seguimiento a una señal de salida de CC producida por el sensor en respuesta a la aplicación de la señal de entrada de CC. La determinación de al menos un valor medido del analito puede comprender determinar el al menos un valor medido del analito basándose en la impedancia compleja y en la señal de salida de CC. La determinación de al menos un valor medido de un analito al que se expone el sensor puede comprender seleccionar un modelo matemático del sensor que tenga una serie de componentes de modelo, ajustar valores de la impedancia compleja al modelo matemático del sensor para determinar los valores de la serie de componentes de modelo, identificar uno o una combinación funcional de la serie de componentes de modelo que tiene una respuesta en el tiempo que, cuando se combina con la señal de salida de CC, produce una respuesta del sensor que tiene variaciones indeseables mínimas en magnitud en el tiempo, y calcular el al menos un valor medido del analito basándose en los valores del uno o la combinación funcional identificada de la serie de componentes de modelo y en la señal de salida de CC. El procedimiento puede comprender además identificar otro o una combinación funcional de los componentes de modelo que tenga una respuesta en el tiempo que sea sustancialmente insensible a las variaciones en la concentración de analito y la sensibilidad del sensor, identificar como estables solamente aquellos del uno o una combinación funcional de la serie de componentes de modelo para los que los valores de aquellos correspondientes del otro o una combinación funcional de los componentes de modelo se encuentran dentro de un intervalo de valores de respuesta, y usar solamente aquellos estables del uno o una combinación funcional de la serie de componentes de modelo para calcular el al menos un valor medido del analito. La aplicación de una señal de entrada variable en el tiempo a al menos uno del uno o más electrodos puede comprender aplicar la señal de entrada variable en el tiempo en una serie de frecuencias diferentes.

La determinación de al menos un valor medido de un analito al que se expone el sensor puede comprender seleccionar un modelo matemático del sensor que tenga una serie de componentes de modelo, ajustar valores de la impedancia compleja al modelo matemático del sensor para determinar los valores de la serie de componentes de modelo, identificar uno o una combinación funcional de la serie de componentes de modelo que tiene una respuesta en el tiempo que produce una respuesta del sensor que tiene variaciones indeseables mínimas en magnitud en el tiempo, y calcular el al menos un valor medido del analito basándose en los valores del uno o la combinación funcional identificada de la serie de componentes de modelo. El procedimiento puede comprender además identificar otro o una combinación funcional de los componentes de modelo que tenga una respuesta en el tiempo que sea sustancialmente insensible a las variaciones en la concentración de analito y la sensibilidad del sensor, identificar como estables solamente aquellos del uno o una combinación funcional de la serie de componentes de modelo para los que los valores de aquellos correspondientes del otro o una combinación funcional de los componentes de modelo se encuentran dentro de un intervalo de valores de respuesta, y usar solamente aquellos estables del uno o

una combinación funcional de la serie de componentes de modelo para calcular el al menos un valor medido del analito. La aplicación de una señal de entrada variable en el tiempo a al menos uno del uno o más electrodos comprende aplicar la señal de entrada variable en el tiempo en una serie de frecuencias diferentes.

5 La determinación a partir de la impedancia compleja de información relativa al funcionamiento del sensor puede comprender determinar si una respuesta de salida del sensor es estable. La determinación de si una respuesta de salida del sensor es estable puede comprender seleccionar un modelo matemático del sensor que tenga una serie de componentes de modelo, ajustar valores de la impedancia compleja al modelo matemático del sensor para determinar los valores de la serie de componentes de modelo, identificar uno o una combinación funcional de los componentes de modelo que tienen una respuesta en el tiempo que es sustancialmente insensible a las variaciones en la concentración de analito y la sensibilidad del sensor, e identificar como estables solamente las muestras de respuesta de salida del sensor para las que los valores de aquellos correspondientes del uno o una combinación funcional de los componentes de modelo se encuentran dentro de un intervalo de valores de respuesta.

15 El procedimiento puede comprender además producir una señal cuando la respuesta de salida del sensor no es estable. La producción de una señal cuando la respuesta de salida del sensor no es estable puede comprender seleccionar un modelo matemático del sensor que tenga una serie de componentes de modelo, ajustar valores de la impedancia compleja al modelo matemático del sensor para determinar los valores de la serie de componentes de modelo, identificar uno o una combinación funcional de los componentes de modelo que tiene una respuesta en el tiempo que es sustancialmente insensible a las variaciones en la concentración de analito y la sensibilidad del sensor, y producir la señal si una serie de valores del uno o la combinación funcional de los componentes de modelo se encuentran fuera de un intervalo de valores de respuesta constantes.

25 El procedimiento puede comprender además ejecutar un procedimiento de calibración del sensor si la respuesta de salida del sensor no es estable. La ejecución de un procedimiento de calibración del sensor si la respuesta de salida del sensor no es estable puede comprender seleccionar un modelo matemático del sensor que tenga una serie de componentes de modelo, ajustar valores de la impedancia compleja al modelo matemático del sensor para determinar los valores de la serie de componentes de modelo, identificar uno o una combinación funcional de los componentes de modelo que tiene una respuesta en el tiempo que es sustancialmente insensible a las variaciones en la concentración de analito y la sensibilidad del sensor, y ejecutar el procedimiento de calibración del sensor si una serie de valores del uno o la combinación funcional de los componentes de modelo se encuentran fuera de un intervalo de valores de respuesta constantes.

35 La determinación a partir de la impedancia compleja de información relativa al funcionamiento del sensor puede comprender determinar a partir de la impedancia compleja al menos una característica del sensor. La al menos una característica del sensor puede incluir una capacitancia del sensor.

40 La determinación a partir de la impedancia compleja de información relativa al funcionamiento del sensor puede comprender determinar a partir de la impedancia compleja al menos un parámetro relativo al funcionamiento del sensor en un entorno que contiene un analito. El al menos un parámetro relativo al funcionamiento del sensor en un entorno que contiene el analito puede incluir una conductividad eléctrica del entorno que contiene el analito.

45 La determinación a partir de la impedancia compleja de información relativa al funcionamiento del sensor comprende, de acuerdo con la presente invención, determinar a partir de la impedancia compleja información de diagnóstico relativa a la fiabilidad de la información de medición de analitos producida por el sensor. La determinación a partir de la impedancia compleja de información de diagnóstico relativa a la fiabilidad de la información de medición de analitos producida por el sensor puede comprender comparar la impedancia compleja con un umbral de impedancia, y determinar que una ruta eléctricamente conductora asociada con el sensor ha fallado si la impedancia compleja es mayor que el umbral de impedancia.

50 **Breve descripción de los dibujos**

La FIG. 1A es una vista en planta superior de un sensor de analitos electroquímico.

55 La FIG. 1B es una vista en sección transversal de otro sensor de analitos electroquímico.

La FIG. 2 es una ilustración esquemática del sensor de analitos electroquímico de la FIG. 1 que tiene un extremo acoplado a circuitería electrónica y un extremo opuesto que se extiende en el interior del cuerpo de un ser humano o animal.

60 La FIG. 3 es un diagrama de bloques de la circuitería electrónica de la FIG. 2.

La FIG. 4 es un diagrama de flujo de un modo de realización ilustrativo de un procedimiento para hacer funcionar el sensor de analitos electroquímico de las FIGS. 1 y 2.

65 La FIG. 5 es un diagrama de flujo de un modo de realización ilustrativo de un procedimiento para llevar a cabo la

etapa de determinación de impedancia compleja del procedimiento de la FIG. 4.

La FIG. 6 es un diagrama de flujo de otro modo de realización ilustrativo de un procedimiento para llevar a cabo la etapa de determinación de impedancia compleja del procedimiento de la FIG. 4.

5 La FIG. 7 es un diagrama de flujo de todavía otro modo de realización ilustrativo de un procedimiento para llevar a cabo la etapa de determinación de impedancia compleja del procedimiento de la FIG. 4.

10 La FIG. 8A es un diagrama de flujo de un modo de realización ilustrativo de un procedimiento para llevar a cabo la última etapa del procedimiento de la FIG. 4

La FIG. 8B es un diagrama de flujo de otro modo de realización ilustrativo de un procedimiento para llevar a cabo la última etapa del procedimiento de la FIG. 4.

15 La FIG. 9 es un diagrama de flujo de un modo de realización ilustrativo de un procedimiento para determinar la estabilidad de un sensor de analitos continuo.

La FIG. 10 es una gráfica de la concentración de glucosa frente al tiempo que ilustra un perfil de glucosa al que se expuso el sensor de analitos continuo en una primera configuración experimental.

20 La FIG. 11 es una gráfica de la respuesta de corriente CC del sensor de analitos continuo en la primera configuración experimental.

25 La FIG. 12 es un diagrama de un circuito equivalente al que se ajustó la respuesta de CA del sensor en la primera configuración experimental.

La FIG. 13 es una gráfica de los valores de admitancia frente al tiempo de los componentes de resistencia del circuito equivalente de la FIG. 12.

30 La FIG. 14 es una gráfica de los valores de capacitancia frente al tiempo de los componentes de fase constante del circuito equivalente de la FIG. 12.

La FIG. 15 es una gráfica de admitancia normalizada frente al tiempo de la resistencia  $R_2$  del circuito equivalente de la FIG. 12.

35 La FIG. 16 es una gráfica de una proporción normalizada de la respuesta del sensor de CC y una admitancia de la resistencia  $R_1$  del circuito equivalente de la FIG. 12.

40 La FIG. 17 es una gráfica que compara la respuesta de CC normalizada del sensor, la admitancia normalizada de la resistencia  $R_2$  y la proporción normalizada de la respuesta del sensor de CC y la admitancia de la resistencia  $R_1$  frente al tiempo.

45 La FIG. 18 es una gráfica de la concentración de glucosa relativa frente a la concentración de glucosa real resultante de la respuesta del sensor de CC normalizada, el valor de admitancia de la resistencia  $R_2$  y la proporción de la respuesta del sensor de CC y el valor de admitancia de la resistencia  $R_1$ .

50 La FIG. 19 es una gráfica de una porción de una señal de entrada del sensor intercalada frente al tiempo que comprende un componente de CC y un componente de CA de frecuencias múltiples en una segunda configuración experimental.

La FIG. 20 es una gráfica de la respuesta de corriente CC frente al tiempo del sensor de analitos continuo en la segunda configuración experimental.

55 La FIG. 21 es una gráfica de las respuestas de CC y CA normalizadas frente al tiempo del sensor de analitos continuo de acuerdo con un modelo de circuito equivalente en la segunda configuración experimental.

La FIG. 22 es una gráfica de las respuestas de CC normalizada y la proporción de CC/CA y frente al tiempo del sensor de analitos continuo de acuerdo con el modelo de circuito equivalente en la segunda configuración experimental.

60 La FIG. 23 es una gráfica de la concentración de glucosa prevista frente al barrido de impedancia del sensor de analitos continuo de acuerdo con un modelo de componentes principales en la segunda configuración experimental.

65 La FIG. 24 es una gráfica de la concentración de glucosa prevista frente al barrido de impedancia del sensor de analitos continuo de acuerdo con un modelo empírico en la segunda configuración experimental.

La FIG. 25 es una gráfica de un perfil de concentración de glucosa, junto con la corriente CC producida por el sensor, frente al tiempo en una tercera configuración experimental.

5 La FIG. 26 es una gráfica de la impedancia del sensor frente al tiempo que ilustra la respuesta de CA del sensor en la tercera configuración experimental.

La FIG. 27 es una gráfica de los valores del componente de admitancia  $Y_0$ ,  $Y_1$  e  $Y_2$  del modelo de circuito equivalente del sensor frente al tiempo en la tercera configuración experimental.

10 La FIG. 28 es un diagrama de una cuarta configuración experimental que usa una celda de flujo convencional que se usó para investigar y demostrar la aplicabilidad de algunos de los conceptos de la presente divulgación para el reconocimiento y cuantificación de diferencias en la recuperación de analitos en un sistema que funciona de acuerdo con el principio de microdiálisis.

15 La FIG. 29 es una gráfica de la concentración de glucosa prevista frente al barrido de impedancia de la respuesta de CC convencional del sensor, una concentración de glucosa prevista calculada usando la respuesta de corriente CC compensada por el/los componente(s) de modelo del circuito equivalente y la concentración de glucosa conocida, de acuerdo con la cuarta configuración experimental.

## 20 Descripción de los modos de realización ilustrativos

Con el fin de promover una comprensión de los principios de la invención, se hará ahora referencia a una serie de modos de realización ilustrativos mostrados en los dibujos adjuntos y se usará un lenguaje específico para describir los mismos.

25 Con referencia ahora a la FIG. 1A, se muestra una vista en planta superior de un sensor de analitos electroquímico 10. El sensor 10 incluye un sustrato alargado 12 que tiene una serie de electrodos de sensor formados sobre el mismo. De forma ilustrativa, el sustrato 12 puede ser flexible y, en consecuencia, se puede formar de cualquier material o compuesto biocompatible convencional tal como un polímero, aunque el sustrato 12 puede ser de forma alternativa rígido o semirrígido, y se puede formar de materiales rígidos o semirrígidos adecuados. El sustrato alargado 12 tiene un extremo proximal 14 y un extremo distal opuesto 16, en el que el extremo distal 16 se puede insertar por vía transcutánea o subcutánea en el interior de un cuerpo de un animal vivo tal como un ser humano. Se puede configurar el sensor 10, por ejemplo, para implantarse por vía subcutánea o transcutánea en el interior del tejido o un vaso sanguíneo de un animal tal como un ser humano.

35 Se forman una serie de contactos eléctricos 18, 20 y 22 sobre el sustrato 12 cerca del extremo proximal 14 del mismo, y cada uno de ellos se conecta eléctricamente a un electrodo correspondiente formado cerca del extremo distal 16 del sustrato 12 a través de un trazado eléctrico. Por ejemplo, el contacto eléctrico 18 se conecta eléctricamente a un electrodo de referencia 24 a través de un trazado eléctrico 26, el contacto eléctrico 20 se conecta eléctricamente a un electrodo de referencia 28 a través de un trazado eléctrico 30, y el contacto eléctrico 22 se conecta eléctricamente a un contraelectrodo 32 a través de un trazado eléctrico 34. Los diversos contactos eléctricos 18, 20 y 22, los electrodos 24, 28 y 32, y los trazados eléctricos 26, 30 y 34, se pueden formar todos sobre la superficie del sustrato 12 a través de técnicas convencionales. Por ejemplo, los contactos eléctricos, electrodos y trazados eléctricos se pueden formar sobre el sustrato 12 mediante pulverización catódica de una película conductora adecuada, por ejemplo, oro, sobre la superficie del sustrato 12, y luego eliminando selectivamente áreas de la película depositada para formar los contactos eléctricos, electrodos y trazados eléctricos. Se puede usar cualquier técnica convencional para eliminar selectivamente áreas de la película depositada para definir los contactos eléctricos, electrodos y trazados eléctricos, y los ejemplos de dichas técnicas convencionales incluyen, pero no se limitan a, ablación con láser, grabado químico, grabado en seco y similares.

50 El sensor 10 incluye una capa de reactivo 36 formada en el electrodo de trabajo 24 como se conoce en la técnica. Una capa de reactivo de ejemplo 36 puede comprender una formulación de glucosa oxidasa convencional que se distribuye sobre el electrodo de trabajo 24 como se ilustra en la FIG. 1. Otra capa de reactivo de ejemplo 36 puede comprender una formulación de tinta de carbono conductora, por ejemplo, coloides de Acheson, dióxido de manganeso y un disolvente tal como butilglicol que se distribuye sobre el electrodo de trabajo 24 como se ilustra en la FIG. 1. Se apreciará que se pueden formar otras capas de reactivos convencionales de forma alternativa o adicional en el electrodo de trabajo 24. Una formulación de tinta de cloruro de plata/plata convencional, por ejemplo, Ercon DPM 68, se puede formar, por ejemplo, distribuir, en el electrodo de referencia 28. Opcionalmente, se puede formar una capa de reactivo 40 en el contraelectrodo 32, y dicha capa de reactivo 40 puede ser o no ser idéntica a la capa de reactivo 36 formada en el electrodo de trabajo 24. De forma alternativa, se puede omitir la capa de reactivo 40, y la película conductora usada para formar el contraelectrodo 32 puede, por sí misma, definir el contraelectrodo 32. Se forma una capa o membrana resistiva 42 sobre el electrodo de trabajo de combinación 24 y la capa de reactivo 36. La capa o membrana resistiva 42 se forma de un polímero biocompatible convencional que dificulta o resiste la difusión de enzimas desde el electrodo de trabajo 24, dificulta o resiste la absorción de proteínas o similares. En un ejemplo ilustrativo, la capa o membrana resistiva 42 puede ser poliuretano hidrófilo convencional, metacrilato de metacroilfosforocoína-CO-butilo (MPC) o similares. Un ejemplo de poliuretano hidrófilo que se puede

5 usar para formar dicha capa o membrana resistiva 42 se describe en la patente de EE. UU. n.º 6.509.148 otorgada a Cha *et al.* Un ejemplo de MPC que se puede usar para formar la capa o membrana resistiva 42 está disponible comercialmente de NOF Corporation of Tokyo, Japón y se comercializa bajo la marca comercial LIPIDURE®. En cualquier caso, la capa o membrana resistiva 42 idealmente dificulta o resiste la absorción de proteínas a la vez que proporciona una limitación de difusión mínima para la glucosa.

10 Con referencia ahora a la FIG. 1B, se muestra una vista en sección transversal de otro sensor de analitos electroquímico 10'. El sensor 10' es un sensor amperométrico configurado para implantarse en el cuerpo vivo de un ser humano o animal para medir la concentración de un analito en un líquido corporal del ser humano o animal. El sensor 10' tiene un contraelectrodo 11, un electrodo de trabajo 13 y un electrodo de referencia 15 que se disponen en un miembro de soporte 17 fabricado de un material plástico, por ejemplo, poliimida. Cada electrodo 11, 13, 15 comprende una almohadilla de contacto correspondiente 19, 21, 23 que se proporciona de forma ilustrativa en forma de una película metálica, por ejemplo, una película de oro, con un espesor de, por ejemplo, 50 nm a 150 nm. En un modo de realización alternativo, se puede usar un contraelectrodo/electrodo de referencia combinado en lugar del contraelectrodo y el electrodo de referencia 13, 15 separados. Un ejemplo de un contraelectrodo/electrodo de referencia adecuado es un electrodo de plata/cloruro de plata.

20 El electrodo de trabajo 13 comprende además una capa de detección 25 que es, de forma ilustrativa, permeable al agua y se dispone en la almohadilla de contacto 21 del electrodo de trabajo 13. De forma ilustrativa, la capa de detección 25 comprende una enzima inmovilizada que puede actuar catalíticamente en presencia del analito para producir una señal de medición eléctrica. En un modo de realización ejemplar, se usa una glucosa oxidasa como enzima para medir glucosa como un analito en un líquido corporal humano, tal como líquido intersticial o sangre.

25 La capa de detección 25 se puede aplicar, por ejemplo, como una pasta sobre el miembro de soporte 17 para cubrir la almohadilla de contacto 21 del electrodo de trabajo 13. La pasta se puede preparar, por ejemplo, mezclando partículas de carbono, la enzima y un aglutinante polimérico. De esta manera, la enzima inmovilizada se distribuye sustancialmente por igual por toda la capa de detección 25 y, de forma ilustrativa, la concentración de la enzima puede diferir en menos de un 20 %, o menos de un 10 %, entre la superficie superior y la superficie inferior de la capa de detección 25. Cuando el analito puede difundir en la capa de detección porosa 25, se crea la señal de medición eléctrica no solo en la capa de detección de superficie superior 25 que está alejada de la almohadilla de contacto 21, sino también en un volumen extendido de la capa de detección 25. Por lo tanto, concentraciones de oxígeno bastante bajas son suficientes para saturar el sensor 10' con oxígeno para permitir mediciones precisas.

35 La capa de detección 25 del sensor de ejemplo ilustrado 10' tiene un espesor de aproximadamente 30 µm. La capa de detección 25 debería tener un espesor de al menos 5 µm, y un modo de realización alternativo de al menos 10 µm, a fin de proporcionar un volumen suficientemente grande de la capa de detección 25 para la creación de la señal de medición eléctrica. Se ha observado que espesores de la capa de detección 25 de más de 100 µm en general no proporcionan beneficios adicionales. Un espesor de capa de detección 25 de 20 µm a 70 µm es en general suficiente para producir resultados deseables. La capa de detección 25 se dispone en una depresión del miembro de soporte 17. De esta manera, está algo protegida por las paredes laterales del miembro de soporte 17 del daño que se pueda producir durante el procedimiento de implantación. Además, las superficies laterales de la capa de detección 25 se pueden conectar al miembro de soporte 17 y de este modo asegurar que las moléculas de analito puedan difundir solamente por la superficie superior de la capa de detección hacia la capa de detección 25. De forma alternativa, se pueden usar otras técnicas y/o estructuras convencionales para hacer que las superficies laterales de la capa de detección 25 sean impermeables al agua en este ejemplo.

50 De manera similar, las almohadillas de contacto 19, 23 del contraelectrodo 11 y el electrodo de referencia 15 se cubren con capas permeables al agua 27, 29 que también se pueden aplicar en forma de una pasta. Las capas 27, 29 del contraelectrodo 11 y el electrodo de referencia 15 no contienen enzima. Al igual que la capa de detección 25, las capas 27 y 29 también pueden comprender partículas de carbono y un aglutinante polimérico. Mientras que las partículas potenciadoras de la porosidad 31, tales como nanotubos de carbono, se han añadido a las pastas para la capa de detección 25 y la capa 27 en el modo de realización ilustrado, dichas partículas potenciadoras de la porosidad 31 no se añadieron a la capa 29.

55 Como la enzima se distribuye sustancialmente por toda la capa de detección 25, se puede mantener la saturación de oxígeno incluso si hay presentes concentraciones de analito mucho más altas en la superficie superior de la capa de detección 25 que las que son factibles para los sensores conocidos. La capa de detección 25 del sensor 10' se cubre, por lo tanto, por una barrera de difusión que dificulta la difusión de las moléculas de analito solamente hasta tal punto que después de la implantación en el interior del cuerpo vivo de un ser humano o animal la concentración de analito en la superficie superior de la capa de detección 25 es a lo sumo diez veces menor que en el líquido corporal que rodea el sensor implantado 10. De forma alternativa, la capa de detección 25 se cubre por una barrera de difusión que dificulta la difusión de moléculas de analito de manera que la concentración de analito en la superficie superior de la capa de detección 25 es a lo sumo cinco veces menor que en el líquido corporal que rodea el sensor implantado 10' o a lo sumo tres veces menor.

65 En el ejemplo mostrado, la barrera de difusión comprende varias capas distintas 33, 35 que contribuyen a la

resistencia a la difusión de la barrera de difusión frente a la difusión de las moléculas de analito.

La barrera de difusión es permeable para el analito y evita que la enzima se filtre fuera de la capa de detección 25. En el ejemplo mostrado, la barrera de difusión comprende como primera capa una capa sin enzimas eléctricamente conductora 33 que comprende partículas de carbono y un aglutinante polimérico y tiene un espesor de menos de un tercio del espesor de la capa de detección 25. Puede tener, por ejemplo, de aproximadamente 1  $\mu\text{m}$  a 3  $\mu\text{m}$  de espesor. Al igual que la capa de detección 25, la capa sin enzimas 33 se puede aplicar como una pasta, que puede diferir de la pasta usada para formar la capa de detección 25 solamente porque no se le añade ninguna enzima.

La barrera de difusión también comprende una capa 35 que evita que las moléculas grandes obstruyan los poros de la capa de detección 25. La capa 35 puede ser una capa de diálisis que se puede proporcionar como una membrana fabricada de celulosa y/o un material polimérico. Dicha capa de diálisis también es una capa sin enzimas y se puede aplicar directamente en la parte superior de la capa de detección 25 o, como se muestra en la FIG. 1B, en la parte superior de la capa sin enzimas eléctricamente conductora 33. Es deseable que la capa de diálisis no dificulte la difusión de analitos, o que dificulte la difusión de analitos lo menos posible. La capa 35 tiene un coeficiente de difusión eficaz para el analito que es a lo sumo diez veces menor que el coeficiente de difusión del analito en agua, o a lo sumo cinco veces menor que el coeficiente de difusión del analito en agua. Se puede aplicar la capa 35 como una película sólida o aplicarse como una solución de polímero que se endurece en una membrana de diálisis *in situ*.

Las membranas de diálisis a menudo se caracterizan por su valor corte de masa molecular (MWCO) que depende del tamaño de poro. El MWCO describe la masa molecular a la que se retendrá un 90 % de un compuesto después de una noche (17 horas) de diálisis. La capa 35 tiene un MWCO de menos de 10 kDa, en un modo de realización alternativo menor que 7 kDa, o menor que 5 kDa. Se debe entender, sin embargo, que los MWCO establecidos para las capas de diálisis se aplican estrictamente a las moléculas globulares, tales como la mayoría de las proteínas. Más moléculas lineales pueden ser capaces de atravesar los poros de una capa de diálisis, incluso si su masa molecular excede el MWCO establecido.

En lugar de, o además de, una membrana de diálisis, la barrera de difusión también puede comprender una capa de polímero fabricada de un polímero que tiene una estructura dipolar para proteger la capa de detección 25 y cualquier capa porosa 33 de la penetración de proteínas. Una estructura dipolar permite la incorporación rápida de disolventes próticos polares, en particular agua, y analitos tales como glucosa disuelta en su interior. Por ende, los polímeros que tienen una estructura dipolar unida a una cadena principal polimérica son impermeables a proteínas, pero dificultan la difusión de analitos, tales como glucosa, muy poco. Un ejemplo bien conocido de dicho polímero es el poli(metacrilato de 2-metacrililoxiethyl-fosforilcolina-co-n-butilo) (abreviado MPC). La capa de polímero MPC 35 se puede aplicar como una solución de polímero que comprende etanol o agua destilada y al menos un 5 % en peso de MPC, o al menos un 10 % en peso de MPC.

La barrera de difusión, y particularmente la capa de polímero 35 que comprende, protege el sensor 10' del daño mecánico durante el procedimiento de implantación, evita que la enzima se filtre fuera de la capa de detección 25 al tejido circundante, y evita que las moléculas grandes obstruyan los poros de la capa de detección 25. Es posible mezclar un polímero que tiene una estructura dipolar como MPC con otro polímero, por ejemplo poliuretano o constituyentes típicos de las membranas de diálisis, a fin de afinar las propiedades físicas de la capa de polímero 35.

La capa de detección 25 en el ejemplo mostrado en la FIG. 1B contiene partículas porosas 31 para aumentar su porosidad y de este modo facilitar la difusión de moléculas de analito hacia la capa de detección 25. Las partículas porosas en este ejemplo son partículas que tienen vacíos para adsorber moléculas de agua. Se pueden añadir las partículas porosas 31 a la pasta a partir de la que se forma la capa de detección 25, y provocan vacíos en la capa 25 por los que pueden pasar las moléculas de analito y el agua. Las partículas porosas 31 se unen con otras partículas de la pasta mediante el aglutinante polimérico. Los nanotubos de carbono, por ejemplo, son aditivos eficaces para aumentar la porosidad de la capa de detección ya que tienden a formar ovillos, que están solo parcialmente llenos de partículas de carbono y aglutinante, y que también aumentan la conductividad eléctrica de la capa de detección. Se pueden usar las partículas de sílice de forma adicional o alternativa como partículas porosas 31 para aumentar la porosidad de la capa de detección 25.

Si se usan partículas de sílice o partículas porosas similares, es deseable usar material con una distribución de tamaño de partícula tal que el tamaño máximo de partícula sea menor que el espesor de la capa de detección 25. Las partículas porosas tienen al menos 1  $\mu\text{m}$ , o al menos 5  $\mu\text{m}$ . Teniendo en cuenta un espesor de capa de detección de alrededor de 20  $\mu\text{m}$  a 50  $\mu\text{m}$ , la sílice FK 320 de Degussa proporciona un tamaño de partícula adecuado, de hasta 15  $\mu\text{m}$ . Menos de un 10 % de este material se mezcla en la pasta, o menos de un 5 %.

Independientemente de la estructura usada para aumentar la porosidad, la mezcla de la enzima con la pasta dará lugar típicamente a que el analito pueda acceder a una fracción de las moléculas de enzima, en la superficie superior de la capa de detección 25, o bien en los canales cercanos a las partículas de aditivo dentro de la capa de detección. La enzima se inmoviliza por adsorción y atrapamiento en el electrodo de trabajo 13. El atrapamiento depende no solamente de la capa de detección 25, sino también de las propiedades de la barrera de difusión, es decir, la capa 35, y de la capa sin enzimas opcional 33. Se entiende que a fin de mantener la distribución deseable

de la enzima dentro del electrodo de trabajo 13, el contacto con el disolvente (agua) no debe dar lugar a la separación masiva de la enzima de la matriz y la posterior migración de las moléculas de enzima. La inmovilización de enzima en la capa de detección se puede potenciar mediante reticulación, tal como reticulando moléculas de enzima como una cadena. Sin embargo, si estas cadenas son demasiado largas, la enzima es menos eficaz. Las moléculas de enzima se unen entre sí en promedio de 3 a 10, o en promedio de 4 a 8, o en promedio de 5 a 7.

Es posible añadir un agente de reticulación, es decir, una solución de glutaraldehído, a la pasta antes del secado. Sin embargo, es deseable mezclar una enzima ya reticulada en la pasta. Es deseable usar una enzima que forma un enlace complejo con un ligando hidrófilo. Después de mezclarse en una pasta que es menos hidrófila o incluso hidrófoba, como se puede lograr mezclando partículas de carbono con aglutinantes adecuados, la enzima reticulada se asienta en un entorno hidrófilo local que contribuye a su estabilidad. La reticulación de una enzima con un ligando hidrófilo también potencia la migración de moléculas de analito hidratadas hacia la enzima. Por tanto, la humectación de la capa de detección 25 se acelera, lo que acorta el tiempo de humedecimiento del sensor 10' después de la implantación. Como ejemplo específico, se ha descubierto que la glucosa oxidasa reticulada con dextrano de Roche Diagnostics (Penzberg, Alemania, n.º de ident. 1485938001) tiene tal contenido de enzima (aproximadamente un 16 %) que se puede preservar suficiente actividad (de 20 a 30 U/mg de liofilizado). Debido al alto grado de dextrano hidrófilo en el complejo, la capa de detección 25 antes mencionada tiene las propiedades recién descritas.

Mezclando la enzima ya reticulada con una pasta de capa de detección que contiene nanotubos de carbono, se mantiene el rasgo de los nanotubos de carbono de enrollarse y formar ovillos, que actúan como estructuras de jaulas macroporosas, por las cadenas de enzima-dextrano más grandes, en particular por su agregación. Como consecuencia, la enzima de reticulación ayudará en la formación de estructuras porosas de la capa de detección 25.

La capa de detección 25 en el ejemplo mostrado comprende partículas de carbono con un tamaño promedio de menos de 1 µm, un aglutinante polimérico, una enzima y nanotubos de carbono como partículas porosas. Las partículas porosas son más eficaces para aumentar la porosidad de la capa de detección si son significativamente más grandes que las partículas de carbono. En un modo de realización ilustrativo, las partículas porosas miden al menos 1 µm en promedio, y en un modo de realización alternativo miden al menos 5 µm en promedio. Típicamente, la capa de detección 25 comprende de un 50 % en peso a un 70 % en peso de aglutinante polimérico, de un 20 % en peso a un 40 % en peso de partículas de carbono y de un 1 % en peso a un 10 % en peso, pero hasta aproximadamente un 20 % en peso, de partículas porosas tales como nanotubos de carbono o sílice. Los nanotubos de carbono aumentan tanto la porosidad como la conductividad eléctrica de la capa de detección 25. En el modo de realización ilustrado, se han usado nanotubos de carbono de paredes múltiples (calidad de investigación, pureza > 95 %) de Nanolab, Newton, MA, de longitud de 5 µm a 20 µm y un diámetro exterior promedio de 25 nm a 35 nm. El aglutinante es una resina termoplástica, por ejemplo, sobre la base de una resina epoxídica. También se pueden usar las resinas sobre la base de una resina de fluorocarburo, particularmente politetrafluoroetileno o poliestireno, como aglutinantes.

La capa de detección 25 del sensor mostrado en la FIG. 1B se adapta y dispone de tal manera que, en funcionamiento, después de la implantación, la concentración de analito en la capa de detección 25 es más alta en la superficie superior, disminuye al aumentar la distancia de la superficie superior, y es cero en la superficie inferior que toca la almohadilla de contacto 21. La carga de enzima de la capa de detección 25, es decir, la cantidad de la enzima inmovilizada en la misma, se debe elegir con respecto a la porosidad y la permeabilidad al agua de la capa de detección 25.

Otras implementaciones de ejemplo del sensor 10 incluyen, pero no se limitan a, las divulgadas en los documentos WO 01/21827 y WO 2005/032362, de los que ambos están cedidos al cesionario de la presente divulgación, el sensor de seguimiento continuo de glucosa que está disponible comercialmente de Medtronic Minimed, Inc. y se comercializa bajo la marca registrada CGMS<sup>®</sup>, el sensor de seguimiento continuo de glucosa que está disponible comercialmente de DexCom, Inc. y se comercializa bajo la marca registrada STSTM, y un sensor de seguimiento continuo que se ha anunciado por Abbott Diabetes Care bajo las marcas registradas Freestyle<sup>®</sup> Navigator<sup>®</sup>. El sensor 10, en cualquier caso, se configura para producir una o más señales eléctricas que corresponden a uno o más analitos que pueden estar presentes en el tejido y/o la sangre de un animal o ser humano. Los ejemplos de analitos que se puede configurar el sensor 10 para que detecte incluyen, pero no se limitan a, glucosa, lactato, hidratos de carbono, colesterol y similares. En cualquier caso, se entenderá que las referencias a continuación en el presente documento al sensor 10 o al sensor 10', a excepción de los ejemplos específicos proporcionados en la presente divulgación, se refieren a cualquiera de los ejemplos de sensor recién descritos.

Con referencia ahora a la FIG. 2, el sensor de analitos electroquímico 10 se ilustra teniendo su extremo proximal 14 acoplado eléctricamente a la circuitería electrónica 64 a través de un conector eléctrico 50, y teniendo su extremo distal 16 insertado por vía transcutánea o subcutánea en el interior de un cuerpo 66 de un animal o ser humano. Un conector eléctrico 50 incluye un primer contacto eléctrico 52 que se conecta eléctricamente a un conductor de señal 54, un segundo contacto eléctrico 56 que se conecta eléctricamente a un conductor de señal 58, y un tercer contacto eléctrico 60 que se conecta eléctricamente a un conductor de señal 62. Los contactos eléctricos 52, 56 y 60 se disponen con relación al conector eléctrico 50 de manera que cuando el conector eléctrico 50 avanza hacia el extremo proximal 14 del sensor 10, los contactos eléctricos 52, 56 y 60 se alinean con, y se ponen en contacto

eléctricamente con, aquellos correspondientes de los contactos eléctricos 18, 20 y 22 que se forman sobre el sustrato 12 del sensor 10 cerca del extremo distal 14 del mismo. Más específicamente, el conector eléctrico 50 se configura de manera que cuando el conector eléctrico 50 avanza hacia el extremo proximal 14 del sensor 10, el contacto eléctrico 52 del conector eléctrico 50 se alinea con, y se pone en contacto eléctricamente con, el contacto eléctrico 18 formado en el sustrato 12 del sensor 10, el contacto eléctrico 56 del conector eléctrico 50 se alinea con, y se pone en contacto eléctricamente con, el contacto eléctrico 22 formado sobre el sustrato 12 del sensor 10, y el contacto eléctrico 60 del conector eléctrico 50 se alinea con, y se pone en contacto eléctricamente con, el contacto eléctrico 20 formado sobre el sustrato 12 del sensor 10. Los conductores de señal 54, 58 y 62 se conectan eléctricamente con los terminales del electrodo de trabajo, W, contraelectrodo, C, y electrodo de referencia, R, respectivamente, de un circuito electrónico 64. Por el conector eléctrico 50, el terminal W del circuito 64, por lo tanto, se conecta eléctricamente al electrodo de trabajo 24 del sensor 10, el terminal R del circuito electrónico 64 se conecta eléctricamente al electrodo de referencia 28 del sensor 10, y el terminal C del circuito electrónico 64 se conecta eléctricamente al contraelectrodo 32 del sensor 10. En general, la circuitería electrónica 64 se configura para proporcionar una o más señales de control al sensor 10, y para hacer seguimiento a las señales de medición resultantes producidas por el sensor para determinar uno o más analitos que pueden estar presentes en el tejido o sangre del animal o ser humano 66.

De forma alternativa, el sensor 10 puede incluir circuitería de comunicación inalámbrica incorporada, pudiéndose omitir en este caso el conector eléctrico 50. En dichas disposiciones, la circuitería de comunicación inalámbrica incorporada se puede configurar para comunicar de forma inalámbrica las señales de sensor sin procesar producidas por el sensor 10 a la circuitería de procesamiento de señales no incorporada, tales como la circuitería electrónica 64. En estas disposiciones, la circuitería electrónica 64 se configura para procesar las señales de sensor sin procesar para determinar información relacionada con el sensor, al menos algunas de las cuales pueden ser del tipo que se describirá con mayor detalle a continuación en el presente documento. En otras disposiciones, el sensor 10 puede incluir circuitería de procesamiento de señales incorporada adicional que se configura para procesar las señales de sensor sin procesar producidas por el sensor 10, y para proporcionar dicha información de señales de sensor procesadas a la circuitería de comunicación inalámbrica incorporada para la transmisión inalámbrica a circuitería electrónica no incorporada para procesamiento, almacenamiento, visualización adicional o similares. En estas disposiciones, al menos parte de la información de señales de sensor procesadas que se determina por la circuitería de procesamiento de señales incorporada puede ser del tipo que se describirá con mayor detalle a continuación en el presente documento.

Con referencia ahora a la FIG. 3, se muestra la circuitería electrónica 64 de la FIG. 2. La circuitería electrónica 64 incluye un potencióstato convencional 70, por ejemplo, un potencióstato Gamry PCI4/300, que tiene entradas/salidas (E/S) conectadas eléctricamente a los terminales W y R, respectivamente, de la circuitería electrónica 64. El potencióstato también se conecta eléctricamente a un procesador convencional 72 que tiene una memoria 74. El potencióstato 70 se puede configurar de manera conocida para aplicar tensiones de CC y/o CA a través de, y corrientes CC y/o CA a, cualquiera de los terminales W, R y C y, en consecuencia, a través de cualquiera de los electrodos de trabajo, de referencia y contraelectrodo 24, 28 y 32, respectivamente. El potencióstato también se configura de manera conocida para hacer seguimiento a señales producidas por o a través de cualquiera de los electrodos de trabajo, de referencia y contraelectrodo 24, 28 y 32, respectivamente, y para proporcionar información de señales relativa a dichas señales al procesador 72 para su procesamiento como se describirá con mayor detalle en el presente documento. Se pueden almacenar uno o más algoritmos de programa informático en la memoria 74, y pueden ser ejecutables por el procesador 72 para procesar señales de sensor proporcionadas por el potencióstato 70 y que se refieren al funcionamiento del sensor 10. Por ejemplo, el procesador 72 se configura para procesar las señales de sensor producidas por el sensor 10, como se describirá con detalle a continuación en el presente documento, para determinar una impedancia compleja del sensor 10. El procesador 72 se puede configurar además para procesar la información de impedancia compleja para determinar otra información relativa al funcionamiento del sensor 10 y/o su entorno, y a continuación en el presente documento se describirán ejemplos de dicha otra información. La memoria 74 incluye además datos de calibración y otra información que se puede usar por el uno o más algoritmos de programa informático. El procesador 72 puede almacenar adicionalmente información en la memoria 74 que resulta del procesamiento de las señales de sensor.

La circuitería electrónica 64 se puede hacer funcionar para determinar una impedancia compleja del sensor 10 aplicando una o más señales de entrada variables en el tiempo, por ejemplo, tensión o corriente, a uno o más electrodos del sensor 10, haciendo seguimiento o midiendo una o más señales de salida variables en el tiempo resultantes producidas por el sensor 10 en respuesta a la una o más señales de entrada variables en el tiempo, y luego calcular la impedancia compleja del sensor como función de la una o más señales de entrada y salida variables en el tiempo. En general, la una o más señales de entrada variables en el tiempo pueden ser cualquier señal variable en el tiempo que permita determinar la impedancia compleja del circuito sensor midiendo la respuesta variable en el tiempo del circuito sensor a la una o más señales de entrada variables en el tiempo aplicadas. Por ejemplo, se puede configurar la circuitería electrónica 64 para aplicar una tensión de entrada variable en el tiempo al sensor 10, para medir una corriente de salida variable en el tiempo resultante producida por el sensor 10, y para calcular la impedancia compleja del sensor 10 de una manera conocida basándose en los valores medidos de la tensión aplicada y la corriente de salida. Como otro ejemplo, se puede configurar la circuitería electrónica 64 para aplicar una tensión de entrada variable en el tiempo al sensor 10, para medir una corriente de salida variable en el

tiempo resultante producida por el sensor 10, y para calcular la impedancia compleja del sensor 10 de una manera conocida basándose en los valores objetivo o solicitados de la tensión aplicada y los valores medidos de la corriente de salida. Como otro ejemplo, se puede configurar la circuitería electrónica 64 para aplicar una corriente de entrada variable en el tiempo al sensor 10, para medir una tensión de salida variable en el tiempo resultante producida por el sensor 10, y para calcular la impedancia compleja del sensor 10 de una manera conocida basándose en los valores objetivo o solicitados de la corriente aplicada y los valores medidos de la tensión de salida. Aún como otro ejemplo, se puede configurar la circuitería electrónica 64 para aplicar una corriente de entrada variable en el tiempo al sensor 10, para medir una tensión de salida variable en el tiempo resultante producida por el sensor 10, y para calcular la impedancia compleja del sensor 10 de una manera conocida basándose en los valores medidos de la corriente aplicada y la tensión de salida. En cualquier caso, la información de impedancia compleja se puede usar luego para incrementar o corregir la respuesta de CC convencional del sensor 10 antes de determinar un valor de analito basándose en la respuesta de CC, para proporcionar una señal de medición independiente de la respuesta de CC del sensor a partir de la que se puede determinar el valor de un analito, para determinar una o más propiedades del entorno al que se expone el sensor 10, para determinar o evaluar la estabilidad del sensor, y/o como base para efectuar uno o más controles de calidad relativos al rendimiento o integridad del sensor.

Con referencia ahora a la FIG. 4, se muestra un diagrama de flujo de un modo de realización ilustrativo de la presente invención, es decir, de un procedimiento 100 para hacer funcionar el sensor de analitos electroquímico 10 de las FIGS. 1 y 2. El procedimiento 100 comienza en la etapa 102, en la que la circuitería electrónica 64 se puede hacer funcionar para determinar la impedancia compleja,  $Z$ , del sensor 10 usando una o más de las técnicas descritas anteriormente en el presente documento. A continuación, en la etapa 104, la circuitería electrónica 64 se puede hacer funcionar para procesar la impedancia compleja,  $Z$ , para determinar la información relativa al funcionamiento del sensor 10.

Con referencia ahora a la FIG. 5, se muestra un diagrama de flujo de un modo de realización ilustrativo de un procedimiento 102' para llevar a cabo la etapa de determinación de impedancia compleja 102 del procedimiento de 100 de la FIG. 4. El procedimiento 102' comienza en la etapa 110, en la que la circuitería electrónica 64 se puede hacer funcionar para aplicar una señal variable en el tiempo a al menos un electrodo del sensor 10 como se describe anteriormente en el presente documento. En general, la señal variable en el tiempo en este modo de realización es una señal de tensión o corriente variable en el tiempo de frecuencia única o constante que tiene cualquier conformación deseada, por ejemplo, onda sinusoidal, cuadrada, etc., que se puede aplicar a uno cualquiera o más de los electrodos del sensor 10.

En cualquier caso, el procedimiento 102' avanza de la etapa 110 a la etapa 112, en la que la circuitería electrónica 64 se puede hacer funcionar para hacer seguimiento a la señal de salida variable en el tiempo producida por el sensor 10 en respuesta a la señal de entrada variable en el tiempo aplicada en la etapa 110. En general, la señal de salida variable en el tiempo puede ser una señal de tensión o corriente, y se puede medir haciendo seguimiento a uno o más de los electrodos del sensor 10. En las FIGS. 1-3, por ejemplo, la etapa 112 se lleva a cabo haciendo seguimiento, a través del analizador de impedancia 70, a la tensión de salida variable en el tiempo producida por el sensor 10, entre los electrodos de trabajo y de referencia 24 y 28, respectivamente, en respuesta a la señal de corriente de entrada variable en el tiempo aplicada por la fuente de corriente CA 74 al contraelectrodo 32. Después de la etapa 112, el procedimiento 102' avanza a la etapa 114, en la que la circuitería electrónica 64 se puede hacer funcionar para calcular la impedancia compleja,  $Z$ , del sensor 10 como función de las señales de entrada y salida variables en el tiempo de una manera convencional y de acuerdo con ecuaciones conocidas como se describe anteriormente en el presente documento. Las señales de entrada y salida variables en el tiempo, así como la impedancia compleja,  $Z$ , son en general cantidades vectoriales variables en el tiempo, y se expresan típicamente en forma de números complejos. En un modo de realización, por ejemplo, los números complejos se proporcionan en forma de coordenadas polares teniendo cada una magnitud y fase asociada. En algunos modos de realización, la magnitud por sí sola puede ser suficiente para determinar una característica de sensor de interés, y en otros modos de realización, la magnitud y la fase se usan ambas para determinar una o más características de sensor de interés.

En algunos modos de realización, puede ser deseable determinar la impedancia compleja del sensor 10 a frecuencias múltiples para producir de este modo un espectro de impedancia a partir del que se pueden determinar una o más propiedades o características del sensor 10. Con referencia ahora a la FIG. 6, se muestra un diagrama de flujo de otro modo de realización ilustrativo de un procedimiento 102" para llevar a cabo la etapa de determinación de impedancia compleja 102 del procedimiento 100 de la FIG. 4, en el que el procedimiento 102" se configura para determinar un espectro de valores de impedancia de sensor compleja,  $Z_F$ , en un intervalo de frecuencias. El procedimiento 102" comienza en la etapa 120, en la que la circuitería electrónica 64 se puede hacer funcionar para ajustar una frecuencia,  $F$ , de la señal de entrada variable en el tiempo a un valor de frecuencia inicial,  $F_1$ , de modo que la señal de entrada variable en el tiempo varíe inicialmente en el tiempo a la frecuencia  $F_1$ . A continuación, en la etapa 122, la circuitería electrónica 64 se puede hacer funcionar para aplicar la señal de entrada variable en el tiempo, a la frecuencia  $F$ , a al menos un electrodo del sensor 10. En general, la señal variable en el tiempo en este modo de realización es una señal de tensión o corriente variable en el tiempo que tiene cualquier conformación deseada, por ejemplo, onda sinusoidal, cuadrada, etc., que se puede aplicar a uno cualquiera o más de los electrodos del sensor 10.

De la etapa 122, el procedimiento 102" avanza a la etapa 124, en la que la circuitería electrónica 64 se puede hacer funcionar para hacer seguimiento a una señal de salida variable en el tiempo, que funciona a la frecuencia,  $F$ , que se produce por el sensor 10 en respuesta a la señal de entrada variable en el tiempo que funciona a una frecuencia  $F$ . En general, la señal de salida variable en el tiempo puede ser una señal de tensión o corriente, y se puede medir haciendo seguimiento a uno o más de los electrodos del sensor 10.

De la etapa 124, el procedimiento 102" avanza a la etapa 126, en la que la circuitería electrónica 64 se puede hacer funcionar para calcular una impedancia compleja,  $Z_F$ , a la frecuencia  $F$  como función de las señales de entrada y salida variables en el tiempo, ambas funcionando a la frecuencia  $F$ . A continuación, en la etapa 128, la circuitería electrónica se puede hacer funcionar para determinar si la frecuencia  $F$ , de la señal de entrada variable en el tiempo es igual a una frecuencia final,  $F_F$ . Si no, el procedimiento 102" avanza a la etapa 130, en la que la frecuencia,  $F$ , se aumenta o reduce a un siguiente valor de frecuencia incremental más alto o más bajo. La ejecución del procedimiento 102" luego vuelve a la etapa 122. Si, en la etapa 128, la circuitería electrónica 64 determina que la frecuencia,  $F$ , de la fuente de señal variable en el tiempo es igual a la frecuencia final,  $F_F$ , LA ejecución del procedimiento 102" avanza a la etapa 132, en la que se finaliza el barrido de frecuencias de la fuente de señal variable en el tiempo y el resultado es un espectro de valores de impedancia de sensor compleja,  $Z_F$ , determinado a frecuencias secuenciales que varían entre  $F_1$  y  $F_F$ .

Con referencia ahora a la FIG. 7, se muestra un diagrama de flujo de aún otro modo de realización ilustrativo de un procedimiento 102" para llevar a cabo la etapa de determinación de impedancia compleja 102 del procedimiento 100 de la FIG. 4. Al igual que en el procedimiento 102", el procedimiento 102" se configura para determinar un espectro de valores de impedancia de sensor compleja,  $Z_F$ , a múltiples frecuencias. El procedimiento 102" comienza en la etapa 140, en la que se selecciona un espectro de frecuencias entre una frecuencia inicial,  $F_1$ , y una frecuencia final  $F_F$ . A continuación, en la etapa 142, la circuitería electrónica 64 se puede hacer funcionar para aplicar una señal de entrada variable en el tiempo de frecuencias múltiples a al menos un electrodo del sensor, en la que la señal de frecuencias múltiples tiene o incluye frecuencias dentro del espectro de frecuencias entre  $F_1$  y  $F_F$ . De forma alternativa, la señal de entrada variable en el tiempo puede estar compuesta de una secuencia de señales de frecuencias múltiples para permitir la determinación de la impedancia compleja en diferentes intervalos de frecuencia. Aún, de forma alternativa, la señal de entrada variable en el tiempo puede ser una mezcla compleja de frecuencias, de manera que la magnitud de la señal de entrada variable en el tiempo sigue siendo pequeña. Las técnicas para generar dichas señales de entrada se conocen en la técnica.

Después de la etapa 142, el procedimiento 102" avanza a la etapa 144, en la que la circuitería electrónica 64 se puede hacer funcionar para hacer seguimiento a la señal de salida variable en el tiempo de frecuencias múltiples producida por el sensor 10 en respuesta a la señal de entrada variable en el tiempo de frecuencias múltiples aplicada en la etapa 142. A continuación, en la etapa 146, la circuitería electrónica 64 se puede hacer funcionar para procesar las señales de entrada y salida variables en el tiempo de múltiples frecuencias y para determinar un espectro correspondiente de valores de impedancia de sensor compleja,  $Z_F$ , que incluye valores de impedancia de sensor compleja en las múltiples frecuencias dentro del espectro de frecuencias entre  $F_1$  y  $F_F$ . En modos de realización en los que la una o más señales de entrada variables en el tiempo se proporcionan en forma de una mezcla compleja de frecuencias, el análisis de la información de entrada y salida de señales se puede realizar en la etapa 146 para determinar los componentes de frecuencia de las señales de entrada y salida que usan técnicas de procesamiento de señales convencionales, ejemplos de las cuales incluyen, pero no se limitan a, análisis de transformada de Fourier discreta (DFT), análisis de transformada de Fourier rápida (FFT) o similares. La información de impedancia de sensor compleja determinada en la etapa 102 del procedimiento 100 de la FIG. 4 se usa en la etapa 104 del procedimiento 100 para determinar información relativa al funcionamiento del sensor 10, es decir, información de diagnóstico relativa a la fiabilidad de información de medición de analitos producida por el sensor 10.

Un ejemplo de información de diagnóstico relativa a la fiabilidad de información de medición de analitos producida por el sensor 10 incluye comparar uno o más valores de impedancia de sensor compleja con uno o más umbrales de impedancia correspondientes y determinar que una ruta eléctricamente conductora asociada con el sensor 10, por ejemplo, un conductor, conector eléctrico o trazado eléctrico de señales, ha fallado si el uno o más valores de impedancia de sensor compleja son mayores que el uno o más umbrales de impedancia compleja correspondientes.

Se puede determinar el estado o funcionamiento de una característica del sensor 10 analizando un espectro de valores de impedancia de sensor compleja, tal como un espectro determinado en un intervalo o intervalos múltiples de frecuencias, usando un procedimiento estadístico convencional. Los ejemplos de dichos procedimientos estadísticos convencionales incluyen, pero no se limitan a, técnicas de regresión convencionales, técnicas de análisis de componentes principales (PCA), que se pueden usar de manera convencional para determinar combinaciones de valores medidos que son relevantes para una o más características, y similares. De forma alternativa, se puede analizar el espectro de valores de impedancia de sensor compleja para determinar el estado de una característica o de funcionamiento del sensor 10 usando una técnica de circuito equivalente convencional en la que el espectro de impedancia de sensor compleja se ajusta a un espectro de impedancia de un modelo de circuito equivalente ajustando valores de los componentes de modelo de circuito hasta lograr el mejor ajuste. Los valores de componentes resultantes entonces pueden ser representativos de las características o funcionamiento del sensor o circuito sensor, ejemplos de los cuales pueden incluir, pero no se limitan a, la concentración de uno o más analitos a

los que se expone el sensor, la resistencia de una solución o entorno en el que se sumerge o expone el sensor, el área de superficie del electrodo, la permeabilidad de la membrana, etc. De forma alternativa, se pueden usar los valores de componente de circuito como entradas para un procedimiento estadístico, por ejemplo, regresión, PCA o similares, para determinar una o más características específicas del sensor.

5 Con referencia ahora a la FIG. 8A, se muestra un diagrama de flujo de un modo de realización ilustrativo de un procedimiento 104' para llevar a cabo la etapa 104 del procedimiento 100 de la FIG. 4, es decir, procesar la información de impedancia, Z, para determinar la información de diagnóstico relativa al funcionamiento del sensor 10. El procedimiento 104' comienza en la etapa 150, en la que se identifica un modelo de sensor. De forma  
10 ilustrativa, como se describirá con mayor detalle en los ejemplos que siguen, el modelo de sensor puede ser un modelo de circuito equivalente convencional. De forma alternativa o adicional, el modelo de sensor puede ser o incluir uno o más de otros modelos convencionales para representar o caracterizar el sensor 10 en uno o más intervalos de frecuencia de interés. Después de la etapa 150, el procedimiento 104' avanza a la etapa 152, en la que los valores de impedancia compleja resultantes de la etapa 102 del procedimiento 100 se ajustan al modelo de  
15 sensor identificado en la etapa 150 del procedimiento 104', usando una o más técnicas de ajuste de datos convencionales, para determinar los valores de los diversos componentes de modelo.

El procedimiento 104' incluye una etapa 154 que se ejecuta antes o al mismo tiempo que las etapas 150 y 152. De forma alternativa, se puede incluir la etapa 154 dentro de la etapa 102 del procedimiento 100. En cualquier caso, en  
20 la etapa 154, se aplica una señal de entrada de CC al sensor 10 de cualquier manera descrita en el presente documento, y se hace seguimiento y se muestra la respuesta de CC resultante del sensor,  $SR_{CC}$ , durante el mismo período de tiempo usado para determinar la impedancia compleja, Z. En el modo de realización ilustrado, las etapas 152 y 154 avanzan a la etapa 156, en la que se identifica uno o una combinación funcional de los componentes de modelo, MC1, que tiene una respuesta en el tiempo, que cuando se combina con la respuesta de CC,  $SR_{CC}$ , del  
25 sensor 10, produce una respuesta de sensor que tiene variaciones mínimas indeseables en la magnitud de respuesta en el tiempo. Como se usa en el presente documento, el término "mínimo" se debe entender como que las variaciones indeseables en la magnitud de respuesta en el tiempo se minimizan a un nivel tolerable, o se reducen al menos en comparación con las variaciones, en el tiempo, de la magnitud de la respuesta de CC por sí sola. La combinación del uno o más componentes de modelo, MC1, con la respuesta de CC,  $SR_{CC}$ , puede ser cualquier  
30 función matemática que incluye, por ejemplo, una relación matemática simple tal como un producto, proporción, suma o diferencia de MC1 y  $SR_{CC}$ , o una función más compleja, lineal, no lineal, continua, no continua y/o continua a trozos de MC1 y  $SR_{CC}$ . El uno o más componentes de modelo, MC1, pueden ser o incluir, por ejemplo, un único componente de modelo o cualquier función matemática que incluye, por ejemplo, una relación matemática simple tal como un producto, proporción, suma o diferencia de dos o más componentes de modelo, o una función continua  
35 más compleja, lineal, no lineal, continua, no continua y/o continua a trozos de dos o más componentes de modelo. Las variaciones indeseables que se busca minimizar dentro de un nivel tolerable, o al menos reducir como se acaba de describir, pueden ser o incluir, por ejemplo, pero no se limitan a, deriva de sensibilidad del sensor en el tiempo, deriva de desviación de cero del sensor en el tiempo, sensibilidad de señales del sensor y/o variaciones de desviación de cero durante un período de asentamiento inicial del sensor 10, anomalías presentes en la señal del sensor y/o en los datos de señal del sensor muestreados y similares.

El procedimiento 104' puede incluir una etapa opcional 158, como se muestra por la representación de línea discontinua en la FIG. 8A, y en dichos modos de realización, la etapa 156 avanza a la etapa 158. Si se incluye en el  
45 procedimiento 104', se ejecuta un algoritmo de determinación de estabilidad del sensor en la etapa 158. Con referencia a la FIG. 9, se muestra un modo de realización ilustrativo del algoritmo de determinación de estabilidad del sensor 158. En el modo de realización ilustrado, el algoritmo 158 comienza en la etapa 170, en la que se identifica uno o una combinación funcional de los componentes de modelo, MC3, que tiene una respuesta en el tiempo que es sustancialmente insensible a las variaciones en la concentración de analito y la sensibilidad del sensor. Una combinación funcional del uno o más componentes de modelo, MC, puede ser cualquier función matemática que incluye, por ejemplo, una relación matemática simple tal como un producto, proporción, suma o  
50 diferencia de dos o más componentes de modelo, o una función más compleja, lineal, no lineal, continua, no continua y/o continua por trozos de dos o más componentes de modelo.

El algoritmo 158 avanza de la etapa 170 a la etapa 172, en la que se identifican los valores de MC3 que se encuentran dentro de un intervalo de valores de respuesta constantes, y/o valores de MC3 que se encuentran fuera del intervalo de valores de respuesta constantes. En un modo de realización, la etapa 172 se ejecuta haciendo seguimiento a una tasa de cambio de MC3 en el tiempo, y determinando que los componentes de MC3 se encuentran dentro del intervalo de valores de respuesta constantes siempre que la tasa de cambio de MC3 sea menor que una tasa predeterminada de valor de cambio. Los componentes de MC3 que se encuentran fuera del  
60 intervalo de valores de respuesta constantes son aquellos que tienen una tasa de cambio que es mayor que la tasa predeterminada de valor de cambio. De forma alternativa, se puede ejecutar la etapa 172 en este modo de realización determinando que los componentes de MC3 se encuentran fuera del intervalo de valores de respuesta constantes si la tasa de cambio de MC3 es mayor que la tasa predeterminada de valor de cambio, y los que no cumplen este criterio se considera que se encuentran dentro de este intervalo. En un modo de realización alternativo, se puede ejecutar la etapa 172 haciendo seguimiento a las magnitudes de los valores de MC3 individuales, y determinando que cada valor de componente de MC3 se encuentra dentro del intervalo de valores de  
65

respuesta constantes si su magnitud es menor o igual a un valor de magnitud predeterminado. Los valores de MC3 que no cumplen este criterio se encuentran fuera de este intervalo. De forma alternativa, se puede ejecutar la etapa 172 en este modo de realización determinando que cada valor de componente de MC3 se encuentra fuera del intervalo de valores de respuesta constantes si su magnitud es mayor que el valor de magnitud predeterminado, y los valores de MC3 que no cumplen este criterio se encuentran dentro de este intervalo. Los expertos en la técnica reconocerán otras técnicas convencionales para identificar los valores de MC3 que se encuentran dentro, y/o fuera, del intervalo de valores de respuesta constantes, y cualquier otra técnica convencional de este tipo se contempla en esta divulgación.

El algoritmo 158 avanza de la etapa 172 a la etapa 174, en la que solamente los valores de MC1 (o MC2 como en el caso de la FIG. 8B) para los que los valores de aquellos correspondientes de MC3 se encuentran dentro del intervalo de valores de respuesta constantes se identifican como valores de respuesta estables, y/o en la que solamente los valores de MC1 (o MC2) para los que los valores de aquellos correspondientes de MC3 se encuentran fuera del intervalo de valores de respuesta constantes se identifican como valores de respuesta inestables. De forma ilustrativa, se pueden identificar los valores estables de MC1 (y/o MC2) en la etapa 174 de modo que solamente estos valores se puedan usar posteriormente para determinar los correspondientes valores de analito medidos. Los valores inestables de MC1 (y/o MC2), en este modo de realización, se consideran inadecuados con el fin de determinar los valores de analito medidos. De forma alternativa o adicional, los valores inestables de MC1 (y/o MC2) se pueden identificar en la etapa 174 de modo que estos valores se puedan procesar de acuerdo con un procedimiento de diagnóstico del sensor.

La FIG. 9 ilustra además una serie de etapas de línea discontinua, y una o más de dichas etapas se pueden incluir en el algoritmo 158 en uno o más modos de realización alternativos de la misma. Por ejemplo, se pueden incluir las etapas 150 y 152 del procedimiento 104' en el algoritmo 158 en modos de realización en los que el algoritmo 158 puede ser un algoritmo independiente que se puede ejecutar independientemente de la etapa 104 del procedimiento 100 para determinar si una respuesta de salida del sensor 10 es estable. En un modo de realización en el que el algoritmo 158 incluye las etapas 150 y 152, y es un algoritmo independiente que se puede ejecutar independientemente de la etapa 104 del procedimiento 100 para determinar si una respuesta de salida del sensor 10 es estable, se puede modificar la etapa 174 para identificar como estables solamente muestras de respuesta de salida del sensor para las que los valores de aquellos correspondientes del uno o una combinación funcional de los componentes de modelo se encuentran dentro de un intervalo de valores de respuesta. Dicha modificación de la etapa 174 sería una etapa mecánica para un experto en la técnica.

De forma alternativa o adicional, se pueden incluir las etapas 176 y 178 en modos de realización en los que se usa el algoritmo 158 para hacer seguimiento a los componentes de MC3 y para producir una señal de error, por ejemplo, un indicador de error, u otra señal cuando uno o más componentes de MC3 se encuentran fuera del intervalo de valores de respuesta constantes, es decir, que se descubre que son inestables. En este modo de realización, la etapa 172, de forma alternativa, puede avanzar a la etapa 176, en la que se determina si algún número, por ejemplo, uno o más, de los valores de MC3 se encuentra fuera del intervalo de valores de respuesta constantes. Si es así, el algoritmo 158 avanza a la etapa 178, en la que se produce la señal de error u otra señal. Si no, no se produce ningún error o señal. Como una alternativa para producir una señal de error u otra señal, la etapa 178, de forma alternativa, puede avanzar a un procedimiento de calibración o recalibración del sensor. En cualquier caso, las etapas 176 y 178 se pueden incluir en lugar de, o además de, la etapa 174, y se pueden incluir en modos de realización que incluyen las etapas 150 y 152 y/o en modos de realización que no incluyen las etapas 150 y 152.

Con referencia de nuevo a la FIG. 8A, la etapa 156 avanza a la etapa 160, en modos de realización que no incluyen la etapa 158, en la que los valores de analito medidos, AV, se calculan basándose en la combinación de MC1 y  $SR_{cc}$  como se describe anteriormente. En modos de realización que incluyen la etapa 158, solamente se usan los valores de MC1 que se identificaron mediante el algoritmo 158 como estables, junto con los correspondientes valores de  $SR_{cc}$ , en el cálculo de los valores de analito medidos. En cualquier caso, se puede ejecutar la etapa 160 usando una cualquiera o más técnicas convencionales para resolver ecuaciones y/o ajustar datos. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, resolver la función de MC1 y  $SR_{cc}$  usando álgebra, geometría y/o cálculo convencional en cualquier sistema de coordenadas con N dimensiones, en el que N puede ser cualquier número entero positivo, y usando cualquier técnica estadística convencional u otra de ajuste de datos para ajustar los datos de impedancia compleja a la función de MC1 y  $SR_{cc}$ , tales como análisis de componentes principales, análisis empírico o similares.

Con referencia ahora a la FIG. 8B, se muestra un diagrama de flujo de otro modo de realización ilustrativo de un procedimiento 104" para llevar a cabo la etapa 104 del procedimiento 100 de la FIG. 4, es decir, procesar la información de impedancia, Z, para determinar la información relativa al funcionamiento del sensor 10. El procedimiento 104" incluye una serie de etapas en común con el procedimiento 104' recién descrito, tales como las etapas 150 y 152, y la etapa opcional 158. En el modo de realización ilustrado, la etapa 152 del procedimiento 104" avanza a la etapa 162, en la que se identifica uno o una combinación funcional de los componentes de modelo, MC2, que tiene una respuesta en el tiempo que produce una respuesta del sensor que tiene variaciones indeseables mínimas en la magnitud de respuesta en el tiempo, como se ha descrito anteriormente. El uno o más componentes de modelo, MC2, pueden ser o incluir, por ejemplo, un único componente de modelo o cualquier función matemática que incluye, por ejemplo, una relación matemática simple tal como un producto, proporción, suma o diferencia de

dos o más componentes de modelo, o una función continua más compleja, lineal, no lineal, continua, no continua y/o continua a trozos de dos o más componentes de modelo. Las variaciones indeseables que se busca minimizar pueden ser o incluir, por ejemplo, pero no se limitan a, deriva de sensibilidad del sensor en el tiempo, deriva de desviación de cero del sensor en el tiempo, sensibilidad de señales del sensor y/o variaciones de desviación de cero durante un período de asentamiento inicial del sensor 10, anomalías presentes en la señal del sensor y/o en los datos de señal del sensor muestreados y similares.

El procedimiento 104", en algunos modos de realización, puede incluir la etapa de determinación de estabilidad del sensor 158 que se describió con detalle anteriormente en el presente documento. La etapa 162 avanza a la etapa 164, en modos de realización que no incluyen la etapa 158, en la que los valores de analito medidos, AV, se calculan basándose en MC2 como se describe anteriormente. En modos de realización que incluyen la etapa 158, solamente se usan los valores de MC2 que se identificaron como estables para calcular los valores de analito medidos. En cualquier caso, se puede ejecutar la etapa 164 usando los valores de MC2 directamente en el cálculo de los valores de concentración de analito de acuerdo con las relaciones conocidas, o usando una o más técnicas convencionales para ajustar datos. Los ejemplos de técnicas de ajuste de datos convencionales incluyen, pero no se limitan a, cualquier técnica estadística convencional u otras de ajuste de datos tales como análisis de componentes principales, análisis empírico o similares.

Los siguientes ejemplos se efectuaron *in vitro* usando el sensor de analitos continuo 10 conectado eléctricamente a la circuitería electrónica 64 a través del conector eléctrico 50 como se ilustra en las FIGS. 1-3. Estos ejemplos se proporcionan para ilustrar uno o más conceptos de la presente divulgación, y no se deben considerar limitantes de ninguna manera.

### EJEMPLO 1

En este ejemplo, el sensor 10' ilustrado y descrito con respecto a la FIG. 1B se colocó en una celda de flujo convencional que se acopló de forma fluida a una bomba de cromatografía de líquidos de alto rendimiento (HPLC) convencional de 2 canales. La bomba se controló para producir el perfil de la concentración de glucosa (mM/l) frente al tiempo 200 ilustrado en la FIG. 10 (durante aproximadamente un período de dos días y medio). El potencióstato 70 se configuró de una manera convencional para aplicar una tensión constante (CC) de aproximadamente 350 mV entre el electrodo de trabajo 24 y el electrodo de referencia 28. La tensión de CC se usó luego en una ruta de retroalimentación interna para modular una corriente variable en el tiempo (CA) aplicada al contraelectrodo 32 a intervalos de aproximadamente cada 16-17 minutos, lo que dio como resultado una tensión variable en el tiempo (CA) de aproximadamente 5 mV rms entre el electrodo de trabajo 24 y el electrodo de referencia 28 a intervalos de aproximadamente cada 16-17 minutos. La frecuencia de la tensión variable en el tiempo se barrió de 100 000 Hz a 0,01 Hz con un tamaño de etapa de 5 divisiones de frecuencia espaciadas por igual por década en una escala logarítmica para producir 36 valores de frecuencia diferentes por barrido de frecuencia. Se hizo seguimiento de la corriente a través del electrodo de trabajo 24 como la salida del sensor 10'. Se tomaron las mediciones de corriente de salida de CC pasando los valores de corriente de salida a través de un algoritmo de filtro de paso bajo almacenado en la memoria 74 y ejecutado por el procesador 72, y se tomaron las mediciones de corriente de salida de CA pasando los valores de corriente de salida a través de un algoritmo de filtro de paso alto almacenado en la memoria 74 y ejecutado por el procesador 72. Se determinó un vector de impedancia compleja, Z, en cada barrido de frecuencia como función de un vector, I, de las mediciones de corriente de salida de CA y un vector, E, de los valores correspondientes de tensión de entrada de CA, por ejemplo,  $Z = E/I$ , en el que cada uno de los vectores Z, I y E contiene 36 valores diferentes de impedancia, corriente y tensión, respectivamente.

La FIG. 11 es una gráfica de la corriente CC 202 producida por el sensor 10' frente al tiempo que usa la misma escala de tiempo que la FIG. 10. La corriente CC 202 producida por el sensor de analitos continuo 10' es ilustrativa de la deriva típicamente observada en la respuesta de CC en el tiempo de un sensor de analitos continuo convencional.

Con referencia ahora a la FIG. 12, se muestra un modelo de circuito equivalente 210 del sensor 10'. El modelo 210 consiste en una resistencia,  $R_0$ , en serie con la combinación en paralelo de un elemento de fase constante, CPE1, y otra resistencia,  $R_1$ , y también con la combinación en paralelo de otro elemento de fase constante, CPE2, y otra resistencia,  $R_2$ . Los elementos de fase constante, CPE1 y CPE2 son elementos capacitivos que tienen cada uno una fase constante de entre 0 y 90 grados. El modelo de circuito equivalente 210 del sensor 10' se define matemáticamente mediante las siguientes ecuaciones:

$$Z = R_0 + [(Z_1 * R_1) / (Z_1 + R_1)] + [(Z_2 * R_2) / (Z_2 + R_2)] \quad (1),$$

$$Z_1 = 1 / [T_1 * (j\omega)^{P1}] \quad (2),$$

$$Z_2 = 1 / [T_2 * (j\omega)^{P2}] \quad (3),$$

$$P1 = (P2) / 2 \quad (4).$$

Los parámetros  $R_0$ ,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $T_1$ ,  $T_2$ ,  $P_1$  y  $P_2$  son parámetros de modelo, en los que  $T_1$  y  $T_2$  están en unidades de siemens o 1/ohmios, y  $P_1$  y  $P_2$  son adimensionales. Los datos de impedancia del sensor producidos por el sensor 10' en respuesta a cada aplicación de la tensión de CA en el intervalo de frecuencias se ajustaron a las ecuaciones (1) - (4). Más específicamente, para cada aplicación de tensión de CA, los datos de impedancia del sensor (magnitud y fase) en 31 frecuencias que varían de 10.000 Hz a 0,01 Hz se ajustaron a un único conjunto de valores de componentes de circuito equivalentes usando técnicas de regresión no lineal convencionales. Para la duración de tiempo indicada en las FIGS. 10 y 11, por ejemplo, aproximadamente 2 días y medio, se aplicó la tensión de CA aproximadamente 200 veces, dando como resultado, por tanto, aproximadamente 200 circuitos equivalentes que tienen cada uno un conjunto único de valores de componentes. Se muestra una gráfica 220 de los valores de admitancia resultantes,  $Y_0$ ,  $Y_1$  e  $Y_2$ , que corresponden a  $1/R_0$ ,  $1/R_1$  y  $1/R_2$ , respectivamente, en la FIG. 13, y se muestra una gráfica 230 de los valores de capacitancia resultantes CPE1 y CPE2 en la FIG. 14. La impedancia compleja total,  $Z$ , del sensor 10 está representada por la ecuación (1).

La FIG. 15 es una gráfica 240 del valor de admitancia,  $Y_2$ , frente al tiempo, y la FIG. 16 es una gráfica 250 de una proporción de la respuesta del sensor de CC y el valor de admitancia,  $Y_1$ , por ejemplo,  $CC/Y_1$ , frente al tiempo, en la que  $Y_2$  240 y  $CC/Y_1$  250 se han normalizado cada uno para tener un valor final o último de 1. La FIG. 17 es una gráfica que compara una respuesta de CC normalizada 260 del sensor 10 con la admitancia normalizada,  $Y_2$ , 240 y la proporción normalizada de  $CC/Y_1$  250 frente al tiempo. En comparación con la respuesta de CC normalizada 260 del sensor 10', el valor de admitancia normalizada,  $Y_2$ , 240 manifiesta menos deriva en el tiempo. En consecuencia, la respuesta de CA 240 de uno de los componentes de impedancia del modelo de circuito equivalente del sensor 10', por ejemplo,  $Y_2$ , se puede usar por sí sola para proporcionar datos del sensor más exactos en el tiempo que la respuesta de CC por sí sola. En comparación con la respuesta de CC normalizada 260 del sensor 10' y el valor de admitancia normalizada,  $Y_2$ , 240, la proporción  $CC/Y_1$  250 manifiesta la menor cantidad de deriva en el tiempo. En consecuencia, se puede usar de forma alternativa la proporción de la respuesta de CC 260 y uno de los componentes de impedancia del modelo de circuito equivalente del sensor 10', por ejemplo,  $CC/Y_1$  250. Por tanto, usando la respuesta de CA de uno de los componentes de impedancia por sí sola, por ejemplo,  $Y_2$  240, o corrigiendo la respuesta de CC de deriva en el tiempo convencional 260 de un sensor de analitos continuo 10' con un componente de impedancia variable en el tiempo (CA) adecuado, por ejemplo,  $Y_1$  del modelo de circuito equivalente del sensor 10', las mediciones de analito resultantes serán sustancialmente más constantes en el tiempo que la respuesta de CC 202 (FIG. 11) por sí sola. Se apreciará que la presente divulgación contempla otras posibilidades en las que la respuesta de CC 260 del sensor 10' se puede compensar por una función matemática de dos o más componentes de impedancia del modelo de circuito equivalente, o que una función matemática de dos o más componentes de impedancia del modelo de circuito equivalente del sensor 10' se puede usar por sí sola para proporcionar datos del sensor en el tiempo a partir de los que se determina la concentración de analito, en la que dicha compensación proporciona una información de analito más constante en el tiempo que con la respuesta de CC por sí sola.

La FIG. 18 es una gráfica de la concentración de glucosa relativa frente a la concentración de glucosa real que resulta del procesamiento por el procesador 70 de las diversas respuestas de sensor de CC, CA y CA corregida ilustradas en la FIG. 17. La concentración de glucosa relativa 270 corresponde a la concentración de glucosa medida como se determina por el procesador 70 a partir de la respuesta de sensor de CC por sí sola, la concentración de glucosa relativa 280 corresponde a la concentración de glucosa medida como se determina por el procesador 70 a partir del valor de admitancia,  $Y_2$ , por sí solo, y la concentración de glucosa relativa 290 corresponde a la concentración de glucosa medida como se determina por el procesador 70 a partir de la proporción,  $CC/Y_1$ . Se puede observar en la FIG. 18 que el valor de admitancia normalizada,  $Y_2$ , por sí solo hace seguimiento de la glucosa real con mayor exactitud que la respuesta de CC por sí sola, y que la proporción normalizada,  $CC/Y_1$ , hace seguimiento de la glucosa real con mayor exactitud que la respuesta de CC por sí sola o bien el valor de admitancia,  $Y_2$ , por sí solo.

## **EJEMPLO 2**

En este ejemplo, el sensor era el sensor 10' descrito en el ejemplo 1, pero con una membrana ligeramente más gruesa situada sobre el electrodo de trabajo 24. El sensor 10' se colocó en una celda de flujo convencional que se acopló de manera fluida a una bomba de cromatografía de líquidos de alto rendimiento (HPLC) convencional de 2 canales. La bomba se controló de nuevo para producir el perfil de concentración de glucosa (mM/l) frente al tiempo 200 ilustrado en la FIG. 10 (durante aproximadamente un período de dos días y medio). El potencióstato 70 se configuró para aplicar una señal de potencial de CC y CA intercalada con contenido de frecuencia variable. La señal intercalada incluía una tensión variable en el tiempo (CA) de aproximadamente 25 mV rms que se superponía a una tensión constante (CC) de aproximadamente 350 mV a intervalos de aproximadamente cada 16-17 minutos. La tensión de entrada intercalada se aplicó al sensor 10' como se describe en el ejemplo 1 anterior, y la frecuencia del contenido de señal variable en el tiempo se barrió de 100 000 Hz a 0,01 Hz con un tamaño de etapa de 5 divisiones de frecuencia espaciadas por igual por década en una escala logarítmica para producir 36 valores de frecuencia diferentes. Un ejemplo de una porción de la tensión de entrada intercalada 300 se ilustra en la FIG. 19. Se hizo seguimiento de la corriente a través del electrodo de trabajo 24 como la salida del sensor 10'. Se tomaron mediciones de corriente CC entre las aplicaciones de la tensión de CA, y se tomaron mediciones de corriente CA en cada una de las 36 frecuencias diferentes. Los valores de frecuencia complejos se calcularon como se describe en

el ejemplo 1.

La FIG. 20 es una gráfica de la corriente CC 302 producida por el sensor 10' frente al tiempo que usa la misma escala de tiempo usada en el ejemplo 1 anterior. Los valores de corriente CC se midieron entre la aplicación y la medición de las tensiones de CA. La corriente CC 302 producida por el sensor de analitos continuo 10 es ilustrativa de la deriva típicamente observada en la respuesta de CC durante el período de asentamiento, por ejemplo, las primeras 24 horas más o menos, de un sensor de analitos continuo convencional.

Los valores de impedancia compleja se procesaron en este ejemplo de acuerdo con tres técnicas de procesamiento de modelos de impedancia compleja diferentes. La primera técnica implicaba procesar los valores de impedancia compleja de acuerdo con el modelo de circuito equivalente del sensor como se describe en detalle anteriormente en el presente documento en el ejemplo 1. En particular, los valores de impedancia compleja (magnitud y fase) para cada aplicación de tensión de CA que se aplicaron en 31 frecuencias que varían de 10 000 Hz a 0,01 Hz se ajustaron a las ecuaciones (1) - (4) anteriores para usar técnicas de regresión no lineal convencionales para producir un único conjunto de valores de componentes de circuito equivalentes para cada aplicación de tensión de CA. La FIG. 21 es una gráfica de la respuesta de CC normalizada 310 del sensor 10' y el valor de admitancia,  $Y_2$ , 312 frente al tiempo, y la FIG. 22 es una gráfica de la respuesta de CC normalizada 310 del sensor 10' y una proporción 314 de la respuesta del sensor de CC y el valor de capacitancia, CPE1, por ejemplo, CC/CPE1, frente al tiempo, en la que  $Y_2$  312 y CC/CPE1 314 se han normalizado cada uno para tener un valor final o último de 1. En comparación con la respuesta de CC normalizada 310 del sensor 10', el valor de admitancia normalizada,  $Y_2$ , 312 manifiesta menos deriva en el tiempo, y con el sensor de analitos continuo 10' de este ejemplo, la respuesta de CA de al menos uno de los componentes del modelo de circuito equivalente del sensor 10, por ejemplo,  $Y_2$ , 312, por tanto, se puede usar por sí sola para proporcionar datos de sensor más exactos en el tiempo que la respuesta de CC por sí sola. La proporción CC/CPE1 314 manifiesta incluso menos deriva en el tiempo que la respuesta de CC 310 y la respuesta de CA,  $Y_2$ , 312. Por tanto, corrigiendo la respuesta de CC convencional del sensor de analitos continuo 10 de este ejemplo con un componente de impedancia variable en el tiempo (CA) de al menos uno de los componentes del modelo de circuito equivalente del sensor 10, por ejemplo, CPE1, las mediciones de analito resultantes serán más constantes en el tiempo que las mediciones de analito basadas exclusivamente en la respuesta de CA de al menos uno de los componentes del modelo de circuito equivalente del sensor 10 de este ejemplo, y serán sustancialmente más constantes en el tiempo que las mediciones de analito basadas exclusivamente en la respuesta de CC del sensor 10.

Los valores de impedancia compleja en este ejemplo también se procesaron por el procesador 70 de acuerdo con un análisis de componentes principales convencional. En este análisis, los valores de componente de circuito equivalente para cada una de las siete décadas de frecuencias entre 100 000 Hz y 0,01 Hz se procesaron para determinar estadísticamente siete componentes principales correspondientes, y los cuatro componentes principales que tenían la puntuación de componente principal más alta se eligieron para ajustarse a las siguientes ecuaciones de modelo de componentes principales:

$$\text{Glucosa prevista} = I_0 + S_0 \cdot (\text{CC} + a \cdot \text{CC}^2) + S_1 \cdot \text{PC}_1 + S_2 \cdot \text{PC}_2 + S_3 \cdot \text{PC}_3 + S_4 \cdot \text{PC}_4 \quad (5),$$

$$\text{PC}_n = \sum (a_i)_n \cdot C_i \quad (6),$$

en las que  $I_0$  es un valor de intersección, "i" varía de 1-7, "n" varía de 1-4 y la suma se efectúa sobre el intervalo de "i". Se entenderá que se pueden determinar y usar más o menos componentes principales para predecir o estimar los valores de medición de analito.

Por tanto, cada una de las 200 aplicaciones de la tensión de entrada de CA produjo 200 conjuntos de ecuaciones (5) y (6). La FIG. 23 es una gráfica de la concentración de glucosa prevista 320 usando la respuesta de CC convencional del sensor 10, junto con la concentración de glucosa prevista 330 usando los valores de componente de circuito equivalente procesados de acuerdo con las ecuaciones (5) y (6). La FIG. 23 revela, por tanto, que se puede usar el análisis de componentes principales de forma alternativa o adicional para procesar la información de impedancia compleja producida por el sensor 10 de este ejemplo en respuesta a señales de entrada variables en el tiempo para producir mediciones de analitos resultantes que son sustancialmente más constantes en el tiempo que las mediciones de analitos basadas exclusivamente en la respuesta de CC del sensor 10. Esto es particularmente cierto para el período de asentamiento inicial, por ejemplo, las primeras 24 horas más o menos, del funcionamiento del sensor de analitos continuo 10, como se ilustra en la FIG. 23.

Los valores de impedancia compleja en este ejemplo se procesaron adicionalmente por el procesador 70 de acuerdo con un modelo empírico de segundo orden convencional. En este análisis, los valores de componente de circuito equivalente a cuatro frecuencias entre 100.000 Hz y 0,01 Hz se procesaron para ajustarse a las siguientes ecuaciones del modelo empírico:

$$\text{Glucosa prevista} = \text{Pendiente} \cdot (\text{CC} + a \cdot \text{CC}^2) \quad (7),$$

$$\text{Pendiente} = \text{Exp} (A + Y_r\_eff + Y_i\_eff) \quad (8),$$

$$Yr\_eff = (d1*Yr1 + d2*Yr2 + d3*Yr3 + d4*Yr4) \quad (9),$$

$$Yi\_eff = (e1*Yi1 + e2*Yi2 + e3*Yi3 + e4*Yi4) \quad (10).$$

En este experimento particular, se usaron técnicas de optimización de modelos convencionales para determinar los valores de las cuatro frecuencias de 63 kHz, 0,1 Hz, 0,063 Hz, 0,01 Hz. Sin embargo, se entenderá que se pueden usar de forma alternativa más, menos y/o diferentes frecuencias.

Cada una de las 200 aplicaciones de la tensión de entrada de CA produjo 200 conjuntos de ecuaciones (7)-(10). La FIG. 24 es una gráfica de la concentración de glucosa prevista 340 usando la respuesta de CC convencional del sensor 10, junto con la concentración de glucosa prevista 350 usando los valores de componente de circuito equivalente procesados de acuerdo con las ecuaciones (7)-(10). La FIG. 24 revela que se puede usar el modelo empírico definido por las ecuaciones (7)-(10) de forma alternativa o adicional para procesar la información de impedancia compleja producida por el sensor 10' de este ejemplo en respuesta a señales de entrada variables en el tiempo para producir mediciones de analitos resultantes que son sustancialmente más constantes en el tiempo que las mediciones de analitos basadas exclusivamente en la respuesta de CC del sensor 10'. De nuevo, esto es particularmente cierto para el período de asentamiento inicial, por ejemplo, las primeras 24 horas más o menos, del funcionamiento del sensor de analitos continuo 10' de este ejemplo.

### **EJEMPLO 3**

En este ejemplo, se preparó el sensor 10' de forma idéntica al sensor usado en el ejemplo 1. El sensor 10' se colocó en una celda de flujo convencional que se acopló de manera fluida a una bomba de cromatografía de líquidos de alto rendimiento (HPLC) convencional de 2 canales. La bomba se controló para producir un perfil de concentración de glucosa (mM/l) frente al tiempo similar al ilustrado en la FIG. 10, pero en este ejemplo la concentración de glucosa se ajustó a 10 mM/l constante durante un período de asentamiento de aproximadamente 1 día, después de lo cual se aplicó un perfil de concentraciones de glucosa al sensor 10 durante aproximadamente 12 horas. Siguiendo el perfil de glucosa, la concentración de glucosa se ajustó de nuevo a 10 mM/l constante durante aproximadamente 18 horas antes de aplicar otro perfil de glucosa. El potencióstato 70 se configuró de una manera convencional para aplicar una tensión constante (CC) de aproximadamente 350 mV entre el electrodo de trabajo 24 y el electrodo de referencia 28. La tensión de CC se usó luego en una ruta de retroalimentación interna para modular una corriente variable en el tiempo (CA) aplicada al contraelectrodo 32 a intervalos de aproximadamente cada 16-17 minutos, lo que dio como resultado una tensión variable en el tiempo (CA) de aproximadamente 5 mV rms entre el electrodo de trabajo 24 y el electrodo de referencia 28 a intervalos de aproximadamente cada 16-17 minutos. La frecuencia de la tensión variable en el tiempo se barrió de 100 000 Hz a 0,01 Hz con un tamaño de etapa de 2 divisiones de frecuencia espaciadas por igual por década en una escala logarítmica para producir 15 valores de frecuencia diferentes por barrido de frecuencia. Se hizo seguimiento de la corriente a través del electrodo de trabajo 24 como la salida del sensor 10'. Se tomaron las mediciones de corriente de salida de CC pasando los valores de corriente de salida a través de un algoritmo de filtro de paso bajo almacenado en la memoria 74 y ejecutado por el procesador 72, y se tomaron las mediciones de corriente de salida de CA pasando los valores de corriente de salida a través de un algoritmo de filtro de paso alto almacenado en la memoria 74 y ejecutado por el procesador 72. Se determinó un vector de impedancia compleja, Z, en cada barrido de frecuencia como función de un vector, I, de las mediciones de corriente de salida de CA y un vector, E, de los valores correspondientes de tensión de entrada de CA, por ejemplo,  $Z = E/I$ , en el que cada uno de los vectores Z, I y E contiene 15 valores diferentes de impedancia, corriente y tensión, respectivamente.

La FIG. 25 es una gráfica del perfil de concentración de glucosa 400, junto con la corriente CC 410 producida por el sensor 10', frente al tiempo. La corriente CC 410 ilustra el cambio en sensibilidad del sensor de analitos continuo 10' que se observa típicamente durante el período de asentamiento del sensor 10'. La corriente CC 410 incluye adicionalmente una serie de anomalías 420 y 425 que están alejadas de los perfiles de glucosa y que no están relacionadas con la concentración de glucosa de la muestra. Las anomalías 420, 425 del tipo mostrado en la FIG. 25 a veces se observan en datos del sensor de analitos continuo, y dichas anomalías limitan adicionalmente la utilidad de los datos del sensor, tal como cuando dichos datos se usan para controlar la infusión de insulina.

La FIG. 26 es una gráfica de la magnitud de la impedancia compleja, Z, (en una escala logarítmica) frente al tiempo que ilustra la respuesta de CA del sensor 10 a diversas frecuencias. El diagrama de FIG. 26 muestra los valores de impedancia calculados del sensor 10' en el tiempo a cinco frecuencias diferentes. La impedancia 430 representa la impedancia del sensor a 100 kHz, y las impedancias 440, 450, 460 y 470 representan las impedancias del sensor a frecuencias sucesivamente más bajas de 31 kHz, 10 kHz, 3,1 kHz y 1 kHz, respectivamente. Se puede observar a partir de la FIG. 26 que las magnitudes de las anomalías 420 y 425 disminuyen con frecuencias decrecientes a medida que la frecuencia se reduce hacia CC, aunque las anomalías vuelven claramente a niveles de CC como se muestra en la FIG. 25. La impedancia compleja, Z, del sensor 10' a frecuencias apropiadamente bajas, por tanto, se puede usar para calcular valores de concentración de analito con un impacto reducido de las anomalías 420, 425 que están presentes en valores de concentración de analito basados exclusivamente en la respuesta de CC 410 del sensor 10'. De forma alternativa, se puede usar la impedancia compleja, Z, del sensor a frecuencias apropiadamente

altas para compensar la respuesta de CC 410 con el fin de no solamente reducir la deriva del sensor 10 en el tiempo sino también reducir el impacto de las anomalías 420, 425 en los valores de concentración de analito calculados. Todavía de forma alternativa, se puede usar la impedancia compleja,  $Z$ , del sensor en una o más frecuencias apropiadas para detectar anomalías en los datos del sensor, tales como las anomalías 420, 425, y para notificar al sistema sobre posibles problemas de calidad de datos del sensor cuando se detectan dichas anomalías.

Los datos de impedancia compleja en este ejemplo se procesaron adicionalmente de acuerdo con las ecuaciones (1) - (4) anteriores para determinar un modelo de circuito equivalente del sensor 10 como se describe anteriormente en el presente documento con respecto al ejemplo 1. La FIG. 27 es una gráfica de los componentes de admitancia  $Y_0$ ,  $Y_1$  e  $Y_2$  500, 510 y 520, respectivamente, del modelo de circuito equivalente del sensor 10 frente al tiempo. Al igual que la corriente CC 410, el componente  $Y_2$  520 ilustra el cambio en sensibilidad del sensor de analitos continuo 10 que se observa típicamente durante el período de asentamiento del sensor 10', y también es sensible a cambios en el perfil de concentración de analito. El componente  $Y_0$  500 no es sensible a cambios en el perfil de concentración de analito, aunque el componente  $Y_0$  500 de la porción inicial 530 parece ser más sensible al período de asentamiento del sensor inicial que el componente  $Y_2$ . Además, el componente  $Y_0$  500 es el único de los componentes de admitancia que es sensible a las anomalías de señal 535 y 540. De lo contrario, el componente  $Y_0$  500 permanece relativamente constante. Por tanto, se puede hacer seguimiento al componente  $Y_0$ , en este ejemplo, para proporcionar una indicación de cuándo el sensor 10 es estable y produce datos útiles y fiables. Por ejemplo, la circuitería electrónica 64, en este ejemplo, se puede configurar para hacer seguimiento a  $Y_0$  500, tal como haciendo seguimiento a su tasa de cambio o magnitud, y para determinar que los datos del sensor son estables y fiables solamente cuando la tasa de cambio de  $Y_0$  está dentro de una o más tasas predeterminadas de límites de cambio o magnitud. Cuando los datos del sensor están fuera del uno o más límites predeterminados, la circuitería electrónica 64 puede considerar que los datos del sensor no son fiables y/o son inestables, e ignorar dichos datos del sensor y/o solicitar o de otro modo emprender un procedimiento de calibración o recalibración del sensor. Se debe observar que en otras implementaciones de un sensor de analitos continuo, uno o más componentes de modelo de circuito equivalente adicionales u otros pueden ser sensibles a la estabilidad del sensor y, por lo tanto, se pueden usar por sí solos o en combinación, o una función de dichos uno o más componentes de modelo de circuito equivalente, como dispositivo de control de la estabilidad del sensor.

#### **EJEMPLO 4**

Los conceptos de la presente divulgación son aplicables a sensores que funcionan de acuerdo con el principio de microdiálisis. Un ejemplo de dicho sistema se describe en la publicación de Michael Schoemaker, *et al.*, *The SCGM1 System: Subcutaneous Continuous Glucose Monitoring Based on Microdialysis Technique*, Diabetes Technology & Therapeutics, vol. 5, número 4 (2003). El sistema descrito en la publicación de Shoemaker *et al.*, utiliza un catéter subcutáneo para proporcionar una muestra de líquido corporal a un sensor electroquímico que reside externo al cuerpo del sujeto, y se usa el sensor para medir la concentración de glucosa del sujeto. Otros sistemas de microdiálisis se describen en las patentes de EE. UU. n.ºs 6.091.976, 6.434.409 y 6.591.126.

Un inconveniente común asociado con dichos sistemas de sensores de microdiálisis o microperfusión es una recuperación variable y desconocida del analito del tejido del sujeto a la solución de diálisis. Una técnica propuesta para mejorar la exactitud de las mediciones de analito es usar una denominada referencia iónica. Esto implica medir la concentración de otra especie en la solución de diálisis que se sabe que es más constante en el tejido corporal que tiene el analito de interés, y usar esta medición para compensar o corregir las mediciones de analito. En el caso en el que el analito es la concentración de glucosa, las otras especies pueden ser, por ejemplo, sodio (Na) o potasio (K). Los ejemplos de sistemas y técnicas para medir y/o usar dicha referencia iónica se divulgan en las patentes de EE. UU. n.ºs 5.097.834 y 5.193.545, 7.022.071.

En este ejemplo, como se muestra en la FIG. 28, se usó un sistema experimental que usa una celda de flujo convencional para investigar y demostrar la aplicabilidad de algunos de los conceptos de esta divulgación para el reconocimiento y la cuantificación de diferencias en la recuperación de analito en un sistema que funciona de acuerdo con el principio de microdiálisis. Con referencia a la FIG. 28, el sistema experimental 600 incluye una bomba 602 que tiene una primera entrada de bomba acoplada de forma fluida a una fuente de un perfundido 604 a través de un conducto de líquido 606. La bomba 602 es una bomba peristáltica convencional, y el perfundido es manitol al 5 % en agua. Una primera salida de la bomba 602 se acopla de forma fluida a un catéter 608 a través de un conducto de líquido 610, y una segunda entrada de la bomba 602 también se acopla de forma fluida al catéter 608 a través de un conducto de líquido 612. Una segunda salida de la bomba 602 se acopla de forma fluida a una entrada de una celda de flujo 614 a través de un conducto de líquido 616, y una salida de la celda de flujo 614 se acopla de forma fluida a un depósito de desechos 620 a través de un conducto de líquido 618. La bomba 602 se puede hacer funcionar para bombear el perfundido 604 por los conductos de líquido 606 y 610 y al interior del catéter 608, y también bombear líquido desde el catéter 608 por los conductos de líquido 612 y 616 y al interior de la celda de flujo 614. El líquido sale de la celda de flujo 614 a través del conducto de líquido 618.

El sensor de analitos continuo 10 se coloca dentro de la celda de flujo 614 de modo que el líquido bombeado por la celda de flujo 614 mediante la bomba 602 fluye por el sensor 10. El sensor 10 se conecta eléctricamente a través del conector 50 a la circuitería electrónica 64. En el sistema experimental 600 ilustrado en la FIG. 28, la capa de reactivo

36 situada en el electrodo de trabajo 24 del sensor 10 es glucosa oxidasa. En el ejemplo ilustrado, el catéter 608 se colocó de forma alternativa en contacto con dos soluciones de muestra diferentes 625 y 630. La solución de muestra 625 comprendía glucosa en NaPO<sub>4</sub> 10 mM al 100 %/NaCl 150 mM, y la solución de muestra 630 comprendía glucosa en NaPO<sub>4</sub> mM al 80 %/NaCl 150 mM a 20 % de agua. Suponiendo una recuperación de un 100 % en el catéter 608, las dos soluciones diferentes 625 y 630, por tanto, representan y modelan los efectos de un cambio en la recuperación de glucosa en un sujeto humano.

En el experimento, la bomba 602 impulsó el perfundido 604 por los conductos de líquido 606, 610 y por el catéter 608 al interior de la solución de muestra 625, 630, y desde la solución de muestra 625, 630 por el catéter 608, los conductos de líquido 612, 616, y por la celda de flujo 614 al interior del depósito de desechos 620. El catéter 608 se colocó en una de las soluciones de muestra 625, 630, y a intervalos, se movió a la otra solución de muestra 625, 630. El sensor 10 se empleó eléctricamente como se describe anteriormente en el ejemplo 2, excepto que la frecuencia de la tensión variable en el tiempo se barrió de 100.000 Hz a 0,01 Hz con un tamaño de etapa de 2 divisiones de frecuencia espaciadas por igual por década en una escala logarítmica para producir 15 valores de frecuencia diferentes por barrido de frecuencia. Se hizo seguimiento de la corriente por el electrodo de trabajo 24 a medida que se tomaron las mediciones de corriente de salida del sensor 10, y de salida de CC pasando los valores de corriente de salida por un algoritmo de filtro de paso bajo almacenado en la memoria 74 y ejecutado por el procesador 72. Se tomaron las mediciones de corriente de salida de CA pasando los valores de corriente de salida por un algoritmo de filtro de paso alto almacenado en la memoria 74 y ejecutado por el procesador 72. Se determinó un vector de frecuencia complejo, Z, en cada barrido de frecuencia como función de un vector, I, de las mediciones de corriente de salida de CA y un vector, E, de los valores de tensión de entrada de CA correspondientes, por ejemplo,  $Z = E/I$ , en el que cada uno de los vectores Z, I y E contiene 36 valores diferentes de impedancia, corriente y tensión, respectivamente.

La siguiente tabla ilustra los resultados de las mediciones anteriores en un experimento que incluye cuatro celdas de flujo separadas 614 dispuestas en paralelo y que reciben simultáneamente el mismo líquido de la bomba 602. Los valores promedio en la tabla representan los promedios algebraicos de valores producidos por sensores 10 configurados de forma idéntica en cada una de las cuatro celdas de flujo separadas 614, y los valores delta representan mediciones con el catéter 608 en la solución 630 sustraídas de las mediciones con el catéter 608 en la solución 625.

Tabla

	$\Delta CC$	$\% \Delta CC$	$\Delta Z$	$\% \Delta Z$
Promedio	-0,05379	-1,8	-780,443	-10,5
Desv. Est.		5,2		1,6

Los valores de CC en la tabla anterior, que son indicativos de la concentración de glucosa, no son en promedio sustancialmente diferentes entre las soluciones 625 y 630. Sin embargo, la impedancia compleja, Z, a 1000 Hz es significativamente más alta en la solución 630 (NaPO<sub>4</sub> mM al 80 %/NaCl 150 mM a 20 % de agua) que en la solución 625 (NaPO<sub>4</sub> 10 mM al 100 %/NaCl 150 mM). Las mediciones de impedancia compleja, por tanto, pueden reconocer una recuperación reducida del catéter 608 independientemente de los valores de CC. Con esta medición cuantitativa, se puede determinar un valor de analito compensado (corregido) y más exacto que el disponible a partir de las mediciones de CC por sí solas basándose en los valores de impedancia compleja y de CC. De forma alternativa o adicional, se puede detectar una condición de error basándose en el valor de impedancia compleja. Se puede usar esta información, por ejemplo, para limitar la información del analito ignorando la información del analito obtenida durante la condición de error.

### **EJEMPLO 5**

En este ejemplo, se modificó el sistema experimental 600 del ejemplo 4 de manera que solamente se usó una solución de muestra única de concentración de glucosa constante, y el catéter 608 se sumergió en esta solución de muestra durante un período de tiempo prolongado. En este ejemplo, la solución de muestra única tenía una concentración de glucosa de 8,0 mM/l.

El sensor 10 en este ejemplo se empleó eléctricamente, mientras se exponía a la combinación de la solución de muestra y el perfundido, como se describe anteriormente en el ejemplo 2, y los valores de componentes de un circuito equivalente del tipo ilustrado en la FIG. 12 se determinaron usando las ecuaciones (1) - (4) anteriores. Uno o más de los valores de componentes se usó/usaron luego como se describe anteriormente en el presente documento con respecto a los ejemplos 1 y 2 para compensar la sensibilidad cambiante del sensor 10 en el tiempo. La FIG. 29 es una gráfica de la concentración de glucosa 650 calculada usando la respuesta de CC convencional del sensor 10, junto con la concentración de glucosa 660 calculada usando la respuesta de corriente CC 650 compensada por el/los componente(s) de modelo de circuito equivalente, en comparación con la concentración de glucosa conocida 640 de 8,0 mM/l. De la FIG. 29, se puede observar que se puede usar la información de impedancia compleja para compensar la sensibilidad cambiante durante el período de asentamiento inicial del sensor, por ejemplo, barridos 1-40, así como durante el funcionamiento del sensor 10 después del período de asentamiento inicial, por ejemplo,

barridos 41-90.

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Un procedimiento de hacer funcionar un sensor de analitos electroquímico (10) para su uso en mediciones *in vivo* que tiene uno o más electrodos (24, 28, 32), que comprende:
- aplicar una señal de entrada variable en el tiempo a al menos uno del uno o más electrodos (24, 28, 32),
  - 10 • hacer seguimiento a una señal de salida variable en el tiempo producida por el sensor (10) en respuesta a la aplicación de la señal de entrada variable en el tiempo,
  - determinar una impedancia compleja del sensor (10) basándose en las señales de entrada y salida variables en el tiempo, y
  - 15 • determinar a partir de la impedancia compleja información relativa al funcionamiento del sensor (10), en el que la determinación a partir de la impedancia compleja de información relativa al funcionamiento del sensor (10) comprende determinar a partir de la impedancia compleja información de diagnóstico relativa a la fiabilidad de la información de medición de analitos producida por el sensor (10),
  - 20 en el que el sensor (10) incluye una capa de reactivo (36) formada sobre un electrodo de trabajo (24) y una capa o membrana resistiva (42) se forma sobre el electrodo de trabajo de combinación (24) y la capa de reactivo (36) y la capa o membrana resistiva (42) se forma de un polímero biocompatible que dificulta la difusión de enzimas desde el electrodo de trabajo (24).
- 25 2. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que la determinación a partir de la impedancia compleja de información relativa al funcionamiento del sensor (10) comprende determinar al menos un valor medido de un analito al que se expone el sensor (10) basándose, al menos en parte, en la impedancia compleja.
- 30 3. El procedimiento de la reivindicación 2, que comprende además:
- aplicar una señal de entrada de CC al, al menos, uno del uno o más electrodos (24, 28, 32), y
  - hacer seguimiento a una señal de salida de CC producida por el sensor (10) en respuesta a la aplicación de la señal de entrada de CC,
  - 35 • y en el que la determinación de al menos un valor medido del analito comprende determinar el al menos un valor medido del analito basándose en la impedancia compleja y en la señal de salida de CC.
- 40 4. El procedimiento de la reivindicación 3, en el que la determinación de al menos un valor medido de un analito al que se expone el sensor (10) comprende:
- seleccionar un modelo matemático del sensor (10) que tenga una serie de componentes de modelo,
  - ajustar valores de la impedancia compleja al modelo matemático del sensor (10) para determinar los valores de la serie de componentes de modelo,
  - 45 • identificar uno o una combinación funcional de la serie de componentes de modelo que tiene una respuesta en el tiempo que, cuando se combina con la señal de salida de CC, produce una respuesta del sensor que tiene variaciones indeseables mínimas en magnitud en el tiempo, y
  - 50 • calcular el al menos un valor medido del analito basándose en los valores del uno o la combinación funcional identificada de la serie de componentes de modelo y en la señal de salida de CC.
- 55 5. El procedimiento de la reivindicación 4, que comprende además:
- identificar otro o una combinación funcional de los componentes de modelo que tiene una respuesta en el tiempo que es sustancialmente insensible a las variaciones en la concentración de analito y la sensibilidad del sensor,
  - identificar como estables solamente aquellos del uno o una combinación funcional de la serie de componentes de modelo para los que los valores de aquellos correspondientes del otro o una combinación funcional de los componentes de modelo se encuentran dentro de un intervalo de valores de respuesta, y
  - 60 • usar solamente aquellos estables del uno o una combinación funcional de la serie de componentes de modelo para calcular el al menos un valor medido del analito.
- 65 6. El procedimiento de la reivindicación 2, en el que la determinación de al menos un valor medido de un analito al

que se expone el sensor (10) comprende:

- seleccionar un modelo matemático del sensor (10) que tenga una serie de componentes de modelo,
- 5
- ajustar valores de la impedancia compleja al modelo matemático del sensor (10) para determinar los valores de la serie de componentes de modelo,
- 10
- identificar uno o una combinación funcional de la serie de componentes de modelo que tiene una respuesta en el tiempo que produce una respuesta del sensor que tiene variaciones indeseables mínimas en magnitud en el tiempo, y
- calcular el al menos un valor medido del analito basándose en los valores del uno o la combinación funcional identificada de la serie de componentes de modelo.
- 15
7. El procedimiento de la reivindicación 4 o 6, en el que la aplicación de una señal de entrada variable en el tiempo a al menos uno del uno o más electrodos (24, 28, 32) comprende aplicar la señal de entrada variable en el tiempo en una serie de frecuencias diferentes.
- 20
8. El procedimiento de la reivindicación 6, que comprende además:
- identificar otro o una combinación funcional de los componentes de modelo que tiene una respuesta en el tiempo que es sustancialmente insensible a las variaciones en la concentración de analito y la sensibilidad del sensor,
- 25
- identificar como estables solamente aquellos del uno o una combinación funcional de la serie de componentes de modelo para los que los valores de aquellos correspondientes del otro o una combinación funcional de los componentes de modelo se encuentran dentro de un intervalo de valores de respuesta, y
- usar solamente aquellos estables del uno o una combinación funcional de la serie de componentes de modelo para calcular el al menos un valor medido del analito.
- 30
9. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que la determinación a partir de la información de impedancia compleja relativa al funcionamiento del sensor (10) comprende determinar si una respuesta de salida del sensor (10) es estable.
- 35
10. El procedimiento de la reivindicación 9, en el que la determinación de si una respuesta de salida del sensor (10) es estable comprende:
- seleccionar un modelo matemático del sensor (10) que tenga una serie de componentes de modelo,
- 40
- ajustar valores de la impedancia compleja al modelo matemático del sensor (10) para determinar los valores de la serie de componentes de modelo,
- identificar uno o una combinación funcional de los componentes de modelo que tiene una respuesta en el tiempo que es sustancialmente insensible a las variaciones en la concentración de analito y la sensibilidad del sensor, e
- 45
- identificar como estables solamente muestras de respuesta de salida del sensor (10) para las que los valores de aquellos correspondientes del uno o una combinación funcional de los componentes de modelo se encuentran dentro de un intervalo de valores de respuesta.
- 50
11. El procedimiento de la reivindicación 9, que comprende además producir una señal cuando la respuesta de salida del sensor (10) no es estable.
- 55
12. El procedimiento de la reivindicación 11, en el que la producción de una señal cuando la respuesta de salida del sensor (10) no es estable comprende:
- seleccionar un modelo matemático del sensor (10) que tenga una serie de componentes de modelo,
- 60
- ajustar valores de la impedancia compleja al modelo matemático del sensor (10) para determinar los valores de la serie de componentes de modelo,
- identificar uno o una combinación funcional de los componentes de modelo que tiene una respuesta en el tiempo que es sustancialmente insensible a las variaciones en la concentración de analito y la sensibilidad del sensor, y
- 65
- producir la señal si una serie de valores del uno o la combinación funcional de los componentes de modelo se encuentran fuera de un intervalo de valores de respuesta constantes.

13. El procedimiento de la reivindicación 9, que comprende además ejecutar un procedimiento de calibración del sensor si la respuesta de salida del sensor (10) no es estable.
- 5 14. El procedimiento de la reivindicación 13, en el que la ejecución de un procedimiento de calibración del sensor si la respuesta de salida del sensor (10) no es estable comprende:
- seleccionar un modelo matemático del sensor (10) que tenga una serie de componentes de modelo,
  - 10 • ajustar valores de la impedancia compleja al modelo matemático del sensor (10) para determinar los valores de la serie de componentes de modelo,
  - identificar uno o una combinación funcional de los componentes de modelo que tiene una respuesta en el tiempo que es sustancialmente insensible a las variaciones en la concentración de analito y la sensibilidad del sensor, y
  - 15 • ejecutar el procedimiento de calibración del sensor si una serie de valores del uno o la combinación funcional de los componentes de modelo se encuentran fuera de un intervalo de valores de respuesta constantes.
- 20 15. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que la determinación a partir de la impedancia compleja de información relativa al funcionamiento del sensor (10) comprende determinar a partir de la impedancia compleja al menos una característica del sensor (10).
- 25 16. El procedimiento de la reivindicación 9, en el que la determinación a partir de la impedancia compleja de información relativa al funcionamiento del sensor (10) comprende determinar a partir de la impedancia compleja al menos un parámetro relativo al funcionamiento del sensor (10) en un entorno que contiene un analito.
- 30 17. El procedimiento de la reivindicación 16, en el que el al menos un parámetro relativo al funcionamiento del sensor (10) en un entorno que contiene el analito incluye una conductividad eléctrica del entorno que contiene el analito.
- 35 18. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que la determinación a partir de la impedancia compleja de información de diagnóstico relativa a la fiabilidad de la información de medición de analito producida por el sensor (10) comprende:
- comparar la impedancia compleja con un umbral de impedancia, y
  - determinar que una ruta eléctricamente conductora asociada con el sensor (10) ha fallado si la impedancia compleja es mayor que el umbral de impedancia.

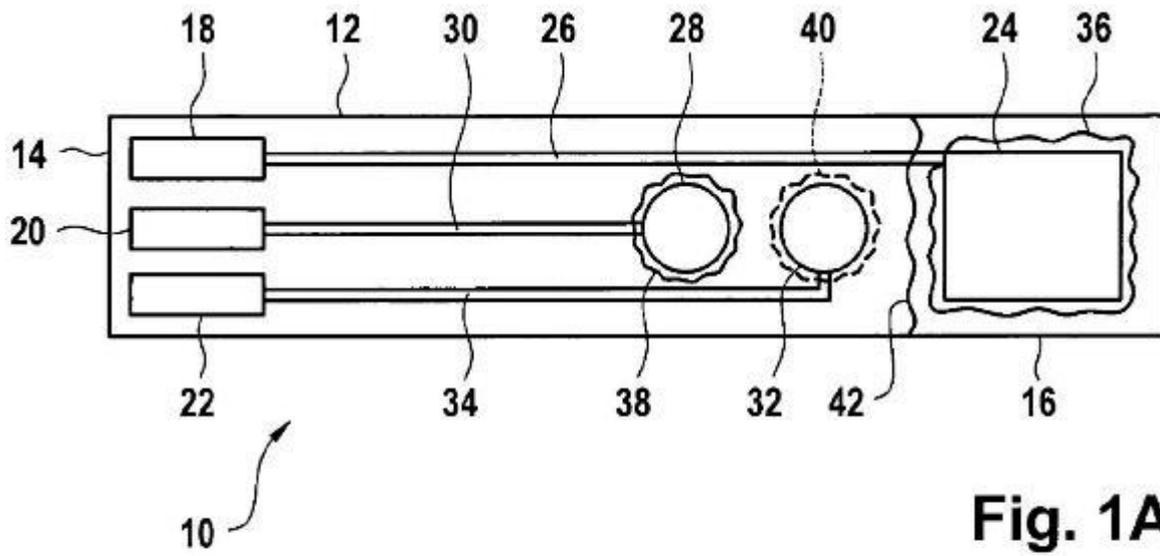


Fig. 1A

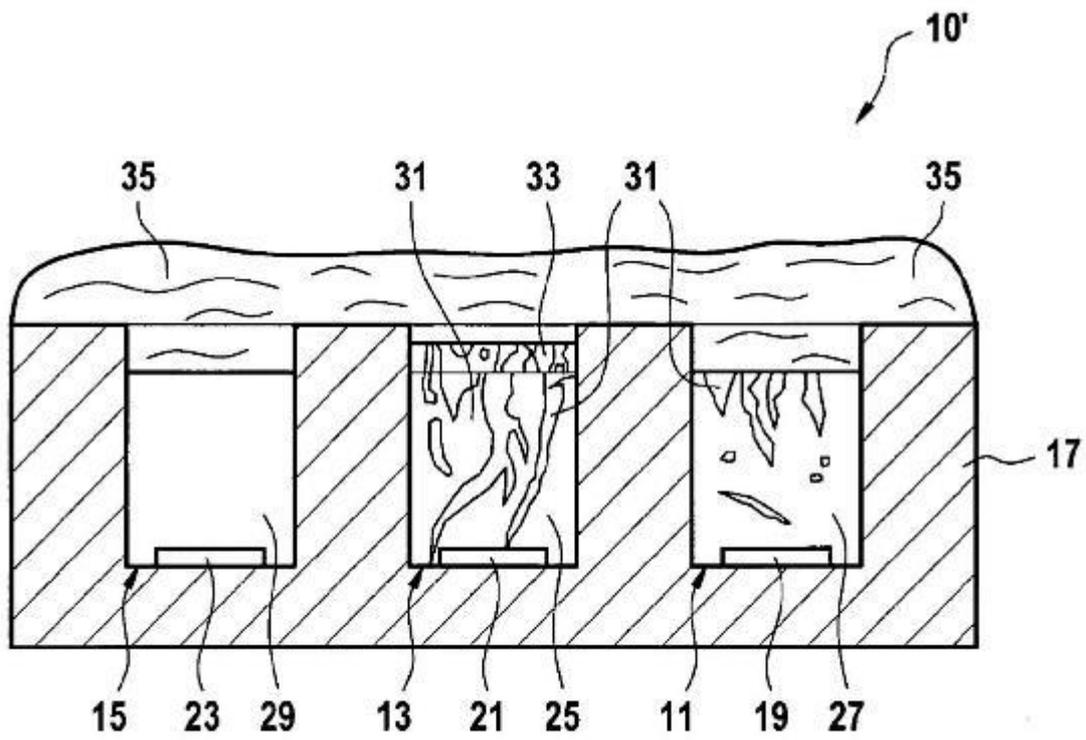
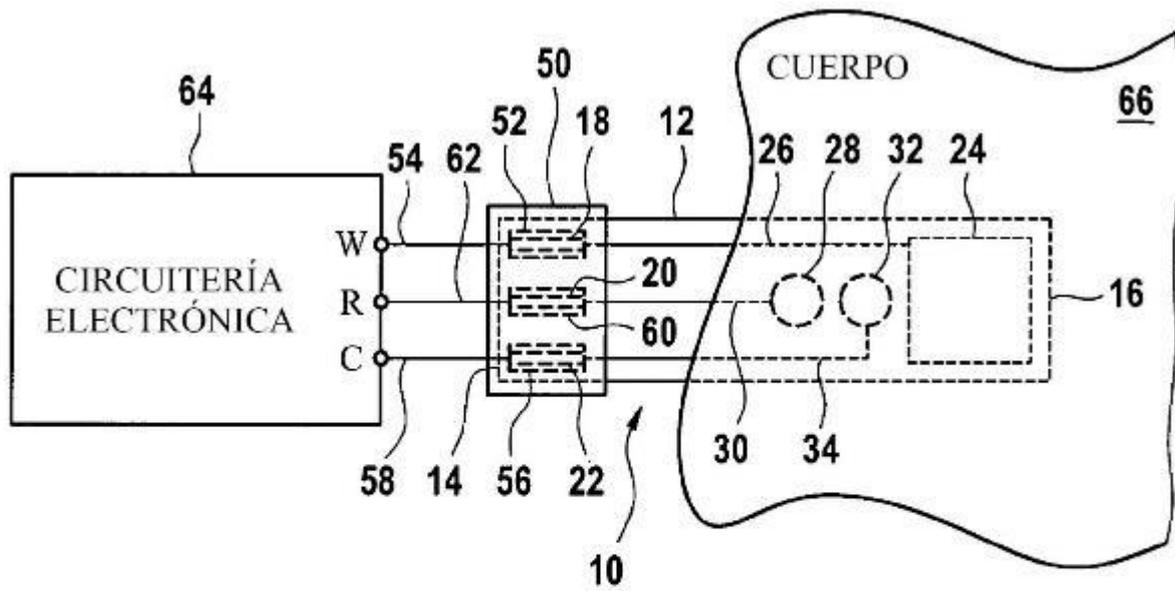
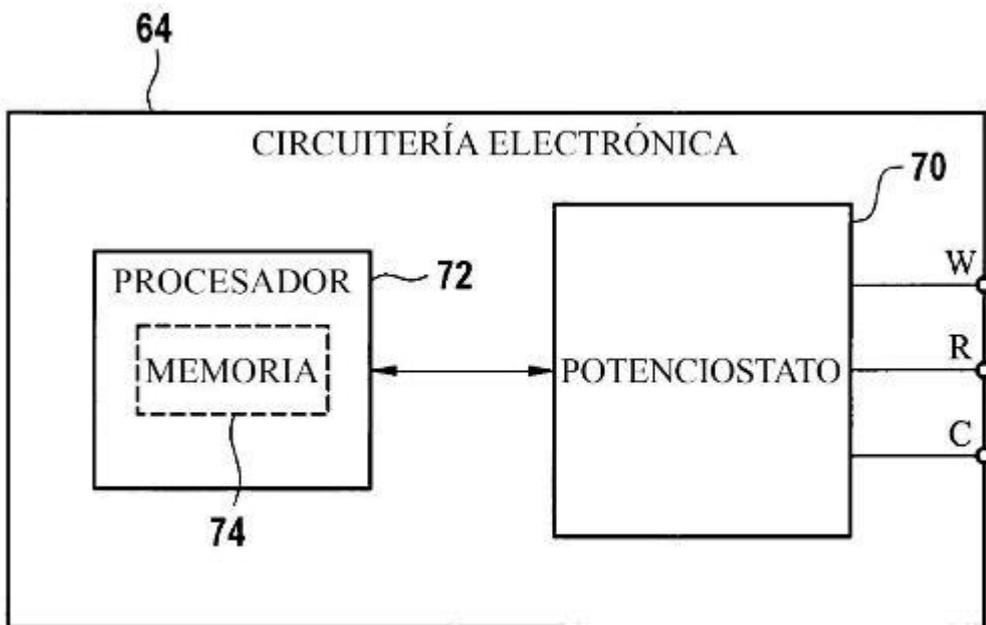


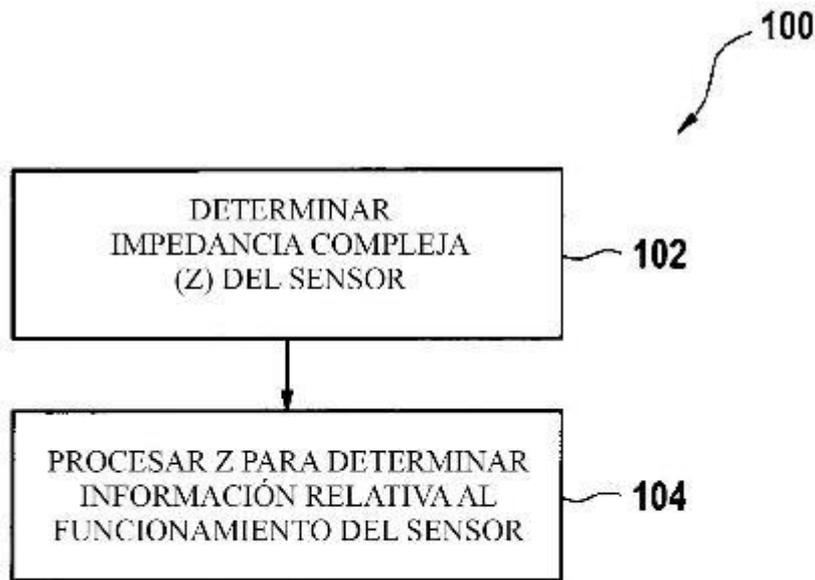
Fig. 1B



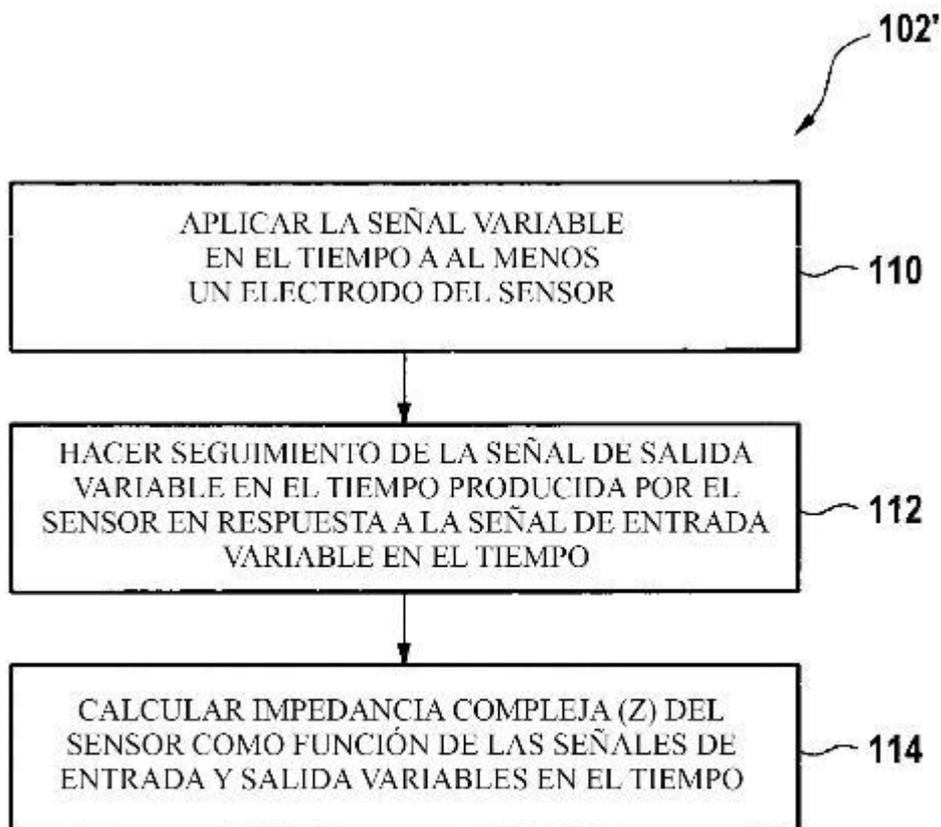
**Fig. 2**



**Fig. 3**



**Fig. 4**



**Fig. 5**

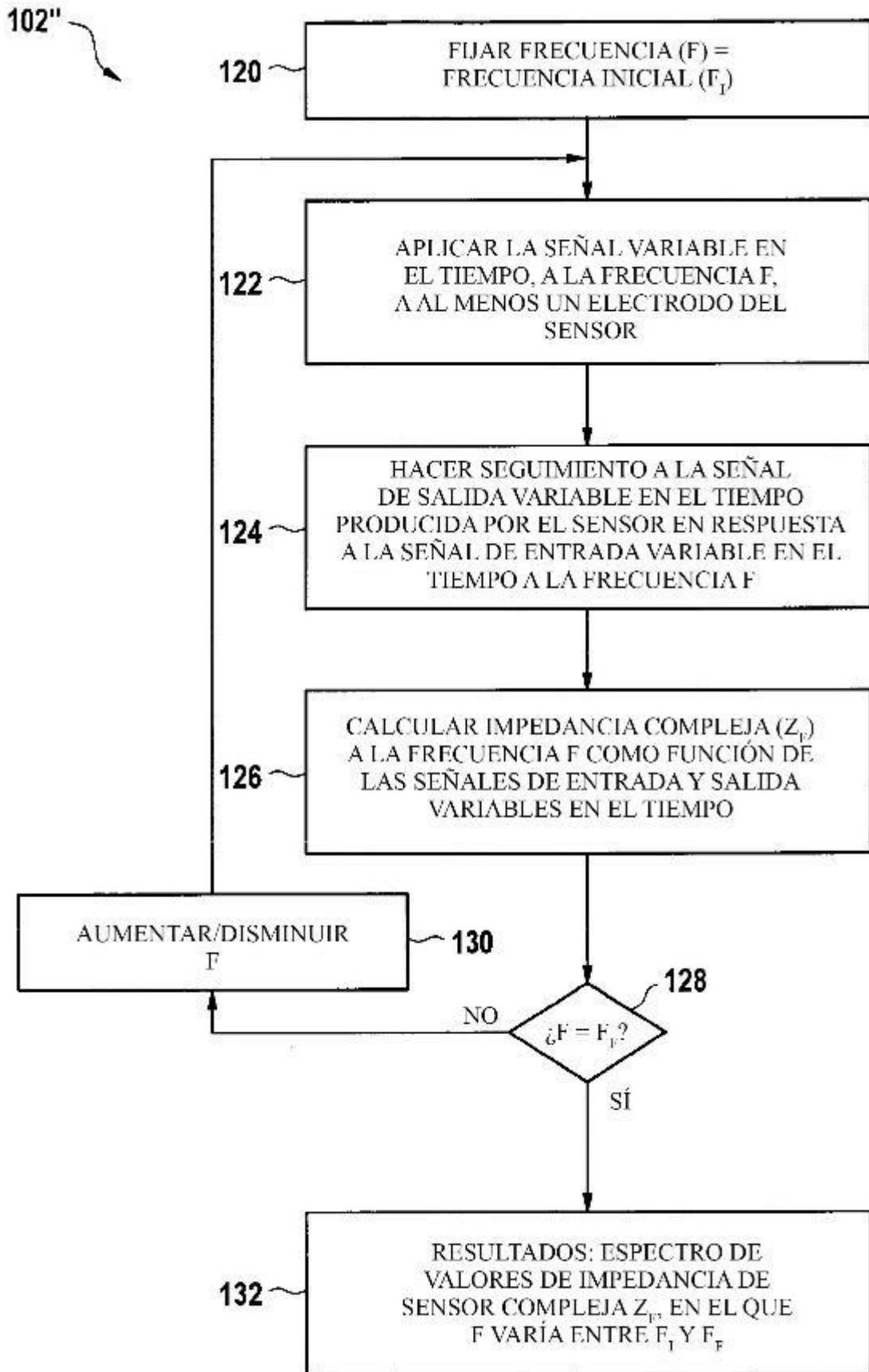


Fig. 6

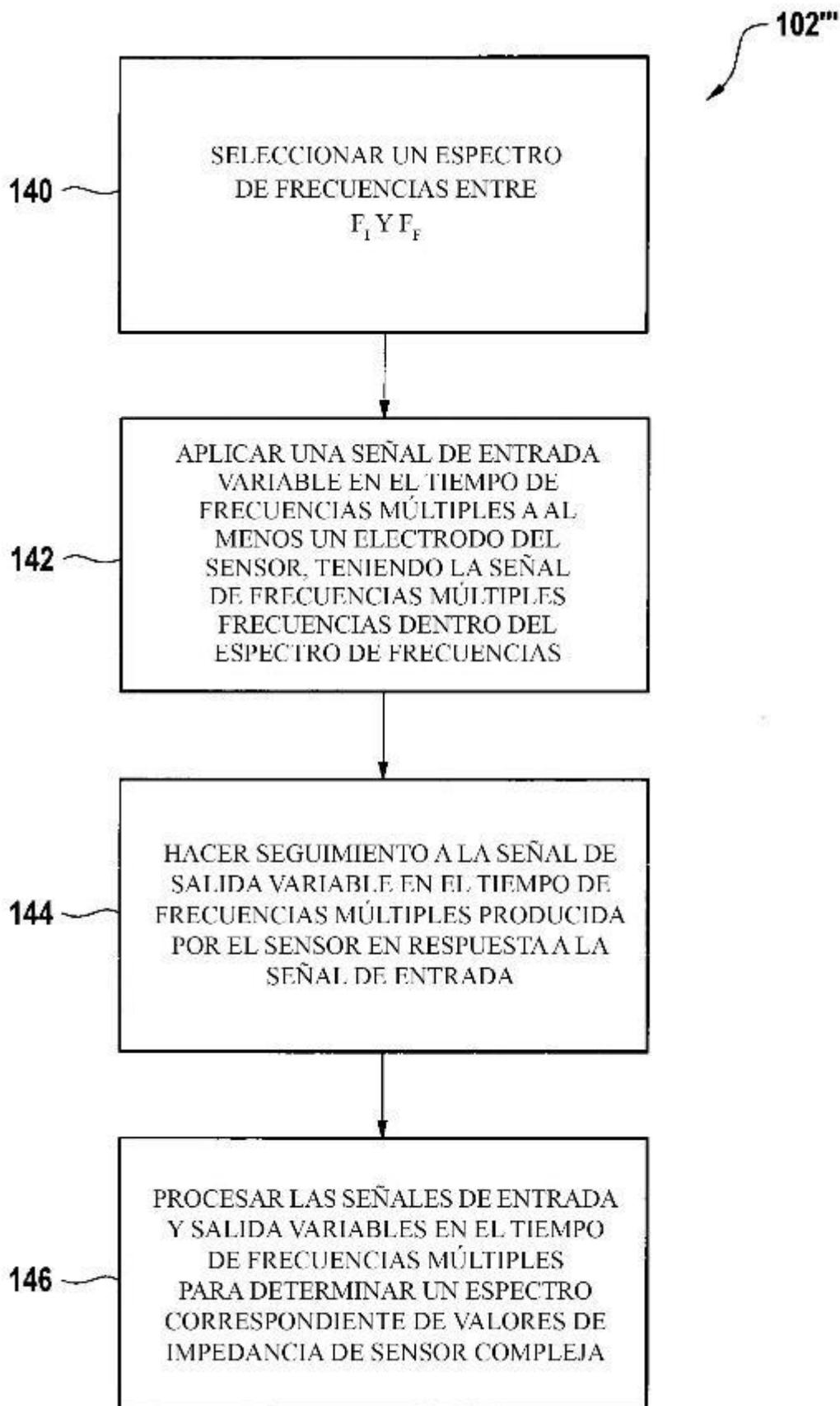


Fig. 7

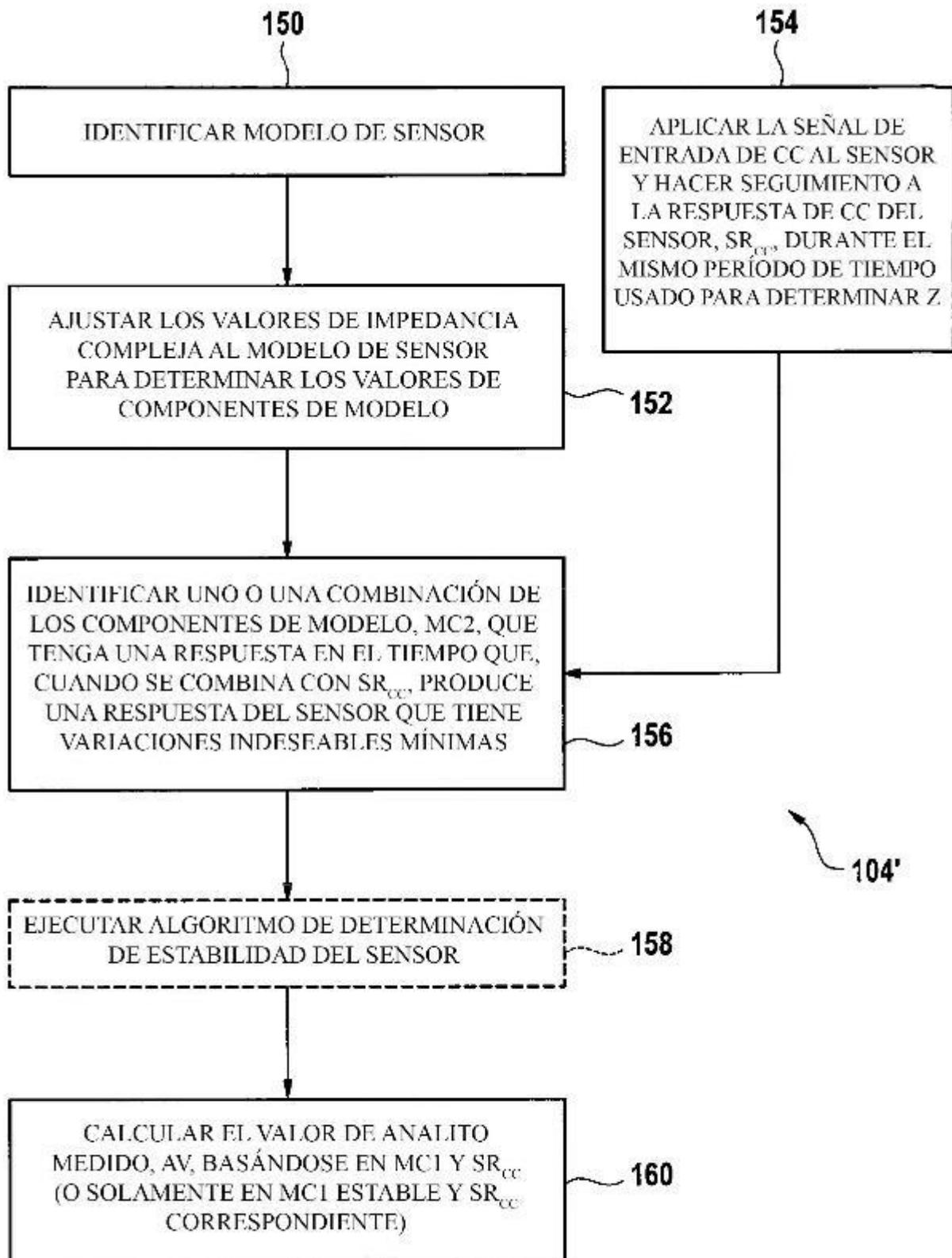
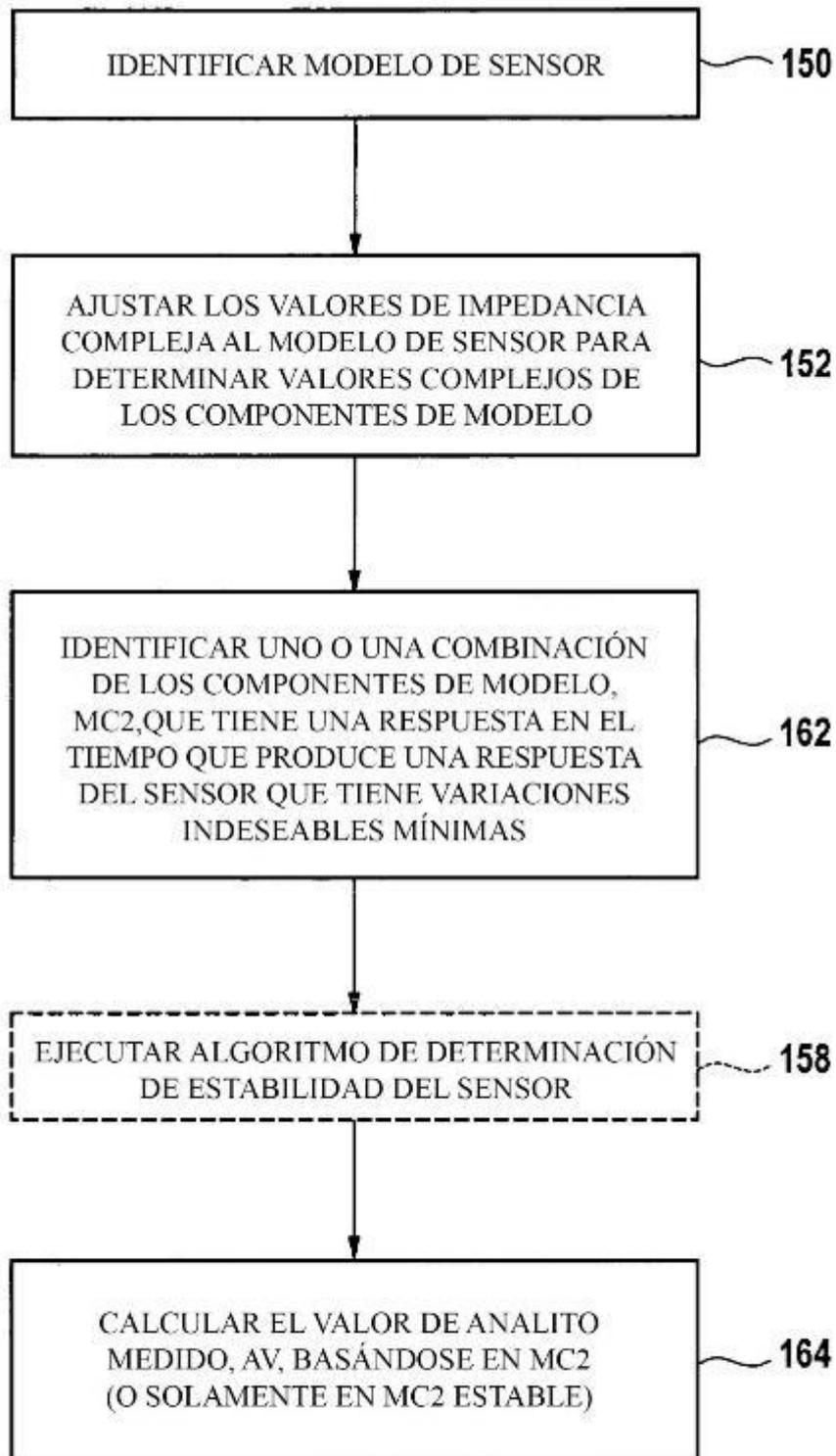


Fig. 8A



104" ↗

**Fig. 8B**

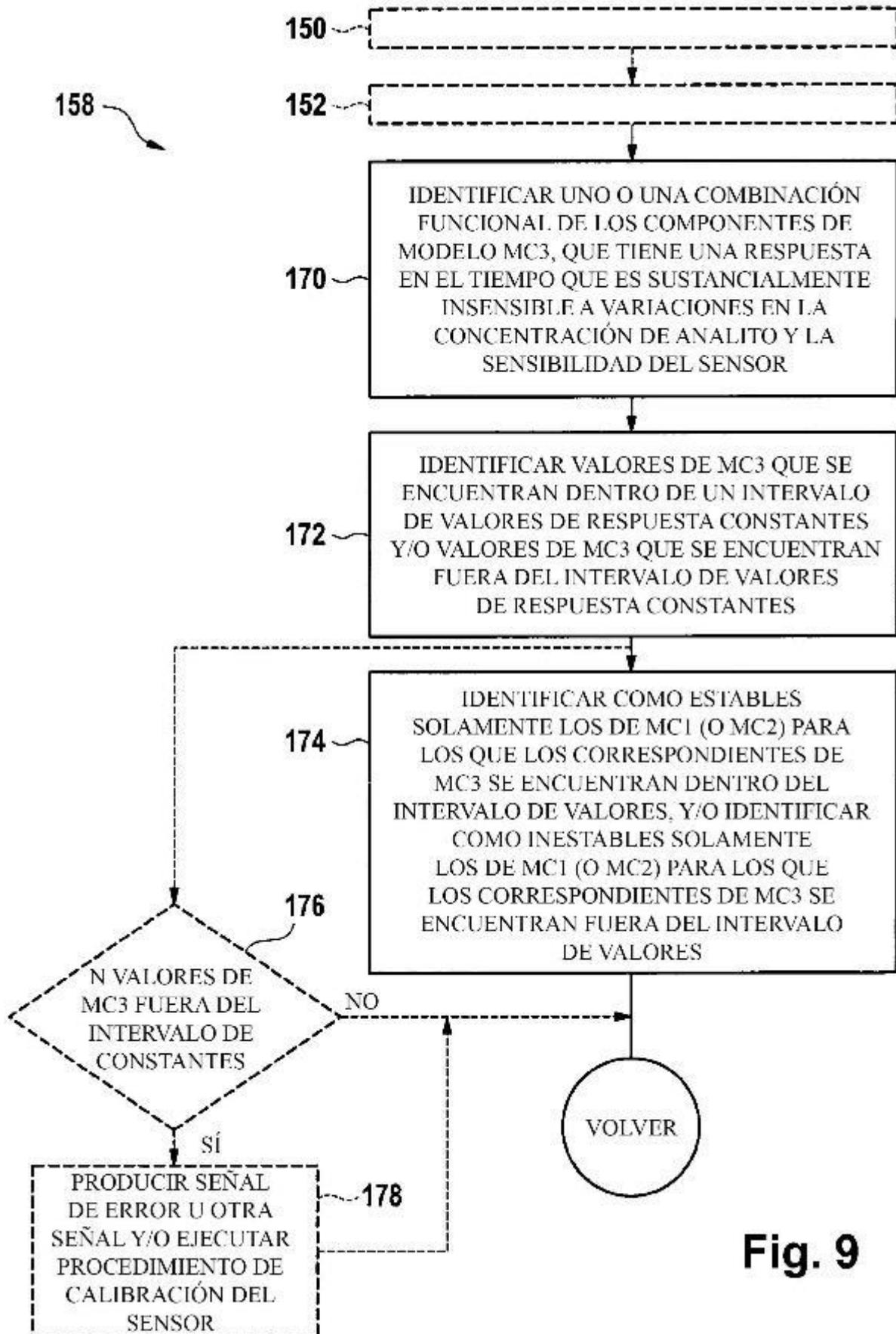
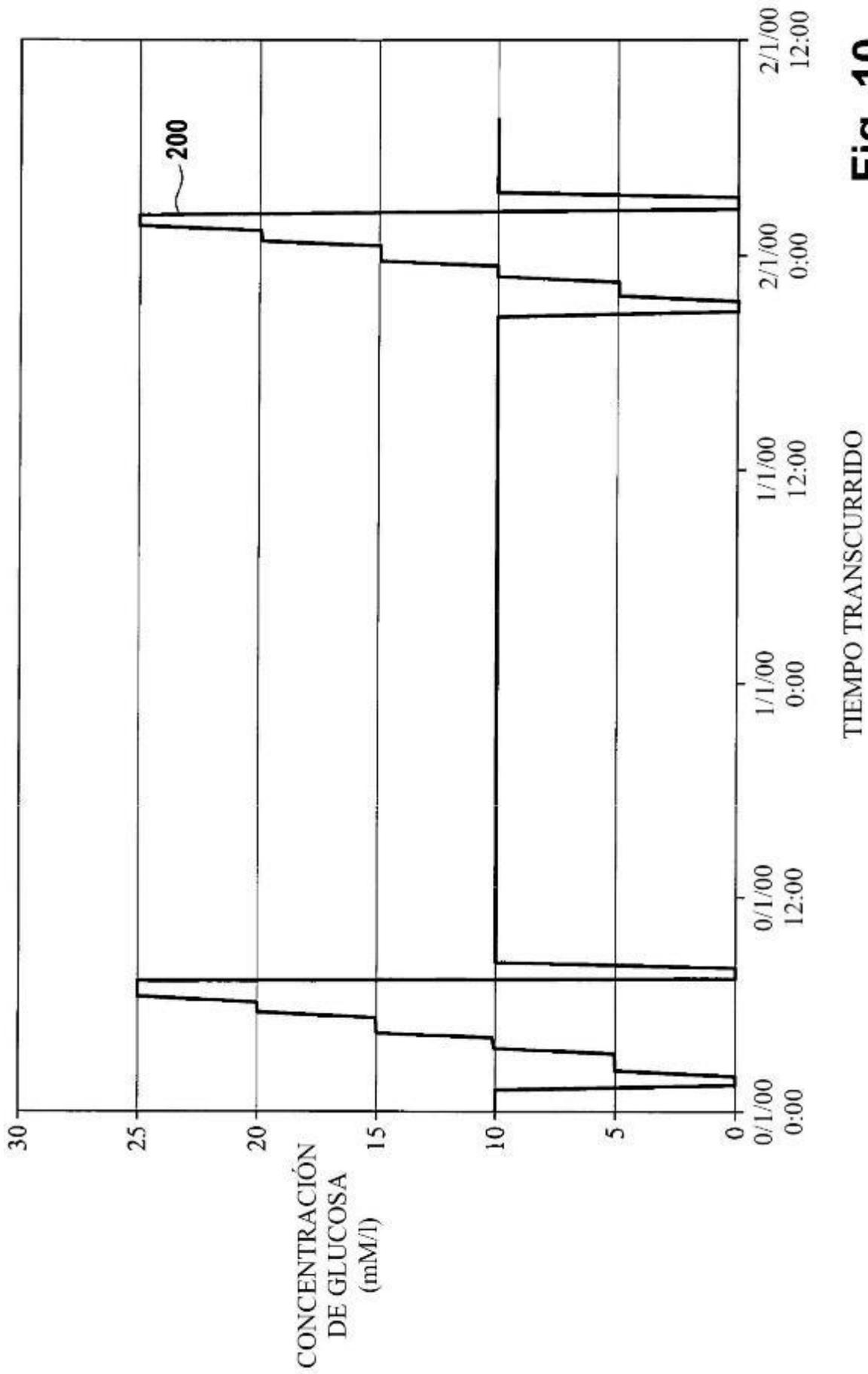


Fig. 9



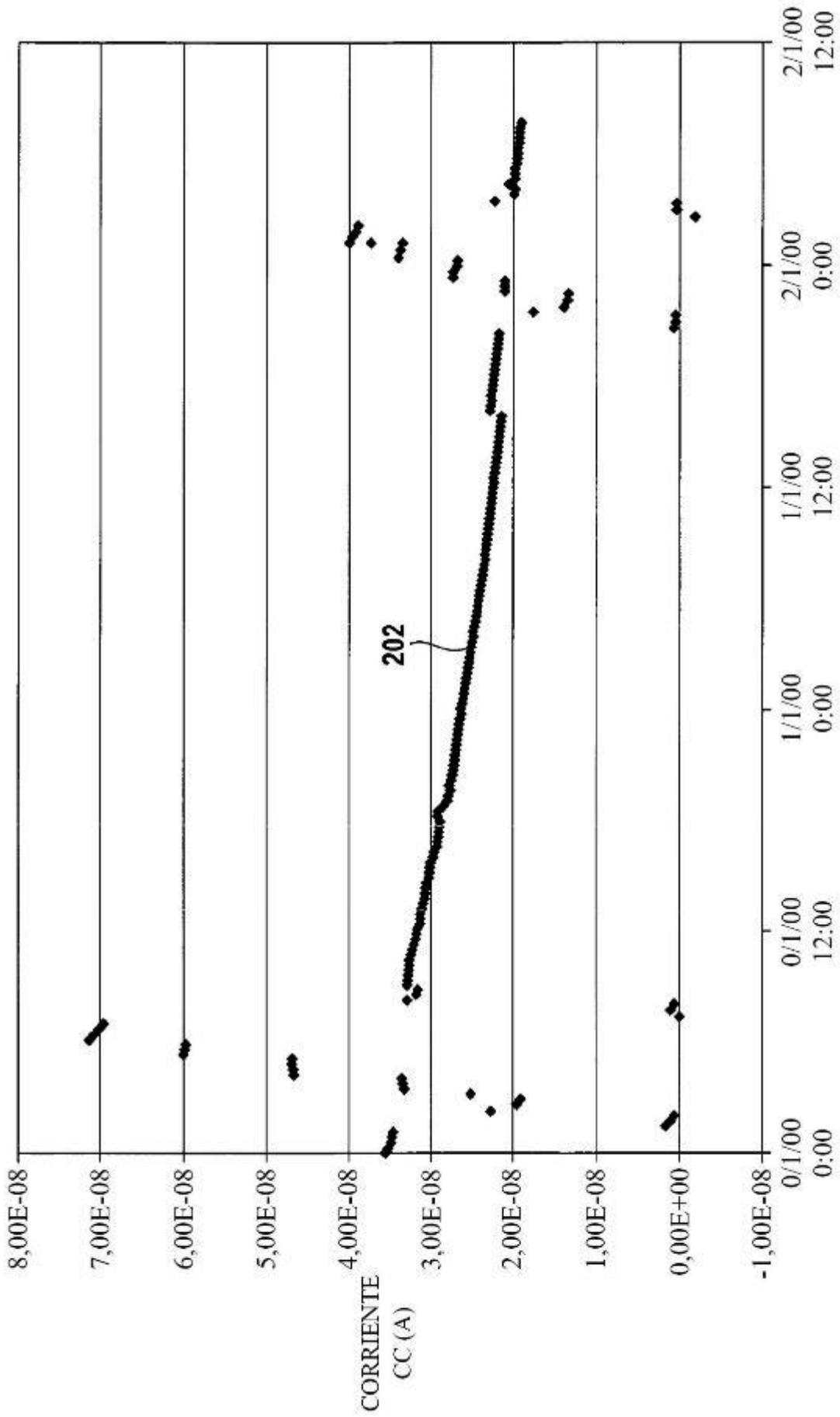


Fig. 11

TIEMPO DESPUÉS DEL INICIO

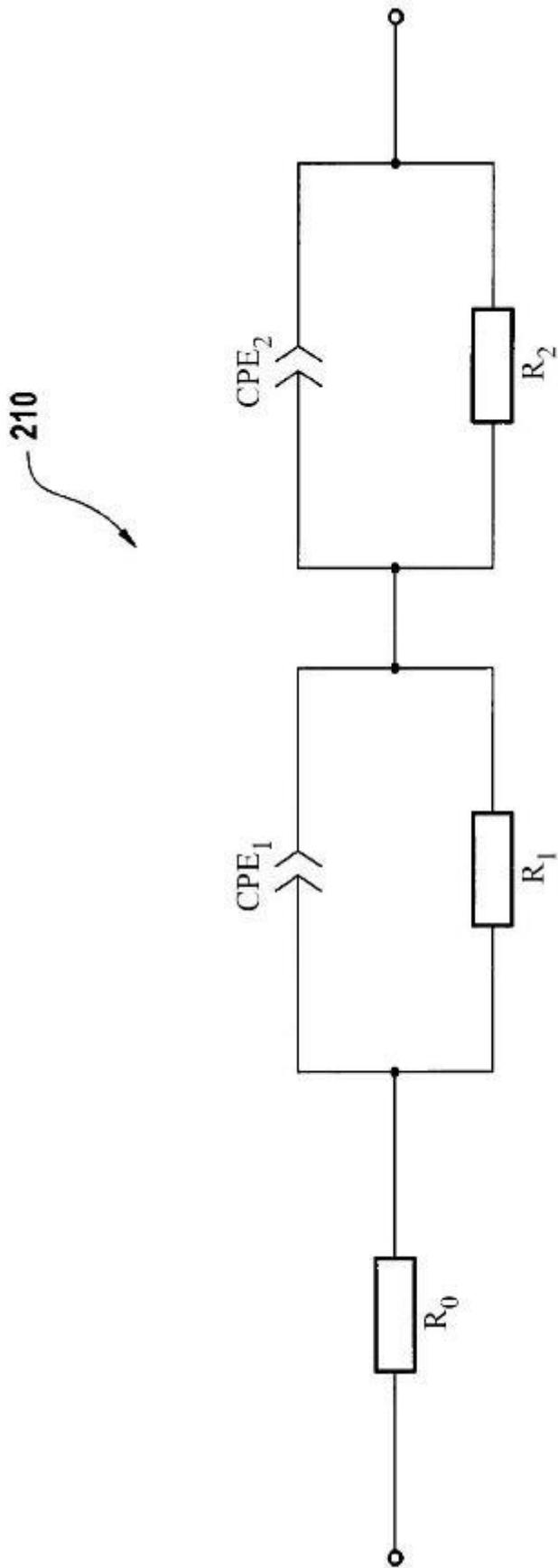


Fig. 12

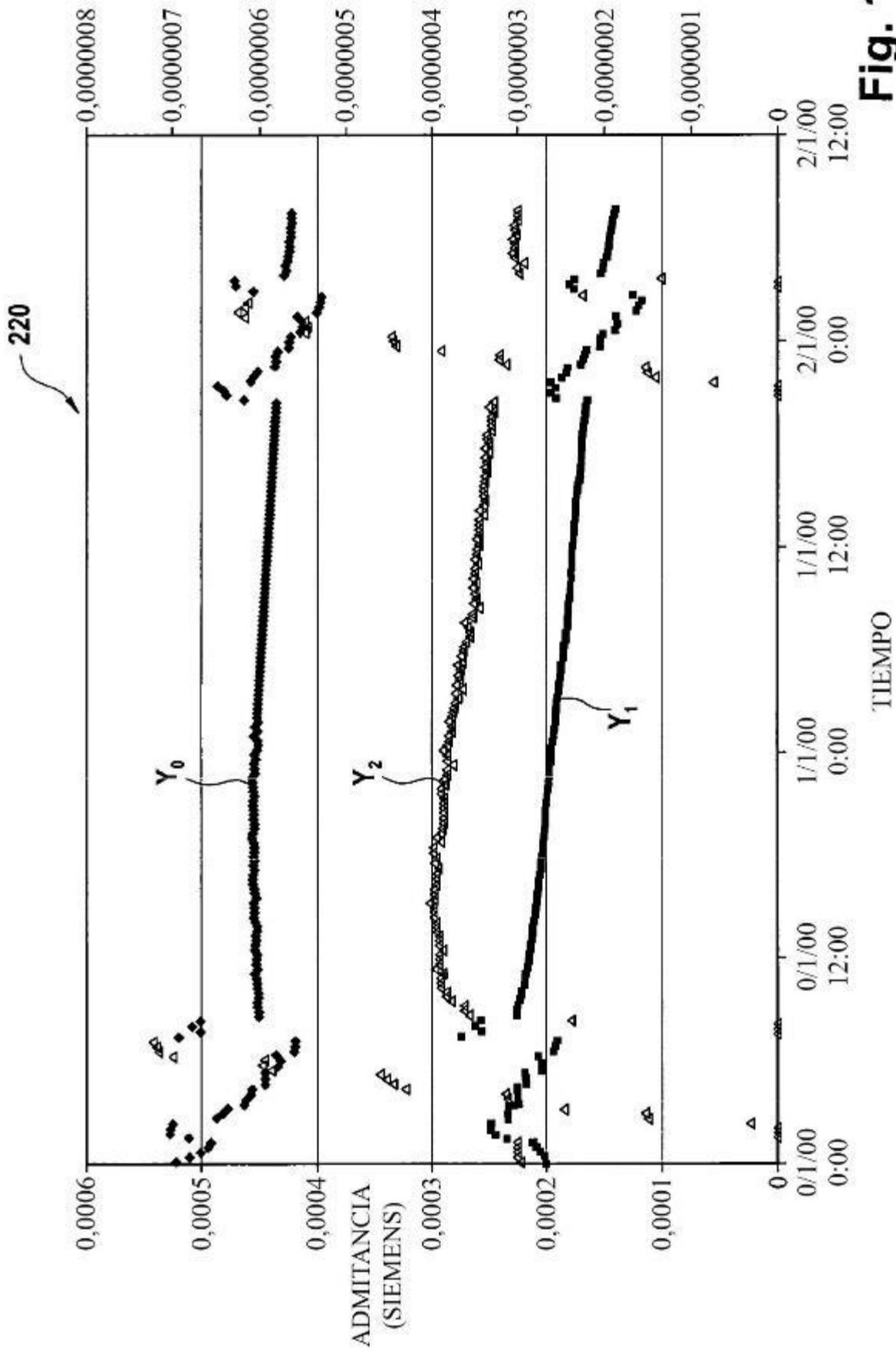


Fig. 13

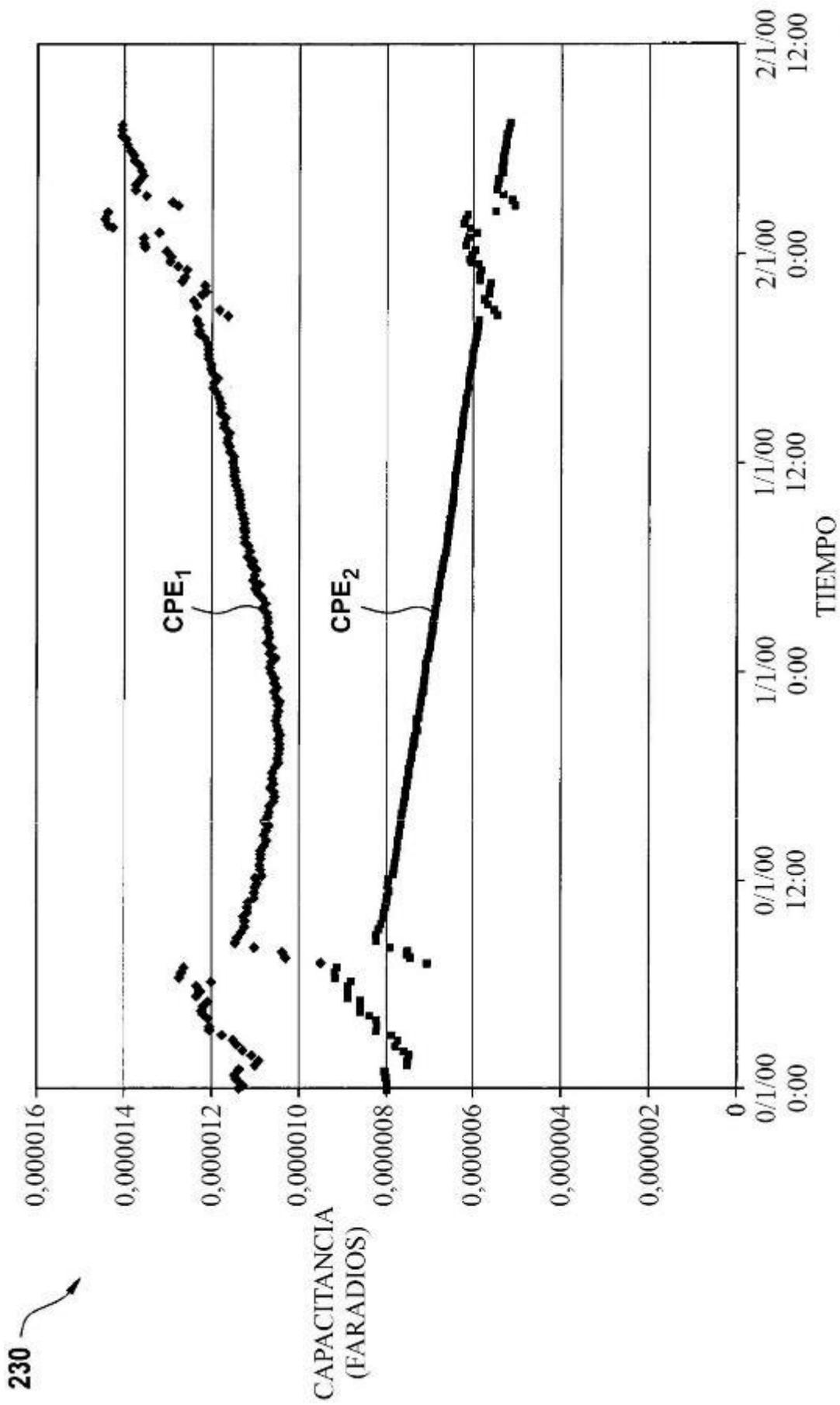


Fig. 14

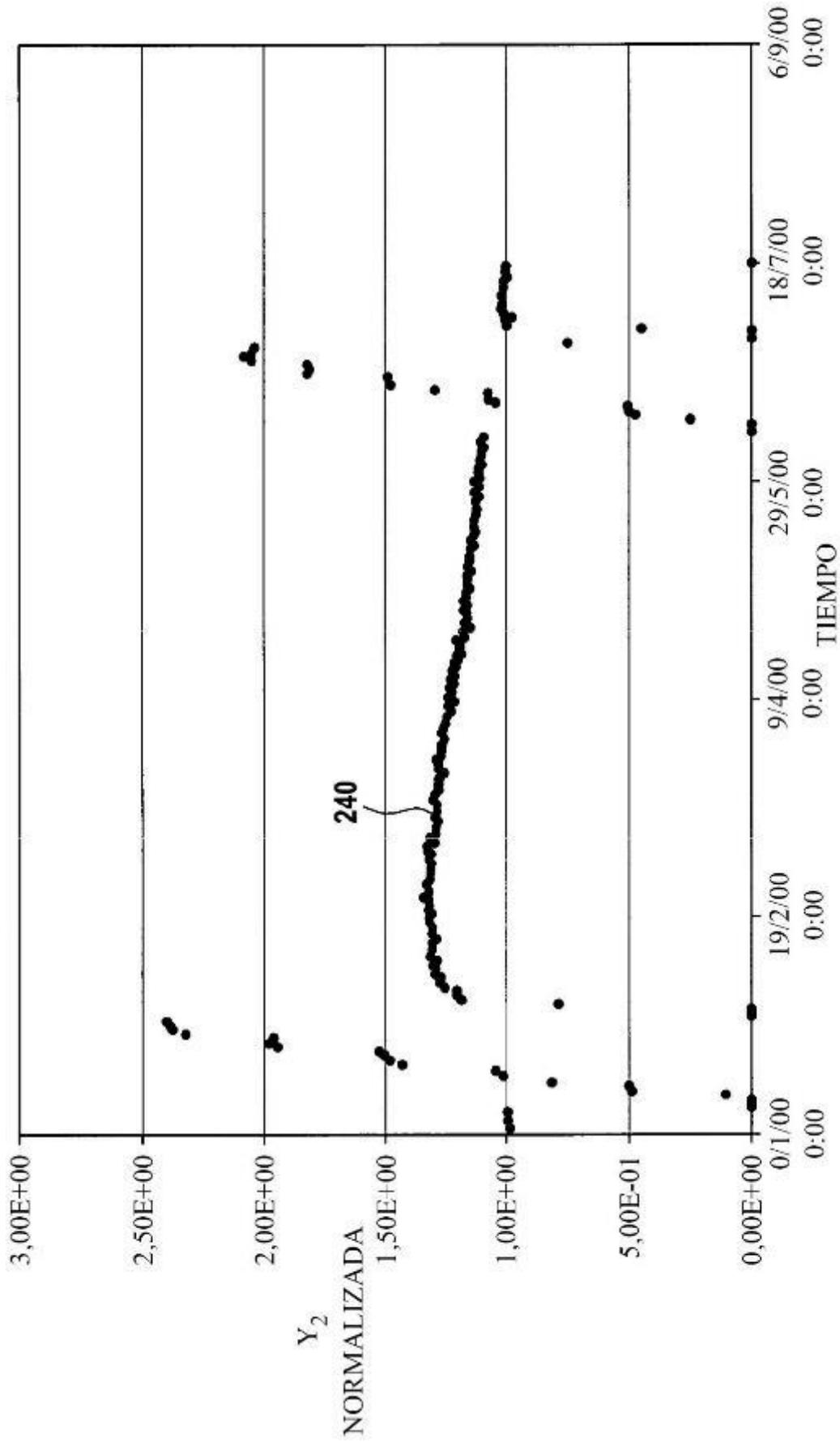


Fig. 15

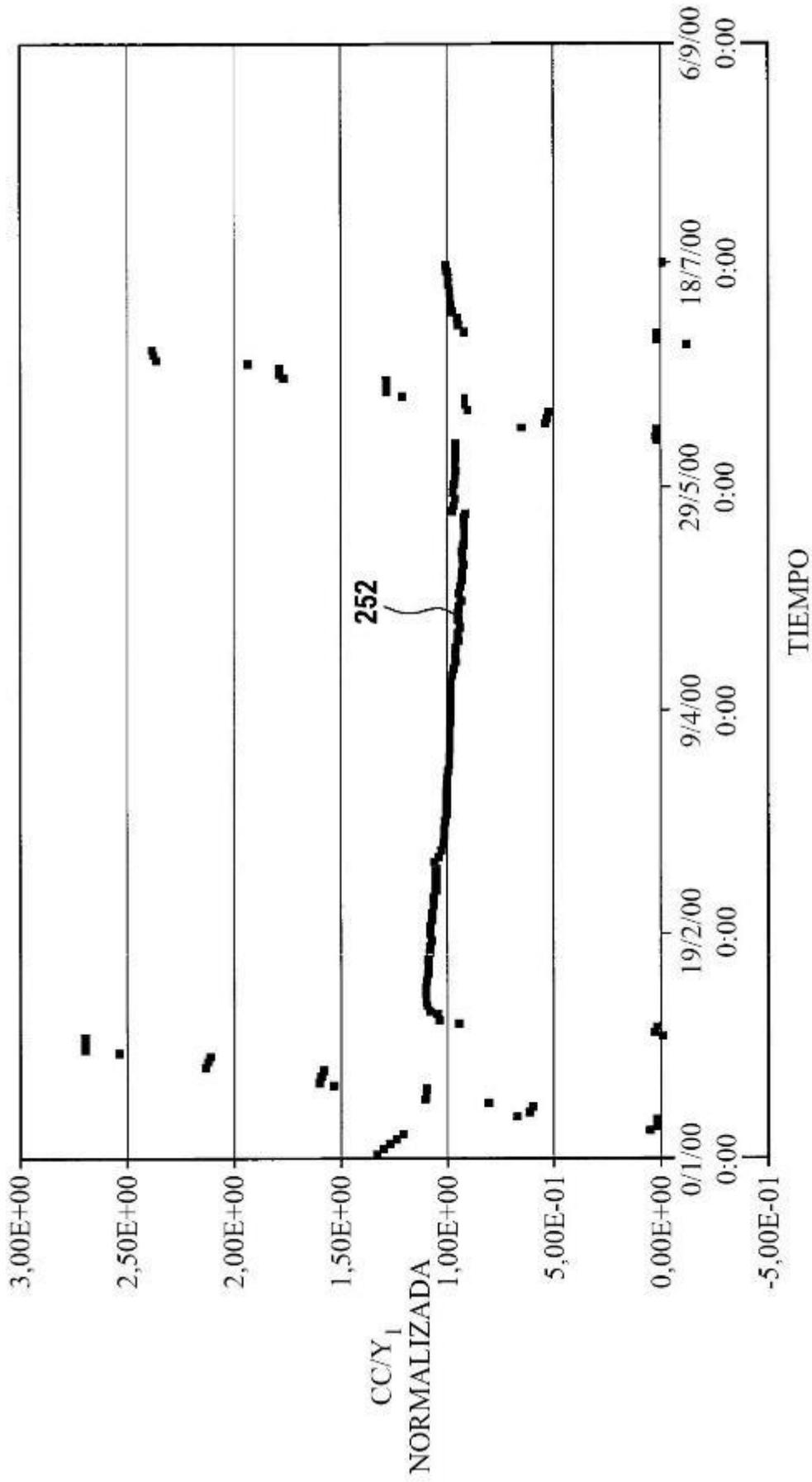


Fig. 16

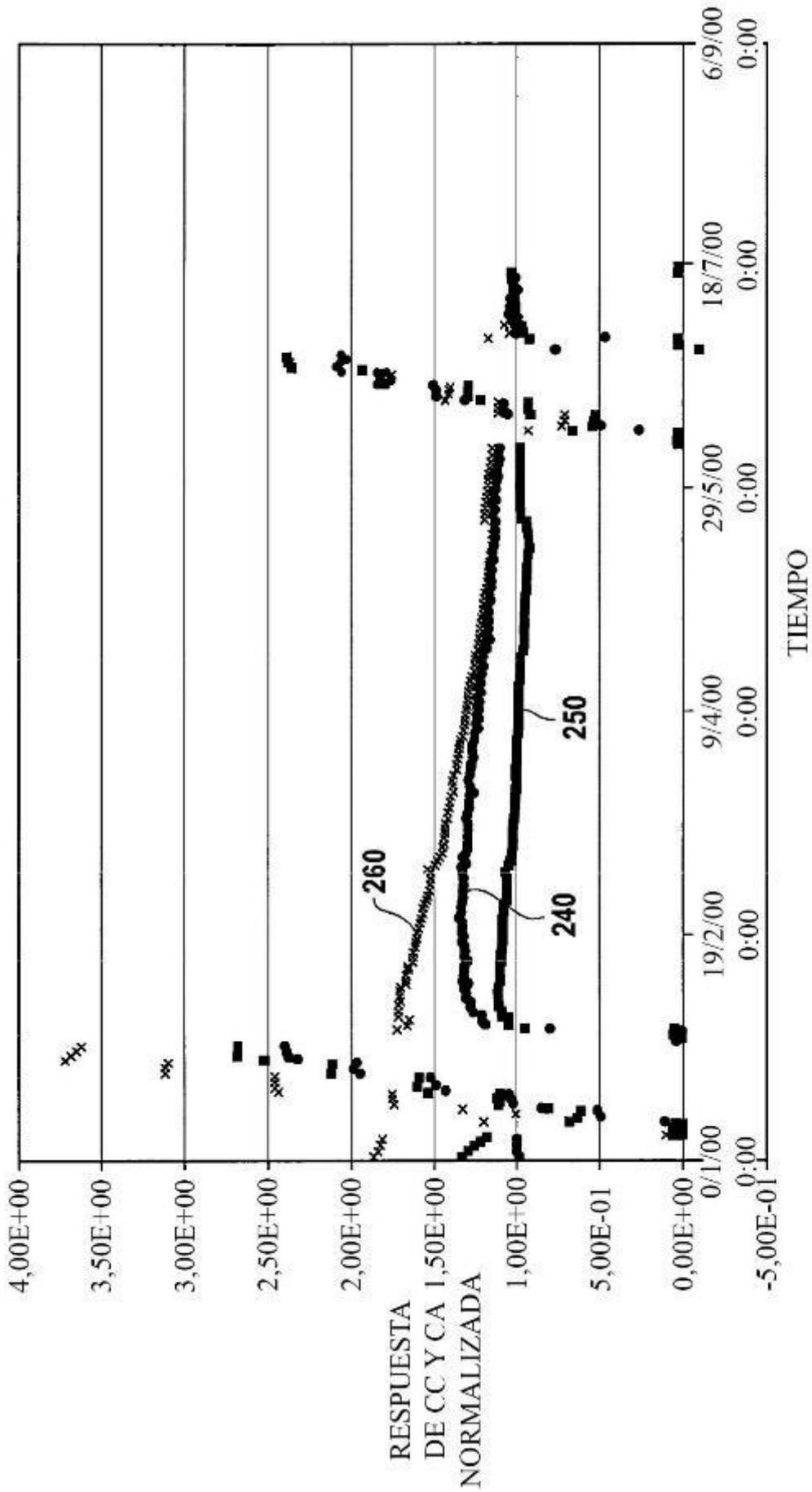
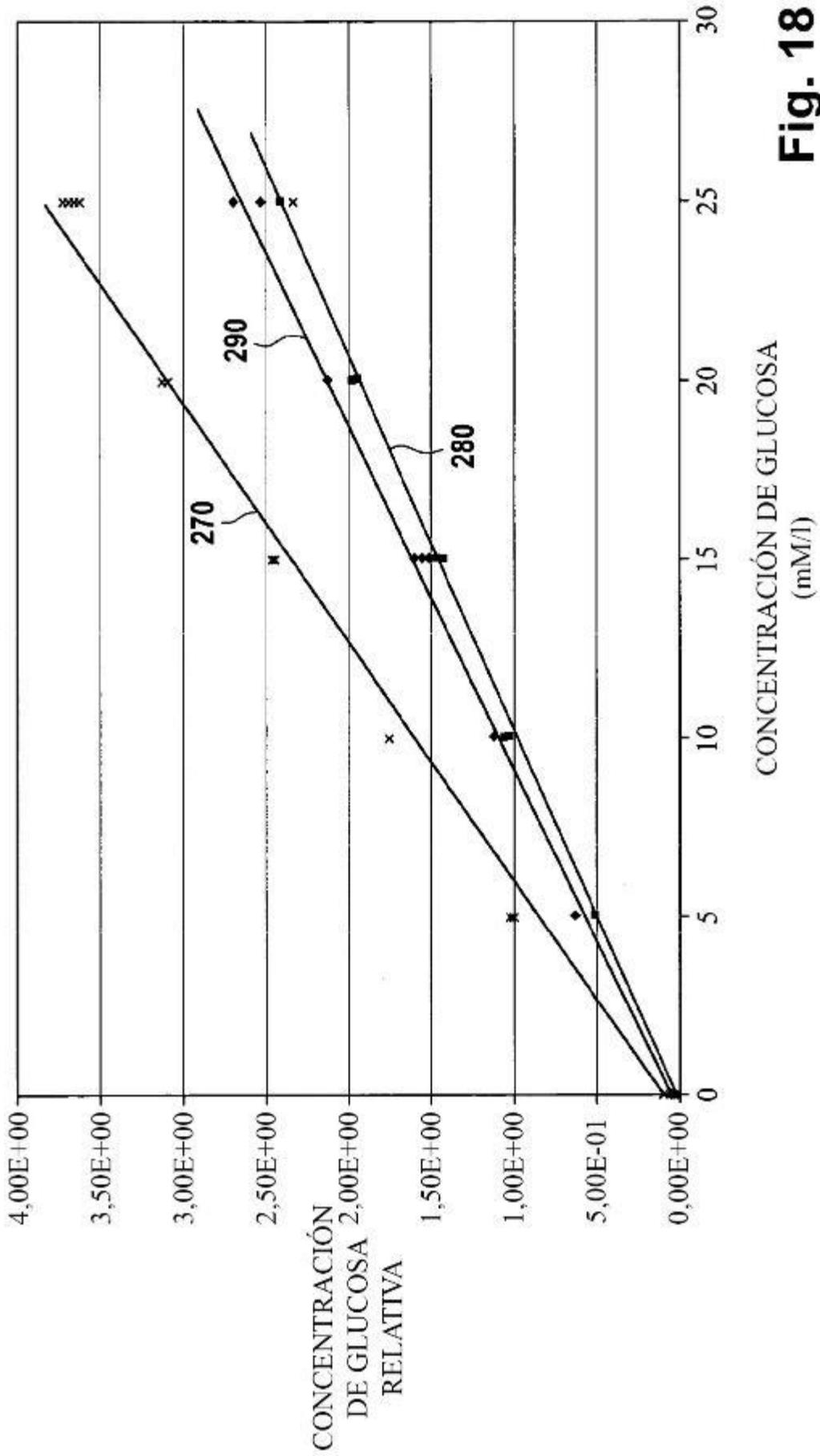
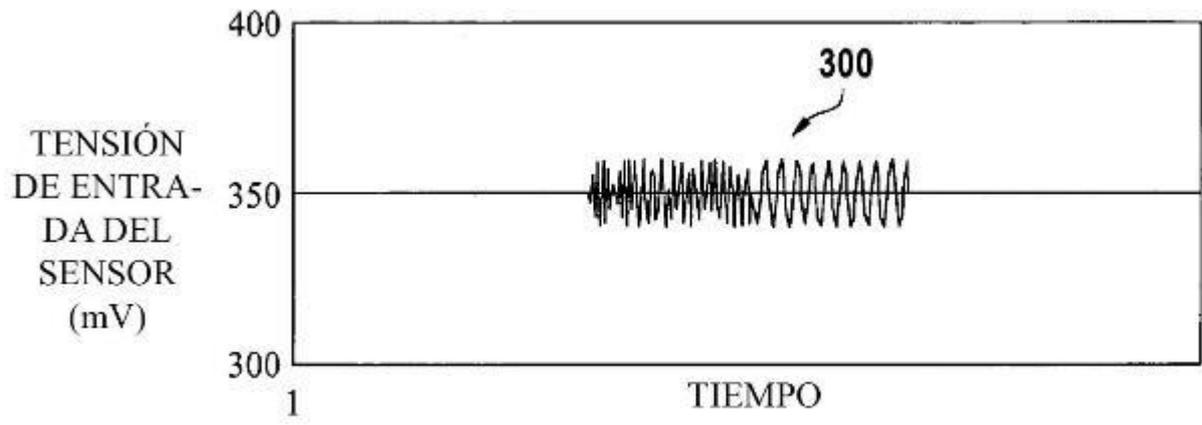


Fig. 17



**Fig. 18**



**Fig. 19**



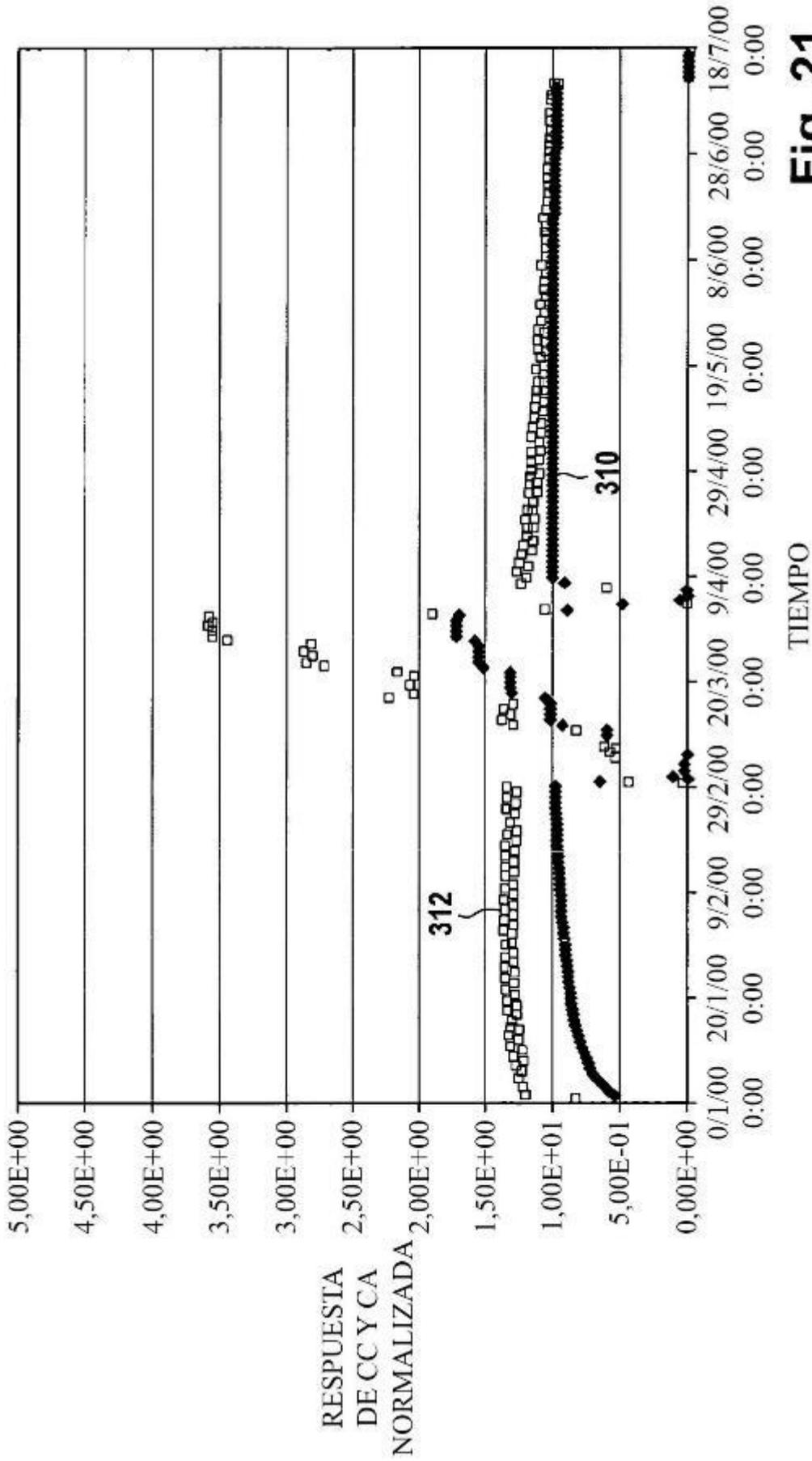


Fig. 21

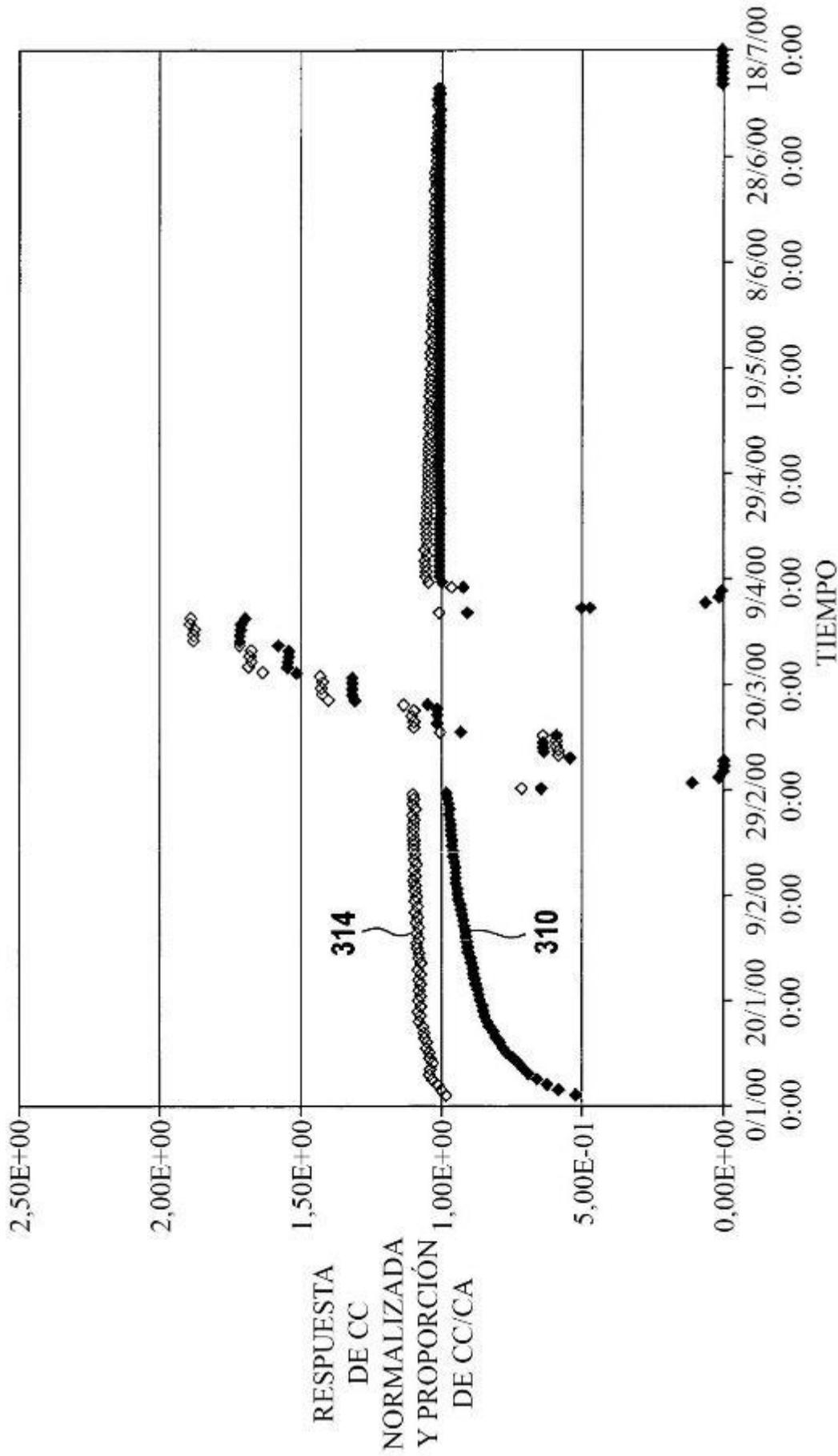


Fig. 22

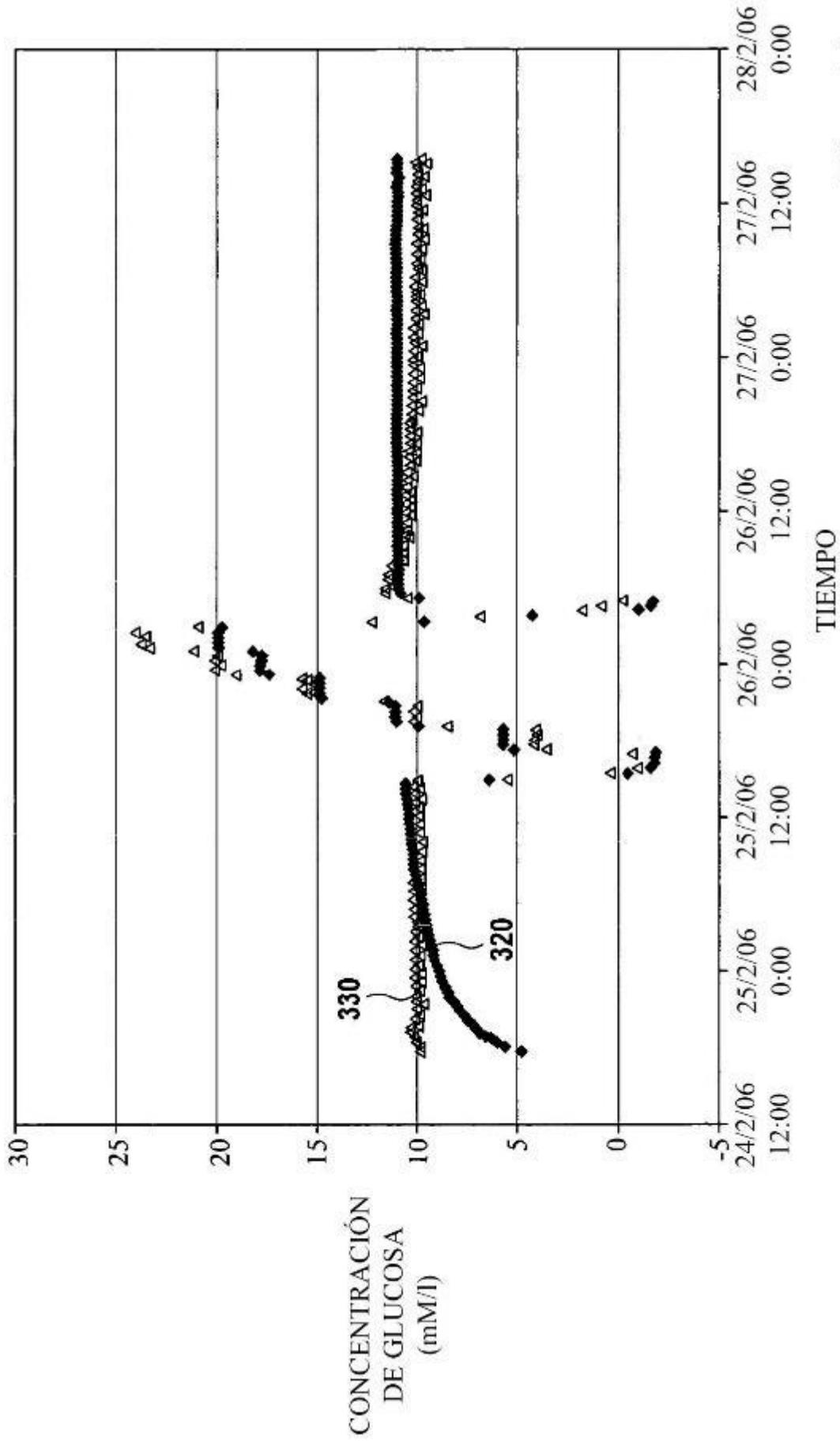


Fig. 23

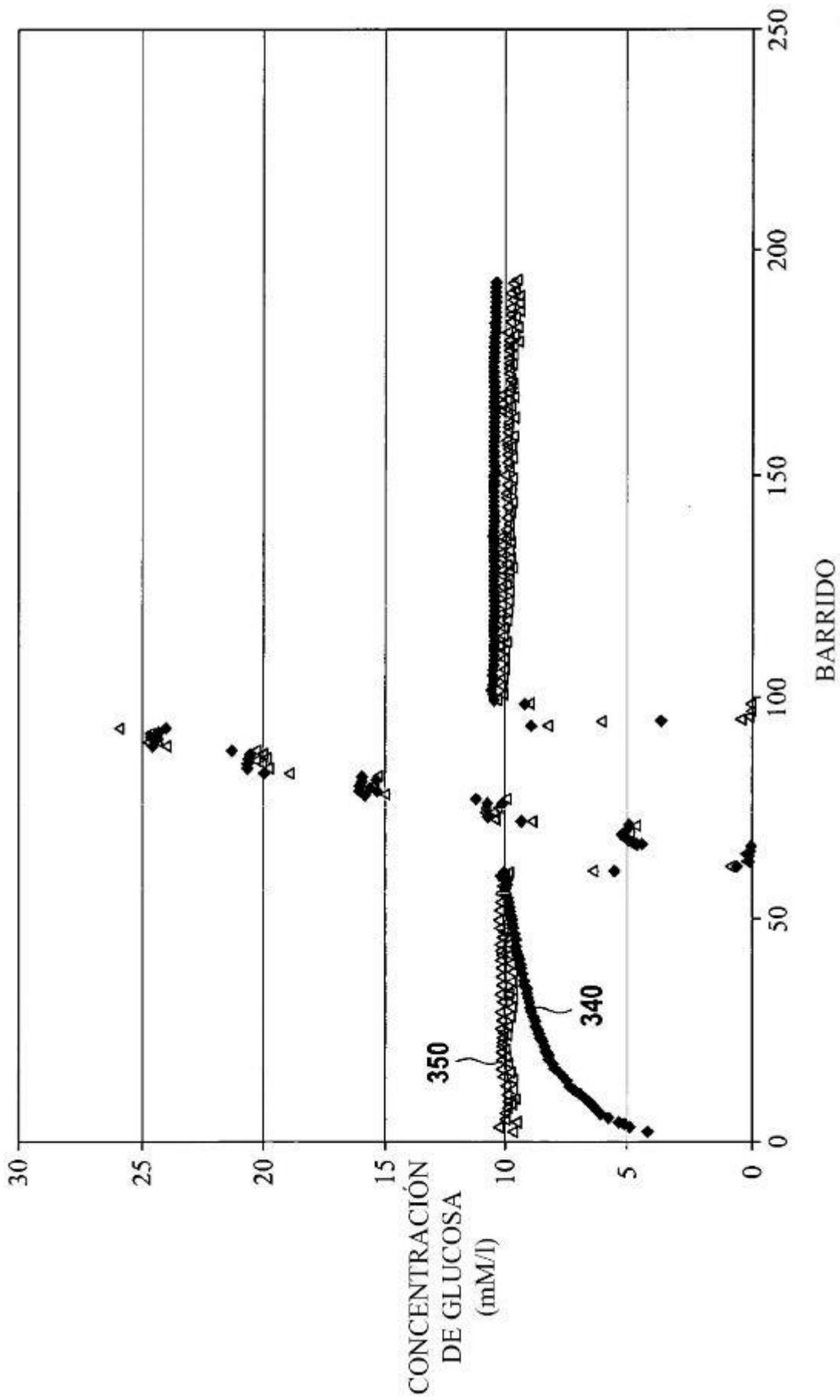
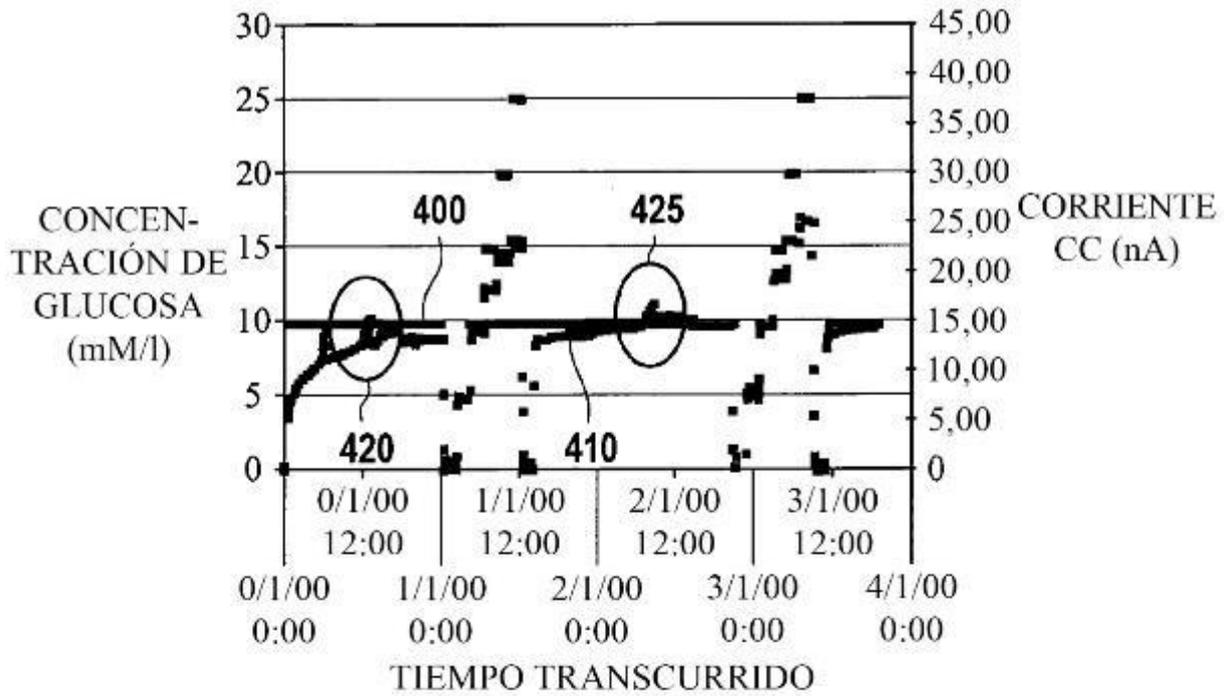
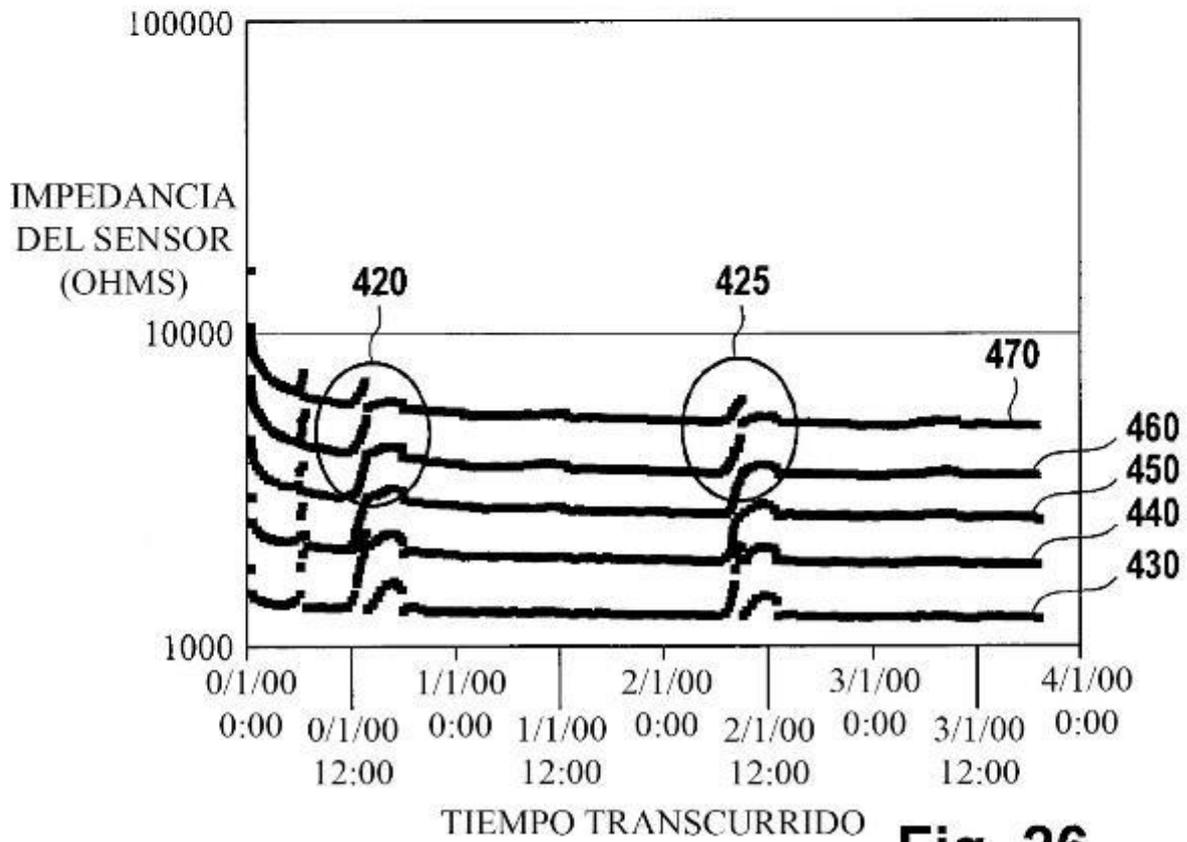


Fig. 24



**Fig. 25**



**Fig. 26**

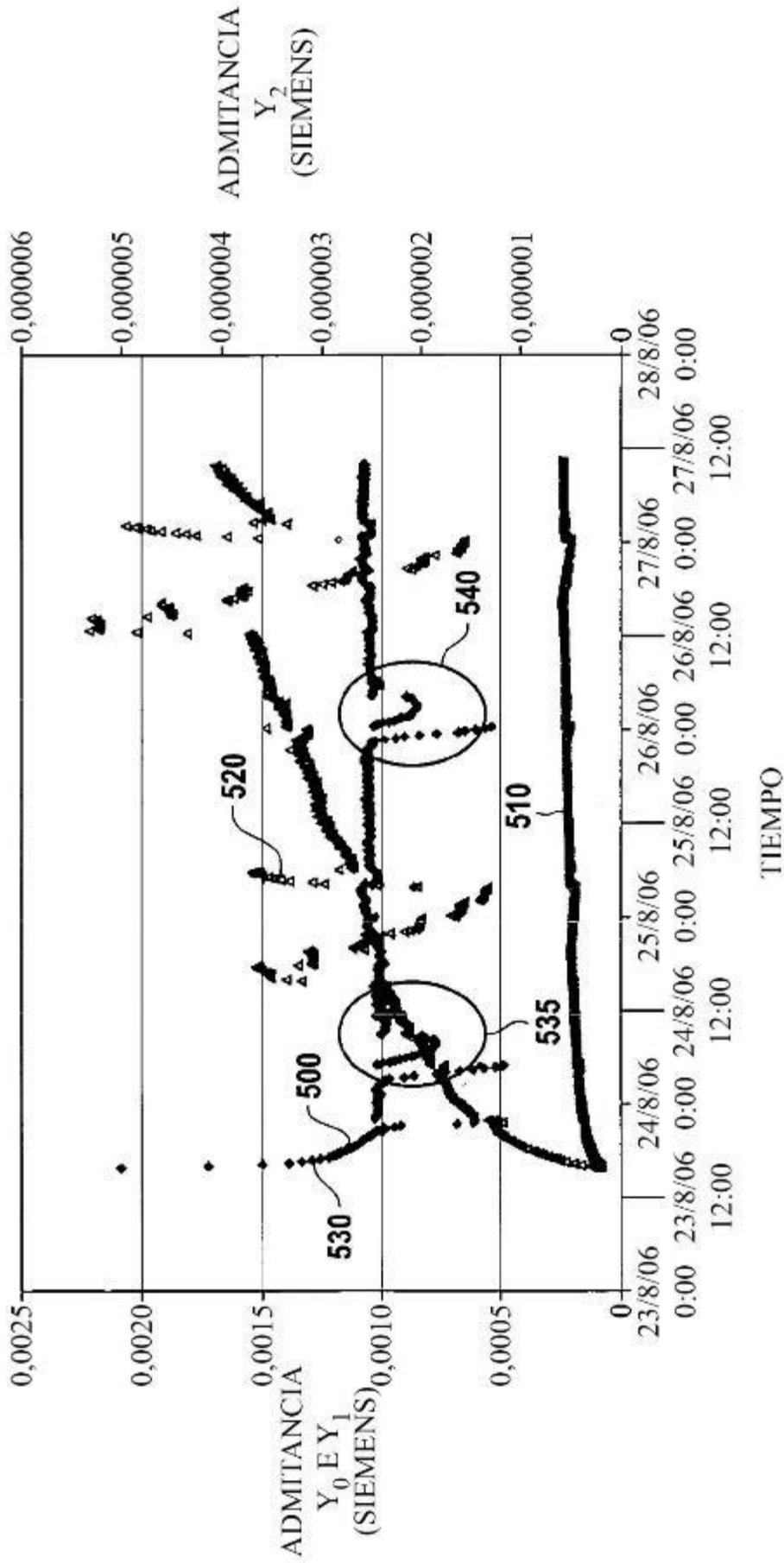


Fig. 27

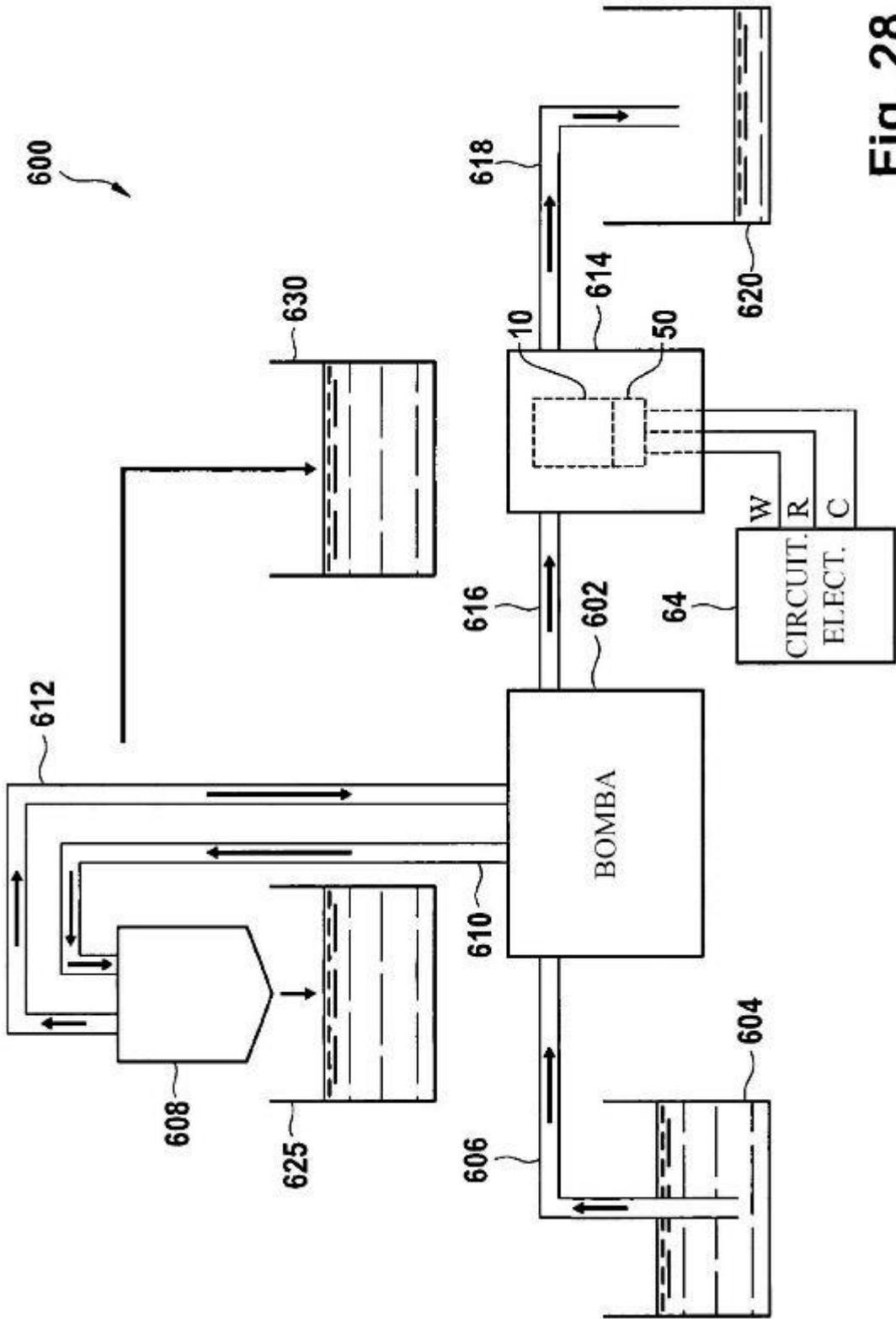


Fig. 28

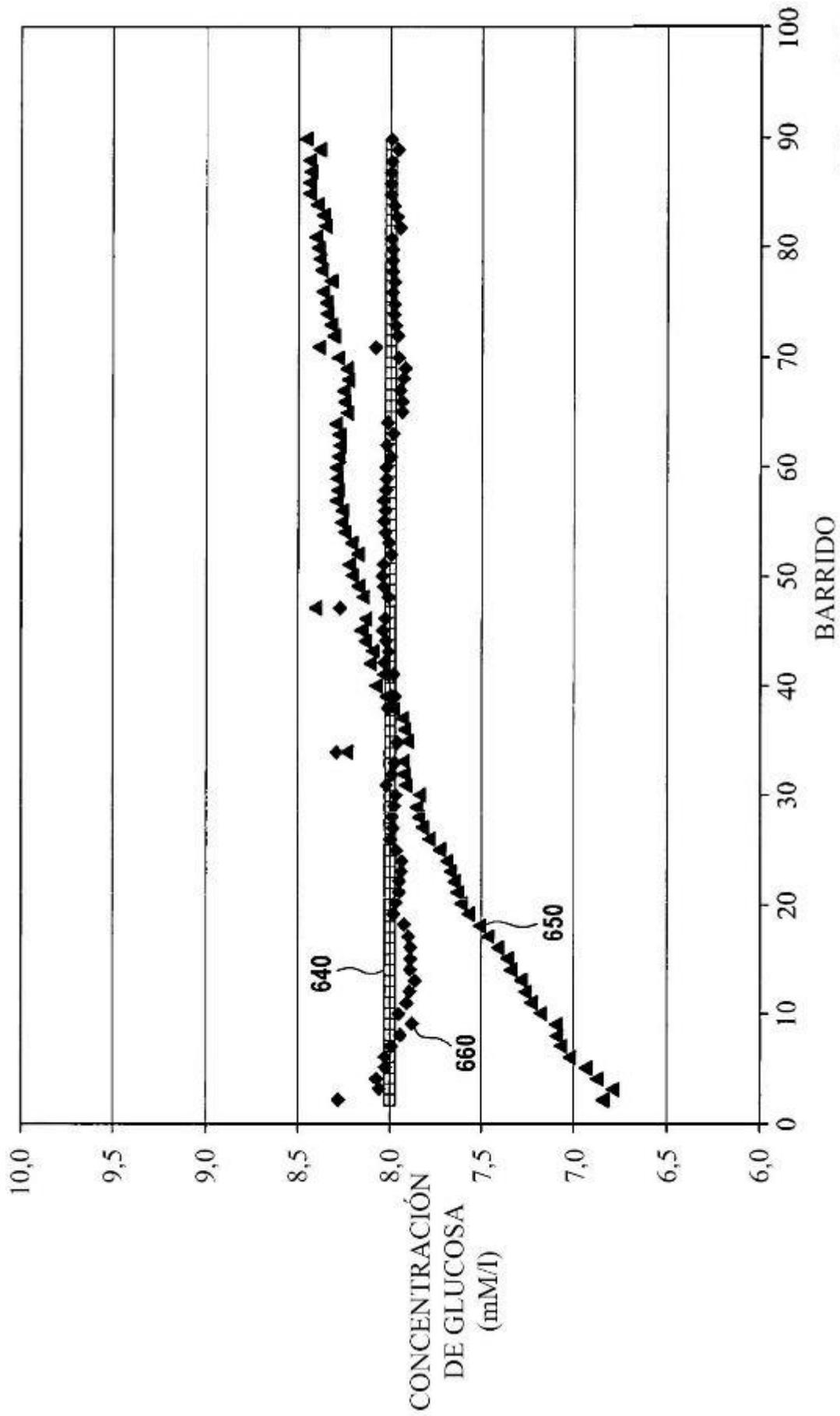


Fig. 29