

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 776 474**

51 Int. Cl.:

A61B 5/1468 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.07.2010 PCT/US2010/042974**

87 Fecha y número de publicación internacional: **27.01.2011 WO11011643**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.07.2010 E 10802926 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.12.2019 EP 2456361**

54 Título: **Sistema de medición continua de analitos**

30 Prioridad:

23.07.2009 US 227967 P

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

30.07.2020

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**HOSS, UDO;
MAZZA, JOHN, CHARLES y
LE, PHU**

74 Agente/Representante:

SALVÀ FERRER, Joan

ES 2 776 474 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 de medición continua de analitos

5 ANTECEDENTES

[0001] Existe un número de casos en los que es deseable o necesario monitorizar la concentración de un analito, como glucosa, lactato u oxígeno, por ejemplo, en el fluido corporal de un cuerpo. Por ejemplo, puede ser deseable monitorizar niveles altos o bajos de glucosa en sangre u otro fluido corporal que pueden ser perjudiciales para un humano.

[0002] En un humano saludable, la concentración de glucosa en sangre se mantiene entre alrededor de 0,8 y aproximadamente 1,2 mg/ml mediante una variedad de hormonas, como la insulina y los glucagones, por ejemplo. Si el nivel de glucosa en sangre se eleva por encima de su nivel normal, se desarrollará hiperglucemia y, como resultado, el asistente podría presentar síntomas. Si la concentración de glucosa en sangre cae por debajo de su nivel normal, se desarrollará hipoglucemia y pueden producirse síntomas en el paciente, como síntomas neurológicos, entre otros. Tanto la hiperglucemia como la hipoglucemia pueden resultar en la muerte si no se tratan. Mantener la glucosa en sangre en una concentración adecuada es, por consiguiente, una parte deseable o necesaria del tratamiento de una persona que es fisiológicamente incapaz de hacerlo sin ayuda, como una persona que sufre de diabetes mellitus.

[0003] Se pueden administrar ciertos compuestos para aumentar o disminuir la concentración de glucosa en sangre en un cuerpo. A modo de ejemplo, se puede administrar insulina a una persona en una gran variedad de maneras, como a través de inyecciones, por ejemplo, a fin de disminuir la concentración de glucosa en sangre de una persona. Adicionalmente, a modo de ejemplo, es posible administrar glucosa a una persona en una variedad de maneras, como directamente, a través de inyecciones o por la administración de una solución intravenosa, por ejemplo, o indirectamente, a través de la ingesta de ciertos alimentos o bebidas, por ejemplo, para aumentar el nivel de glucosa en sangre de esa persona.

[0004] Sin importar el tipo de ajuste usado, típicamente es deseable o necesario determinar la concentración de glucosa en sangre de una persona antes de hacer un ajuste adecuado. Típicamente, la concentración de glucosa en sangre es monitorizada por una persona o, a veces, por un médico que usa una prueba *in vitro* que requiere una muestra de sangre. La persona puede obtener la muestra de sangre mediante la extracción de sangre de una fuente de sangre en su cuerpo, como una vena, usando una aguja o jeringa, por ejemplo, o punzando una porción de su piel, usando un dispositivo de punción, por ejemplo, para hacer que la sangre esté disponible fuera de la piel, a fin de obtener el volumen de muestra necesario para la prueba *in vitro*. A continuación, la muestra de sangre fresca se aplica a un dispositivo de prueba *in vitro*, como una tira reactiva de analitos, a través de la cual pueden usarse procedimientos de detección adecuados, por ejemplo, los procedimientos de detección calorimétricos, electroquímicos o fotométricos, a fin de determinar el nivel de glucosa en sangre real de una persona. El procedimiento anterior proporciona una concentración de glucosa en sangre para un punto de tiempo particular o aislado y, por consiguiente, deben repetirse periódicamente, a fin de monitorizar la glucosa en sangre en un período más largo.

[0005] Convencionalmente, una «prueba de punción en el dedo» se efectúa, en general, para extraer un volumen adecuado de sangre de un dedo para la prueba de glucosa *in vitro*, ya que el tejido de la punta del dedo está altamente perfundido con vasos sanguíneos. Estas pruebas monitorizan la glucosa en períodos de tiempo aislados cuando una persona inicia afirmativamente una prueba en un punto de tiempo dado y, por lo tanto, pueden caracterizarse como pruebas «aisladas». Desafortunadamente, la punta del dedo también está altamente llena de receptores de dolor, lo que puede llevar a una incomodidad significativa durante el procedimiento de extracción de sangre. Desafortunadamente, la consistencia con la que se verifica el nivel de glucosa varía ampliamente entre las personas. Muchos diabéticos consideran que la prueba periódica es inconveniente y, a veces, se olvidan de probar su nivel de glucosa o no tienen tiempo para una prueba adecuada. Adicionalmente, como la punta del dedo está densamente llena de receptores de dolor, lo que provoca una incomodidad significativa durante el procedimiento de extracción de sangre, algunas personas no se inclinarán por probar sus niveles de glucosa con tanta frecuencia como deberían. Estas situaciones podrían resultar en episodios hiperglucémicos o hipoglucémicos.

[0006] Se han desarrollado sistemas de monitorización de glucosa que permiten la extracción de muestras de lugares distintos al dedo y/o que pueden funcionar usando pequeñas muestras de sangre. (Véanse, por ejemplo, las Patentes de EE. UU. N.º 6.120.676, 6.591.125 y 7.299.082). Típicamente, para el funcionamiento adecuado de estos dispositivos, podría requerirse alrededor de un mL o menos de muestra, lo que permite una prueba de glucosa con una muestra de sangre obtenida de la superficie de una palma, una mano, un brazo, un muslo, una pierna, el torso o el abdomen. Aunque es menos doloroso que el enfoque de la prueba de punción en el dedo, estos otros procedimientos de extracción de muestras aún son inconvenientes y también pueden ser algo dolorosos.

[0007] Además de los sistemas de monitorización de glucosa en sangre *in vitro* antes descritos, se han descrito sistemas de monitorización de glucosa en sangre al menos parcialmente implantables, o *in vivo*, los cuales están diseñados para proporcionar una medición *in vivo* continua o semicontinua de la concentración de glucosa de una

persona. Véanse, por ejemplo, las Patentes de EE. UU. N.º 6.175.752, 6.284.478, 6.134.461, 6.560.471, 6.746.582, 6.579.690, 6.932.892 y 7.299.082.

[0008] Un número de estos sistemas *in vivo* se basan en una tecnología de «electrodos enzimáticos», a través de la cual una reacción enzimática que involucra una enzima, tal como la oxidasa de glucosa, la deshidrogenasa de glucosa o similares, se combina con un sensor electroquímico para la determinación del nivel de glucosa de una persona en una muestra del fluido biológico de la persona. A modo de ejemplo, el sensor electroquímico puede colocarse en contacto sustancialmente continuo con una fuente de sangre, por ejemplo, puede insertarse en una fuente de sangre, como una vena u otro vaso sanguíneo, por ejemplo, de modo tal que el sensor esté en contacto continuo con la sangre y pueda monitorizar efectivamente los niveles de glucosa en sangre. Además, a modo de ejemplo, el sensor electroquímico puede colocarse en contacto sustancialmente continuo con fluidos corporales distintos a la sangre, como el fluido dérmico o subcutáneo, por ejemplo, para monitorizar efectivamente los niveles de glucosa en tal fluido corporal, como el fluido intersticial.

[0009] En relación con la monitorización aislada o periódica con el uso de tiras reactivas de analitos, la monitorización continua, por lo general, es más deseable porque puede proporcionar una evaluación más abarcativa de los niveles de glucosa e información más útil, incluyendo información de tendencias predictivas, por ejemplo. La monitorización continua subcutánea de glucosa también es deseable, ya que es típicamente menos invasiva que la monitorización en la sangre a la que se accede desde un vaso sanguíneo.

[0010] Sin importar el tipo de dispositivo de monitorización de analitos implantable que se emplea, se ha observado que las lecturas bajas temporarias del sensor que resultan en errores clínicamente significativos relacionados con el sensor pueden producirse durante un período de tiempo. Por ejemplo, se ha descubierto que durante las primeras 12 a 24 horas del funcionamiento del sensor (después de la implantación), una sensibilidad del sensor de glucosa (definida como la relación entre el nivel actual del sensor de analitos y el nivel de glucosa en sangre) puede ser relativamente baja, un fenómeno al que a veces se hace referencia como «atenuación de señal temprana» (ESA). Adicionalmente, las lecturas bajas del sensor pueden producirse más probablemente en ciertos momentos predecibles, como durante el uso nocturno, a lo que se hace referencia comúnmente como «disminuciones nocturnas». Un sensor de analitos *in vivo* con una sensibilidad más baja de lo normal podría dar valores de glucosa en sangre más bajos que los valores reales, y, por consiguiente, podría subestimar potencialmente la hiperglucemia y disparar falsas alarmas de hipoglucemia.

[0011] Si bien estas lecturas bajas son temporarias, poco frecuentes y, en muchos casos, se resuelven después de un período de tiempo, las desviaciones negativas en las lecturas del sensor suponen restricciones en la monitorización de analitos durante el período en el que se observan las desviaciones. Una manera de abordar este problema es configurar el sistema de monitorización de analitos a fin de demorar las lecturas de informe al usuario hasta que haya pasado este período de desviaciones negativas. Sin embargo, esto deja al usuario vulnerable y confiando en medios alternativos de medición de analitos, por ejemplo, la prueba *in vitro*, durante este tiempo. Otra forma de abordar desviaciones negativas en la sensibilidad del sensor es requerir la calibración frecuente del sensor durante el período de prueba en el que se usa el sensor. A menudo, esto se logra en el contexto de dispositivos de monitorización continua de glucosa mediante el uso de un valor de referencia después de que el sensor ha sido posicionado en el cuerpo, donde el valor de referencia empleado más a menudo se obtiene mediante una punción en el dedo y el uso de un examen de tira reactiva de glucosa en sangre. Sin embargo, estas calibraciones múltiples no son deseables al menos por las razones de que son inconvenientes y dolorosas, como se describió anteriormente.

[0012] Se cree que una causa de falsas lecturas bajas o disminuciones por parte de estos sensores implantables es la presencia de coágulos sanguíneos, también conocidos como «trombos», formados como resultado de la inserción del sensor *in vivo*. Dichos coágulos existen en la proximidad cercana a un sensor de glucosa subcutánea y presentan una tendencia a «consumir» glucosa a una alta velocidad, bajando así la concentración de glucosa local. También puede ocurrir que el sensor implantado reduzca el calibre de los vasos sanguíneos adyacentes, limitando así el suministro de glucosa al sitio del sensor.

[0013] Un enfoque para abordar el problema de las disminuciones es reducir el tamaño del sensor, reduciendo así la probabilidad de formación de trombos tras la implantación y el pinzamiento de la estructura del sensor en los vasos sanguíneos adyacentes, y, por consiguiente, aumentando el flujo de fluido al sensor. Una manera de reducir el tamaño o el área de superficie de al menos la porción implantable de un sensor es proporcionar un sensor en el que los electrodos del sensor y otros componentes y/o capas sensoras se distribuyen en ambas caras del sensor, necesitando así un perfil estrecho del sensor. Los ejemplos de dichos sensores de doble cara se describen en la Patente de EE. UU. N.º 6.175.752, la Publicación de solicitud de patente de EE. UU. N.º 2007/0203407 y la Solicitud de patente provisional N.º 61/165.499 depositada el 31 de marzo de 2009.

[0014] También sería deseable proporcionar sensores para su uso en un sistema de monitorización continua de analitos que presentan variaciones insignificantes, incluyendo ninguna variación o al menos ninguna variación estadística y/o clínicamente significativa, de sensor a sensor. Dichos sensores tendrían que prestarse a ser altamente reproducibles e involucrarían necesariamente el uso de procedimientos de fabricación con una precisión extrema.

[0015] También sería altamente ventajoso proporcionar sistemas de monitorización continua de analitos que son sustancialmente insensibles a, o al menos minimizan, las falsas lecturas bajas debido a los efectos ambientales *in vivo* de la implantación subcutánea, como las ESA y las disminuciones nocturnas. Los dispositivos y sistemas de analitos que resultan de particular interés son aquellos capaces de informar sobre los analitos de manera sustancialmente inmediata y precisa al usuario, de modo tal que las falsas lecturas bajas o las calibraciones frecuentes se minimizan o no existen.

[0016] También sería altamente ventajoso si tales sensores presentaran una construcción que los hiciera incluso menos invasivos que los sensores actualmente disponibles, lo cual adicionalmente minimizaría el dolor y la incomodidad para el usuario.

[0017] El documento de EE. UU. 2009/163789 A1 describe un monitor de analitos que incluye un sensor, una unidad de control del sensor y una unidad de visualización. El sensor presenta un electrodo, la unidad de control presenta una carcasa para la colocación en la piel y recibe una porción del sensor, y la unidad de control también presenta un transmisor para enviar datos a la unidad de visualización.

RESUMEN

[0018] La invención se expone en el conjunto de reivindicaciones adjunto. Las realizaciones de la presente descripción incluyen sistemas de monitorización continua de analitos que usan sensores de analitos implantables o parcialmente implantables que presentan un perfil relativamente pequeño (en comparación con los sensores implantables actualmente disponibles). El tamaño relativamente pequeño de los sensores reduce la probabilidad de sangrado y, por lo tanto, minimiza la formación de trombos tras la implantación y el pinzamiento de la estructura del sensor en los vasos sanguíneos adyacentes, y, por consiguiente, maximiza el flujo de fluido al sensor y reduce la probabilidad de ESA o lecturas bajas del sensor.

[0019] En ciertas realizaciones, los sensores son de doble cara, lo que significa que ambas caras del sustrato del sensor son electroquímicamente funcionales, es decir, que cada cara proporciona al menos un electrodo, reduciendo así el área de superficie necesaria del sensor. Esto permite que los sensores presenten una porción distal o de cola insertable relativamente más pequeña que reduce los efectos ambientales *in vivo* a los que están sujetos. Además, la porción proximal o externa no insertable del sensor también puede presentar un tamaño relativamente reducido.

[0020] Los sistemas de monitorización continua de analitos incluyen una porción o conjunto a montar en la piel y una porción o conjunto remoto. La porción a montar en la piel incluye al menos un transmisor de datos, la batería del transmisor, una porción de la electrónica del sensor y los contactos eléctricos para acoplar eléctricamente el sensor implantado con el transmisor. La porción remota del sistema incluye al menos un receptor de datos y una interfaz de usuario que también pueden estar configurados para la monitorización de glucosa en función de tiras reactivas. La porción del sistema a montar en la piel presenta una carcasa o base que se construye para montarse de manera externa en la piel del paciente y para acoplar mecánica y eléctricamente el sensor implantado con el transmisor. Una pieza de conexión es sostenida de manera extraíble o posicionada dentro de la estructura de la carcasa/base, y esta pieza, cuando se usa con un sensor de doble cara, permite el acoplamiento del sensor al transmisor de una manera eficiente en cuanto al espacio y de bajo perfil. Los componentes del sistema que se montan en la piel, incluyendo la estructura de montaje/acoplamiento asociada, presentan estructuras diminutas complementarias que, junto con el sensor, que es muy pequeño, maximizan la usabilidad y la comodidad del paciente.

[0021] Las realizaciones incluyen además sistemas y dispositivos para implantar los sensores de analitos en cuestión dentro de la piel de un paciente y acoplar, simultáneamente, la unidad externa del sistema de monitorización, que se monta en la piel, al sensor implantado. Ciertos sistemas de inserción incluyen al menos un dispositivo de inserción de operación manual o que se sostiene manualmente y una aguja de inserción que es transportada por el insertador y acoplada de manera extraíble al mismo. En ciertas de estas realizaciones, solo la aguja de inserción es desechable con el insertador o la pistola de inserción siendo reutilizable, lo que reduce el costo general del sistema y proporciona ventajas ambientales. En otras realizaciones, la unidad que se monta en la piel y el sensor se insertan manualmente sin el uso de un dispositivo de inserción.

[0022] Las realizaciones de los sistemas de monitorización continua de analitos en cuestión pueden incluir características y ventajas adicionales. Por ejemplo, ciertas realizaciones no requieren una calibración específica de una persona por parte del usuario, y ciertas de estas realizaciones tampoco requieren ninguna calibración basada en la fábrica. Ciertas otras realizaciones de los sistemas de monitorización continua de analitos son capaces de informar sobre los analitos de manera sustancialmente inmediata y precisa al usuario, de modo tal que las falsas lecturas bajas o las calibraciones frecuentes se minimizan o no existen.

[0023] Los sensores de analitos en cuestión que pueden usarse con los sistemas de monitorización continua en cuestión son altamente reproducibles con variaciones insignificantes o prácticamente inexistentes de sensor a sensor, con respecto a la sensibilidad hacia el analito, por lo que se elimina la necesidad de una calibración basada

en el usuario. Además, en ciertas realizaciones, se proporcionan sensores de analitos que presentan un desplazamiento de sensibilidad predecible en la bandeja y/o *in vivo*. También se proporcionan productos programables por ordenador, incluyendo los dispositivos y/o sistemas que incluyen programación para un perfil desplazamiento de sensor dado. La programación puede usar el perfil de desplazamiento para aplicar un factor de corrección al sistema a fin de eliminar la necesidad de la calibración basada en el usuario.

[0024] Estas y otras características, objetivos y ventajas de la presente descripción serán evidentes para los expertos en la materia al leer los detalles de la presente descripción tal como se describe con más detalle a continuación.

10

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

[0025] En esta invención, se proporciona una descripción detallada de varios aspectos, características y realizaciones de la presente descripción con referencia a los dibujos adjuntos, los cuales se describen brevemente a continuación. Los dibujos son ilustrativos y no han sido dibujos necesariamente a escala, con algunos componentes y características exageradas por cuestiones de claridad. Los dibujos ilustran varios aspectos y las características de la presente descripción y pueden ilustrar una o más realizaciones o ejemplos de la presente descripción en su totalidad o de manera parcial. Un número, letra y/o símbolo de referencia que se usa en un dibujo para hacer referencia a un elemento o característica particular puede usarse en otro dibujo para hacer referencia a un elemento o característica similar.

20

[0026] Lo siguiente se incluye en los dibujos:

La FIG. 1 muestra un diagrama de bloque de un sistema de monitorización y gestión de datos que puede usarse con los sistemas de monitorización continua de analitos de la presente descripción;

La FIG. 2 muestra un diagrama de bloque de una realización de una unidad de transmisor del sistema de monitorización y gestión de datos de la FIG. 1;

La FIG. 3 muestra un diagrama de bloque de una realización de la unidad de recepción/monitorización del sistema de monitorización y gestión de datos de la FIG. 1;

La FIG. 4 muestra un diagrama esquemático de una realización de un sensor de analitos que puede usarse con la presente descripción;

Las FIG. 5A y 5B muestran una vista en perspectiva y otra transversal, respectivamente, de una realización de un sensor de analitos que puede usarse con la presente descripción;

las FIG. 6A, 6B y 6C muestran las vistas laterales superior, inferior y transversal, respectivamente, de una realización de un sensor de analitos de doble cara que puede usarse con la presente descripción;

Las FIG. 7A, 7B y 7C muestran las vistas laterales superior, inferior y transversal, respectivamente, de otra realización de un sensor de analitos de doble cara que puede usarse con la presente descripción;

Las FIG. 8A y 8B muestran una vista en perspectiva y una vista superior, respectivamente, de una realización de un sistema de monitorización continua de analitos de la presente descripción, con el uso de un sensor de analitos de doble cara;

Las FIG. 9A a 9E muestran varias vistas de otra realización de un sistema de monitorización continua de analitos de la presente descripción que utiliza un sensor de analitos de doble cara diferente; específicamente, la FIG. 9A es una vista transversal de la unidad de control del sistema, que incluye el transmisor, una estructura de montaje sobre la piel y un conector eléctrico/mecánico con un sensor de analitos unido operativamente al mismo; la FIG. 9B es una vista ampliada del conector y el sensor de analitos; la FIG. 9C es una vista ampliada de recorte parcial del conector mecánico/eléctrico y el sensor de analitos; la FIG. 9D es una vista transversal a lo largo de la porción de recorte del conector tomada a lo largo de las líneas D-D de la FIG. 9C; la FIG. 9E es una vista transversal del núcleo de acoplamiento, tomado a lo largo de las líneas E-E de la FIG. 9C y los pines asociados del transmisor del sistema;

las FIG. 10A a 10F son representaciones esquemáticas que ilustran el uso de un sistema de inserción de la presente descripción para insertar el sistema de monitorización continua de analitos de las FIG. 9A a 9E sobre/en la piel de un paciente;

las FIG. 11A muestran una vista lateral y una vista superior, respectivamente, de una aguja de inserción del sistema de inserción de las FIG. 10A a 10F que presenta el sensor de analitos de doble cara de las FIG. 9A a 9E anidado operativamente en el mismo; y

las FIG. 12A y 12B son una vista superior y una vista inferior, respectivamente, de otro sistema de monitorización continua de analitos de la presente descripción.

55

DESCRIPCIÓN DETALLADA

60

[0027] Antes de describir las realizaciones de la presente descripción, debe entenderse que la presente descripción no se limita a las realizaciones particulares descritas, ya que las mismas, por supuesto, pueden variar. También debe entenderse que la terminología usada en esta invención solo tiene la finalidad de describir formas de realización particulares y no pretende ser limitativa, ya que el alcance de la presente descripción solo se verá limitado por las reivindicaciones adjuntas.

65

- [0028]** Cuando se proporciona un intervalo de valores, debe entenderse que todos los valores intermedios, hasta la décima parte de la unidad del límite inferior a menos que el contexto dicte claramente lo contrario, entre el límite superior e inferior de ese intervalo y cualquier otro valor establecido o intermedio en ese intervalo establecido quedan abarcados dentro de la descripción. Los límites superior e inferior de estos intervalos más pequeños se pueden incluir independientemente en los intervalos más pequeños y quedan englobados dentro de las realizaciones de la presente descripción, sometidos a cualquier límite de exclusión específico en el intervalo establecido. Cuando el intervalo establecido incluye uno o ambos límites, los intervalos que excluyen ambos o uno de esos límites incluidos también están incluidos en la presente descripción.
- 10 **[0029]** Generalmente, las realizaciones de la presente descripción se refieren a procedimientos y dispositivos para detectar, al menos, un analito tal como la glucosa, en el fluido corporal. Realizaciones Se relacionan con la monitorización continua y/o automática *in vivo* del nivel de uno o más analitos usando un sistema de monitorización continua de analitos que incluye un sensor de analitos para la detección *in vivo* de un analito, como glucosa, lactato y similares, en un fluido corporal. Las realizaciones incluyen sensores de analitos totalmente implantables y sensores de analitos en los que solo una porción del sensor se posiciona bajo la piel y una porción del sensor reside encima de la piel, por ejemplo, para hacer contacto con una unidad de control, un transmisor, un receptor, un tranceptor, un procesador, etc. Al menos una porción de un sensor puede ser, por ejemplo, posicionable en un paciente para la monitorización continua o semicontinua de un nivel de un analito en el fluido intersticial de un paciente. Para los objetivos de esta descripción, la monitorización continua y la monitorización semicontinua se usarán indistintamente, a menos que se indique lo contrario. La respuesta del sensor puede correlacionarse y/o convertirse a niveles de analitos en la sangre u otros fluidos. En ciertas realizaciones, un sensor de analitos puede posicionarse en contacto con fluidos intersticiales a fin de detectar el nivel de glucosa, cuya glucosa detectada se puede usar para inferir el nivel de glucosa en el torrente sanguíneo del paciente. Los sensores de analitos pueden insertarse en una vena, arteria u otra parte del cuerpo que contenga fluido. Las realizaciones de los sensores de analitos de la presente descripción pueden configurarse para monitorizar el nivel de analitos a lo largo de un período de tiempo que puede variar desde minutos, horas, días, semanas o más.
- 15 20 25
- [0030]** La FIG. 1 muestra un sistema de monitorización y gestión de datos tal como, por ejemplo, un sistema de monitorización de analitos 100 (por ejemplo, la glucosa) según determinadas realizaciones. Las realizaciones de la descripción en cuestión se describen adicional y principalmente con respecto a dispositivos y sistemas de monitorización de glucosa, y procedimientos para la detección de glucosa, solo por cuestiones de conveniencia, y dicha descripción no pretende de modo alguno limitar el alcance de la presente descripción. Debe entenderse que el sistema de monitorización de analitos puede configurarse para monitorizar diferentes analitos en lugar de, o adicionalmente a, la glucosa, por ejemplo, al mismo tiempo o en momentos diferentes.
- 30 35
- [0031]** Los analitos que se pueden monitorizar incluyen, entre otros, acetilcolina, amilasa, bilirrubina, colesterol, gonadotropina coriónica, creatina quinasa (p. ej., CK-MB), creatina, creatinina, ADN, fructosamina, glucosa, glutamina, hormonas de crecimiento, hormonas, cuerpos cetónicos, lactato, oxígeno, peróxido, antígeno prostático específico, protrombina, ARN, hormona estimulante de la tiroides y troponina. La concentración de fármacos tales como, por ejemplo, antibióticos (p. ej., gentamicina, vancomicina y similares), digitoxina, digoxina, fármacos adictivos, teofilina y warfarina, también se pueden monitorizar. En aquellas realizaciones que monitorizan más de un analito, los analitos pueden monitorizarse en el mismo momento o en tiempos diferentes.
- 40
- [0032]** El sistema de monitorización de analitos 100 incluye un sensor 101, una unidad de procesamiento de datos 102 que puede conectarse al sensor 101 y una unidad de recepción principal 104 que está configurada para comunicarse con la unidad de procesamiento de datos 102 mediante un enlace de comunicación 103. En determinadas realizaciones, la unidad de recepción principal 104 puede estar configurada además para transmitir datos a un terminal de procesamiento de datos 105 que evalúa o, de alguna manera, procesa o formatea los datos recibidos por la unidad de recepción principal 104. El terminal de procesamiento de datos 105 puede estar configurado para recibir datos directamente desde la unidad de procesamiento de datos 102 a través de un enlace de comunicación que puede configurarse opcionalmente en comunicación bidireccional. Además, la unidad de procesamiento de datos 102 puede incluir un transmisor o un tranceptor para transmitir y/o recibir datos hacia y/o desde la unidad de recepción principal 104, y/o el terminal de procesamiento de datos 105 y/u, opcionalmente, la unidad de recepción secundaria 106.
- 45 50
- [0033]** Como también se muestra en la FIG. 1, hay una unidad de recepción secundaria opcional 106 que está acoplada de forma operativa al enlace de comunicación 103 y está configurada para recibir los datos transmitidos desde la unidad de procesamiento de datos 102. La unidad de recepción secundaria 106 puede estar configurada para comunicarse con la unidad de recepción principal 104, así como también con el terminal de procesamiento de datos 105. La unidad de recepción secundaria 106 puede estar configurada en comunicación inalámbrica bidireccional con cada unidad de recepción principal 104 y el terminal de procesamiento de datos 105. Como se analiza en más detalle a continuación, en determinadas realizaciones la unidad de recepción secundaria 106 puede ser un receptor afuncional en comparación con la unidad de recepción principal, es decir, la unidad de recepción secundaria puede incluir un número limitado o mínimo de funciones y características en comparación con la unidad de recepción principal 104. Como tal, la unidad de recepción secundaria 106 puede incluir una carcasa compacta más pequeña (en una o más, incluidas todas las dimensiones), o integrada en un dispositivo tal como un reloj de pulsera, banda de brazo, etc., por
- 55 60 65

ejemplo. De manera alternativa, la unidad de recepción secundaria 106 puede configurarse con funciones y características iguales o, sustancialmente, similares a las de la unidad de recepción principal 104. La unidad de recepción secundaria 106 puede incluir una parte de acoplamiento que se empareja con una unidad de apoyo al acoplamiento para su colocación, por ejemplo, en la cabecera para la monitorización nocturna, y/o un dispositivo de comunicación bidireccional. Una base de acoplamiento puede recargar una fuente de alimentación.

[0034] Solamente un sensor 101, la unidad de procesamiento de datos 102 y el terminal de procesamiento de datos 105 se muestran en la realización del sistema de monitorización de analitos 100 ilustrado en la FIG. 1. Sin embargo, un experto en la técnica observará que el sistema de monitorización de analitos 100 puede incluir más de un sensor 101 y/o más de una unidad de procesamiento de datos 102, y/o más de un terminal de procesamiento de datos 105. Pueden colocarse múltiples sensores en un paciente para la monitorización de analitos al mismo tiempo o en momentos diferentes. En determinadas realizaciones, la información de analitos obtenida por un primer sensor colocado se puede emplear a modo de comparación con la información de analitos obtenida por un segundo sensor. Esto puede ser útil para confirmar o validar la información de analitos obtenida de uno o ambos sensores. Esta redundancia puede ser útil si la información de analitos se considera en las decisiones críticas relacionadas con la terapia.

[0035] El sistema de monitorización de analitos 100 puede ser un sistema de monitorización continua o semicontinua. En un entorno de componentes múltiples, cada componente puede configurarse para ser identificado de manera única por uno o más de los otros componentes en el sistema, de manera que el conflicto de comunicación pueda resolverse fácilmente entre los diversos componentes dentro del sistema de monitorización de analitos 100. Por ejemplo, pueden utilizarse identificadores únicos, canales de comunicación y similares.

[0036] En determinadas realizaciones, el sensor 101 está colocado físicamente en, y/o sobre, el cuerpo de un usuario cuyo nivel de analitos está siendo supervisado. El sensor 101 se puede configurar para muestrear de manera continua o semicontinua el nivel de analitos del usuario automáticamente (sin que el usuario inicie el muestreo), en función de un intervalo programado, como, por ejemplo, entre otros, una vez por minuto, una vez cada cinco minutos y así sucesivamente, y convertir el nivel de analitos del muestreo en una señal correspondiente para la transmisión por parte de la unidad de procesamiento de datos 102. La unidad de procesamiento de datos 102 se puede acoplar al sensor 101 de manera que ambos dispositivos se colocan en, o sobre, el cuerpo del usuario, con al menos una parte del sensor de analitos 101 colocado transcutáneamente. La unidad de procesamiento de datos 102 puede incluir un elemento de fijación, como un adhesivo o similar, a fin de asegurarlo al cuerpo del usuario. Se puede usar un punto de soporte (no se muestra), que puede unirse al usuario y emparejarse con la unidad 102. Por ejemplo, un punto de soporte puede incluir una superficie adhesiva. La unidad de procesamiento de datos 102 realiza funciones de procesamiento de datos, donde dichas funciones pueden incluir, pero no están limitadas a, filtrado y codificación de señales de datos, cada una de las cuales corresponde a un nivel de analitos muestreado del usuario para la transmisión a la unidad de recepción primaria 104 mediante el enlace de comunicación 103. En una realización, el sensor 101 o la unidad de procesamiento de datos 102 o una unidad combinada de procesamiento de datos/sensores puede ser implantable completamente debajo de la capa de piel del usuario.

[0037] En ciertas realizaciones, la unidad de recepción principal 104 puede incluir una sección de interfaz de señal que incluye un receptor de radiofrecuencia (RF) y una antena configurada para comunicarse con la unidad de procesamiento de datos 102 a través del enlace de comunicación 103 y una sección de procesamiento de datos para procesar los datos recibidos desde la unidad de procesamiento de datos 102 tal como decodificación de datos, detección y corrección de errores, generación del reloj de datos, recuperación de bits de datos, etc., o cualquier combinación de los mismos.

[0038] En funcionamiento, la unidad de recepción principal 104 en determinadas realizaciones está configurada para sincronizarse con la unidad de procesamiento de datos 102 e identificar de manera única la unidad de procesamiento de datos 102, en función de, por ejemplo, una información de identificación de la unidad de procesamiento de datos 102 y, posteriormente, recibir de manera continua o semicontinua las señales transmitidas desde la unidad de procesamiento de datos 102 asociadas con los niveles de analitos supervisados y detectados por el sensor 101. Con referencia de nuevo a la FIG. 1, el terminal de procesamiento de datos 105 puede incluir un ordenador personal, un ordenador portátil tal como una laptop o un dispositivo portátil (por ejemplo, asistentes digitales personales (PDA), un teléfono tal como un teléfono celular (por ejemplo, un teléfono móvil multimedia y con acceso a Internet, como un iPhone o un teléfono similar), reproductor de mp3, buscapersonas, etc., dispositivo de administración de fármaco, cada uno de los cuales puede estar configurado para la comunicación de datos con el receptor a través de una conexión cableada o inalámbrica. Adicionalmente, el terminal de procesamiento de datos 105 puede estar conectado además a una red de datos (no se muestra) para almacenar, recuperar, actualizar y/o analizar los datos correspondientes al nivel de analitos detectado en el usuario.

[0039] El terminal de procesamiento de datos 105 puede incluir un dispositivo de infusión tal como una bomba de infusión de insulina o similar, que puede configurarse para administrar insulina a los pacientes, y que puede configurarse para comunicarse con la unidad de recepción principal 104 y recibir, entre otros, el nivel de analitos que se ha medido. De manera alternativa, la unidad de recepción principal 104 puede configurarse para integrar un

dispositivo de infusión en la misma de manera que la unidad de recepción principal 104 esté configurada para administrar terapia de insulina (u otro fármaco adecuado) a los pacientes, por ejemplo, para administrar y modificar perfiles basales, así como para determinar los bolos adecuados para su administración en función de, entre otros, los niveles de analitos detectados y recibidos desde la unidad de procesamiento de datos 102. Un dispositivo de infusión
5 puede ser un dispositivo externo o un dispositivo interno (completamente implantable en un usuario).

[0040] En ciertas realizaciones, el terminal de procesamiento de datos 105, que puede incluir una bomba de insulina, puede configurarse para recibir las señales de analitos desde la unidad de procesamiento de datos 102, y así incorporar las funciones de la unidad de recepción principal 104, incluido el procesamiento de datos para administrar
10 la terapia de insulina en el paciente y la monitorización de analitos. En determinadas realizaciones, el enlace de comunicación 103 así como una o más de las otras interfaces de comunicación que se muestran en la FIG. 1 puede utilizar uno o más de un protocolo de comunicación RF, un protocolo de comunicación por infrarrojos, un protocolo de comunicación por Bluetooth®, un protocolo de comunicación inalámbrico 802.11x, o un protocolo de comunicación inalámbrico equivalente que permita la comunicación segura e inalámbrica de varias unidades (por ejemplo, según los
15 requisitos de la HIPPA), mientras se evitan posibles colisiones e interferencias de datos.

[0041] La FIG. 2 muestra un diagrama de bloque de una realización de una unidad de procesamiento de datos del sistema de monitorización y detección de datos que se muestra en la FIG. 1. Los componentes de entrada y/o interfaz de usuario pueden estar incluidos o una unidad de procesamiento de datos puede estar libre de los
20 componentes de entrada y/o interfaz de usuario. En ciertas realizaciones, uno o más circuitos integrados específicos de la aplicación (ASIC) pueden usarse para implementar una o más funciones o rutinas asociadas a las operaciones de la unidad de procesamiento de datos (y/o la unidad de recepción), usando, por ejemplo, uno o más búferes o máquinas de estado.

[0042] Como se puede observar en la realización de la FIG. 2, la unidad sensora 101 (FIG. 1) incluye cuatro contactos, tres de los cuales son electrodos; el electrodo de trabajo (W) 210, el electrodo de referencia (R) 212 y el electrodo de conteo (C) 213, cada uno acoplado operativamente a la interfaz análoga 201 de la unidad de procesamiento de datos 102. Esta realización también muestra un contacto de protección opcional (G) 211. Pueden emplearse menos o más electrodos. Por ejemplo, las funciones del electrodo de conteo y del de referencia pueden
30 ser efectuadas por un único electrodo de conteo/referencia, puede haber más de un electrodo de trabajo y/o de referencia y/o de conteo, etc.

[0043] La FIG. 3 es un diagrama de bloque de una realización de una unidad de recepción/monitorización, como la unidad de recepción primaria 104 del sistema de monitorización y gestión mostrado en la FIG. 1. La unidad de recepción principal 104 puede incluir uno o más de: una interfaz de tira reactiva de glucosa en sangre 301, para la prueba *in vitro*, un receptor de RF 302, una entrada 303, una sección de monitorización de temperatura 304 y un reloj 305, cada uno de los cuales está acoplado de forma operativa a una sección de procesamiento y almacenamiento 307. La unidad de recepción principal 104 también incluye una fuente de alimentación 306 acoplada de forma operativa a una sección de monitorización y conversión de energía 308. Además, la sección de monitorización y conversión de
40 energía 308 también está acoplada al procesador de recepción 307. Además, también se muestra una sección de comunicación en serie del receptor 309, y una salida 310, cada una acoplada de forma operativa a la unidad de procesamiento y almacenamiento 307. El receptor puede incluir componentes de entrada y/o interfaz de usuario o puede estar libre de componentes de entrada y/o interfaz de usuario.

[0044] En determinadas realizaciones que presentan una interfaz de tira reactiva 301, la interfaz incluye una parte de prueba de nivel de glucosa que recibe una prueba de glucosa en sangre (u otra muestra de fluido corporal) o información relacionada con la misma. Por ejemplo, la interfaz puede incluir un puerto de la tira reactiva que recibe una tira reactiva de glucosa. El dispositivo puede determinar el nivel de glucosa de la tira reactiva y, opcionalmente, visualizar (o indicar de algún modo) el nivel de glucosa en la salida 310 de la unidad de recepción principal 104. Se puede emplear cualquier tira reactiva adecuada, por ejemplo, tiras reactivas que solo requieren una cantidad muy pequeña (por ejemplo, un microlitro o menos, por ejemplo, 0,5 microlitros o menos, por ejemplo, 0,1 microlitro o menos) de muestra aplicada a la tira para obtener información exacta de la glucosa, por ejemplo, tiras reactivas de glucosa en sangre Freestyle® y Precision® de Abbott Diabetes Care Inc. La información de la glucosa obtenida mediante el dispositivo de prueba de la glucosa *in vitro* puede utilizarse para una variedad de propósitos, cálculos, etc. Por ejemplo,
55 la información puede utilizarse para calibrar el sensor 101 (sin embargo, la calibración de los sensores en cuestión podría no ser necesaria), confirmar los resultados del sensor 101 para aumentar la confianza del mismo (por ejemplo, en los casos en que la información obtenida por el sensor 101 se emplea en decisiones relacionadas con la terapia), etc. Los sistemas de monitorización de glucosa en sangre ejemplares se describen, por ejemplo, en las Patentes de EE. UU. N.º 6.071.391, 6.120.676, 6.338.790 y 6.616.819 y en las Solicitudes de EE. UU. N.º 11/282.001 y 11/225.659.

[0045] En realizaciones adicionales, la unidad de procesamiento de datos 102 y/o la unidad de recepción primaria 104 y/o la unidad de recepción secundaria 106, y/o el terminal de procesamiento de datos/sección de infusión 105 pueden configurarse para recibir el valor de glucosa en sangre de una conexión cableada o de forma inalámbrica a través de un enlace de comunicación desde, por ejemplo, un medidor de glucosa en sangre. En realizaciones
65 adicionales, un usuario que manipula o utiliza el sistema 100 de monitorización de analitos (FIG. 1) puede introducir

manualmente el valor de glucosa en sangre con, por ejemplo, una interfaz de usuario (por ejemplo, un teclado, teclado táctil, órdenes de voz y similares) incorporado en la unidad o las unidades de procesamiento de datos 102, la unidad de recepción principal 104, la unidad de recepción secundaria 106 o el terminal de procesamiento de datos/sección de infusión 105.

5

[0046] En las Patentes de EE. UU. N.º 5.262.035, 5.262.305, 5.264.104, 5.320.715, 5.593.852, 6.103.033, 6.134.461, 6.175.752, 6.560.471, 6.579.690, 6.605.200, 6.654.625, 6.746.582 y 6.932.894, y en la Solicitud de Patente Publicada de EE. UU. N.º 2004/0186365 y 2005/0182306, se proporcionan descripciones detalladas adicionales.

10 **[0047]** La FIG. 4 muestra esquemáticamente una realización de un sensor de analitos que puede usarse en los sistemas de monitorización continua de analitos que acaban de describirse. Esta realización del sensor incluye los electrodos 401, 402 y 403 sobre una base 404. Los electrodos (y/u otras características) pueden aplicarse o, de otro modo, procesarse usando cualquier tecnología adecuada, por ejemplo, deposición química de vapor (CVD), deposición física de vapor, pulverización, pulverización reactiva, impresión, recubrimiento, ablación (por ejemplo, 15 ablación por láser), pintura, recubrimiento por inmersión, grabado y similares. Los materiales conductores incluyen, entre otros, aluminio, carbón (como grafito), cobalto, cobre, galio, indio, iridio, acero, plomo, magnesio, mercurio (como una amalgama), níquel, niobio, osmio, paladio, platino, renio, rodio, selenio, silicio (por ejemplo, silicio policristalino dopado), plata, tantalio, estaño, titanio, tungsteno, uranio, vanadio, zinc, circonio, mezclas de los mismos y aleaciones, óxidos o compuestos metálicos de estos elementos.

20

[0048] El sensor puede implantarse en su totalidad en un usuario o puede configurarse de modo tal que solo una porción (interna) se posicione dentro de un usuario y otra porción (externa) se posicione fuera de un usuario. Por ejemplo, el sensor 400 puede incluir una porción que puede posicionarse encima de una superficie de la piel 410 y una porción que se posiciona debajo de la piel. En tales realizaciones, la porción externa puede incluir contactos 25 (conectados a los electrodos respectivos de la segunda porción por medio de trazas) para conectarse con otro dispositivo, también externo al usuario, como una unidad de transmisión. Si bien la realización de la FIG. 4 muestra tres electrodos lado a lado en la misma superficie de la base 404, se contemplan otras configuraciones, por ejemplo, menos o más electrodos, algunos o todos los electrodos en superficies diferentes de la base o presentes en otra base, algunos o todos los electrodos apilados, algunos o todos los electrodos enrollados (por ejemplo, un electrodo enrollado 30 alrededor o en torno a otro(s) electrodo(s) enrollado(s)), electrodos de diferentes materiales y dimensiones, etc.

[0049] La FIG. 5A muestra una vista en perspectiva de una realización de un sensor electroquímico de analitos 500 de la presente descripción que presenta una primera porción (la cual, en esta realización, puede estar caracterizada como una porción principal o de cuerpo) posicionable encima de una superficie de la piel 510, y una 35 segunda porción (la cual, en esta realización, puede estar caracterizada como una porción menor o de cola) que incluye una punta de inserción 530, posicionable debajo de la piel, por ejemplo, penetrando a través de la piel y dentro de, por ejemplo, un espacio subcutáneo 520, en contacto con el biofluido del usuario, como el fluido intersticial. Las porciones de contacto de un electrodo de trabajo 501, un electrodo de referencia 502 y un electrodo de conteo 503 se posicionan en la porción del sensor 500 situada encima de la superficie de la piel 510. El electrodo de trabajo 501, un 40 electrodo de referencia 502 y un electrodo de conteo 503 se muestran en la segunda sección y, particularmente, en la punta de inserción 530. Las trazas pueden proporcionarse desde el electrodo en la punta del contacto, como se muestra en la FIG. 5A. Debe entenderse que pueden proporcionarse más o menos electrodos en un sensor. Por ejemplo, un sensor puede incluir más de un electrodo de trabajo y/o los electrodos de conteo y referencia pueden ser un único electrodo de conteo/referencia, etc.

45

[0050] La FIG. 5B muestra una vista transversal de una porción del sensor 500 de la FIG. 5A. Los electrodos 501, 502 y 503 del sensor 500, así como también el sustrato y las capas dieléctricas se proporcionan en una configuración o construcción en capas. Por ejemplo, como se muestra en la FIG. 5B, en un aspecto, el sensor 500 (como la unidad sensora 101 FIG. 1), incluye una capa de sustrato 504 y una primera capa conductora 501, como de 50 carbono, oro, etc., dispuesta en al menos una porción de la capa de sustrato 504 y que puede proporcionar el electrodo de trabajo. También se muestra un componente o capa sensora 508 dispuesta en al menos una porción de la primera capa conductora 501, la cual se analizará con más detalles a continuación. En esta invención, al área de la capa conductora cubierta por la capa sensora se hace referencia como el área activa. Una primera capa de aislamiento, como una primera capa dieléctrica 505 se dispone o coloca en al menos una porción de la primera capa conductora 55 501 y, además, una segunda capa conductora 502 puede disponerse o apilarse arriba de al menos una porción de la primera capa de aislamiento (o capa dieléctrica) 505 y puede proporcionar el electrodo de referencia. En un aspecto, la capa conductora 502 puede incluir una capa de plata/cloruro de plata (Ag/AgCl), oro, etc. Una segunda capa aislante 506, como una capa dieléctrica en una realización puede disponerse o colocarse en al menos una porción de la segunda capa conductora 509. Además, una tercera capa conductora 503 puede proporcionar un electrodo de conteo 60 503. El mismo puede posicionarse en al menos una porción de la segunda capa de aislamiento 506. Por último, una tercera capa de aislamiento 507 puede disponerse o colocarse en al menos una porción de la tercera capa conductora 503. De esta manera, el sensor 500 puede presentar capas de manera tal que al menos una porción de cada una de las capas conductoras esté separada mediante una capa de aislamiento respectiva (por ejemplo, una capa dieléctrica). Las realizaciones de las FIG. 5A y 5B muestran que las capas presentan diferentes longitudes. Algunas o todas las 65 capas pueden presentar las mismas o diferentes longitudes y/o anchos.

[0051] Además de los electrodos, la capa sensora y la capa dieléctrica, el sensor 500 puede incluir también una sonda de temperatura, una capa de límite de transporte en masa, una capa biocompatible y/u otros componentes opcionales (de los cuales no se ilustra ninguno). Cada uno de estos componentes mejora el funcionamiento del sensor y/o resulta del sensor.

5

[0052] El sustrato 504 puede formarse usando una variedad de materiales no conductores, incluyendo, por ejemplo, materiales poliméricos o plásticos y cerámicos. (Debe entenderse que el sustrato incluye cualquier material dieléctrico de un sensor, por ejemplo, alrededor y/o entre medio de los electrodos de un sensor tal como un sensor en la forma de un cable, en el que los electrodos del sensor son cables separados por un sustrato.) En algunas realizaciones, el sustrato es flexible. Por ejemplo, si el sensor está configurado para su implantación en un paciente, entonces, el sensor puede estar hecho flexible (aunque también se pueden usar sensores rígidos para sensores implantables) a fin de reducir el dolor para el paciente y el daño al tejido provocado por la implantación y/o el uso del sensor. A menudo, un sustrato flexible aumenta la comodidad del paciente y permite una gama más amplia de actividades. Los materiales adecuados para un sustrato flexible incluyen, por ejemplo, materiales plásticos o poliméricos no conductores y otros materiales no conductores, flexibles y deformables. Los ejemplos de materiales plásticos o poliméricos útiles incluyen termoplásticos tales como policarbonatos, poliésteres (por ejemplo, Mylar™ y tereftalato de polietileno (PET)), cloruro de polivinilo (PVC), poliuretanos, poliéteres, poliamidas, polimidas o copolímeros de estos termoplásticos, como el PETG (tereftalato de polietileno modificado con glicol).

10

15

[0053] En otras realizaciones, los sensores, o al menos una porción de los sensores, se hacen usando un sustrato relativamente rígido, por ejemplo, para brindar soporte estructural contra flexiones o rupturas. Los ejemplos de materiales rígidos que se pueden usar como el sustrato incluyen cerámicas escasamente conductoras, como el óxido de aluminio y el dióxido de silicio. Una ventaja del sensor implantable que presenta un sustrato rígido es que el sensor 500 puede presentar un punto filoso y/o un borde filoso para ayudar en la implantación de un sensor sin un dispositivo de inserción adicional. Se apreciará que, para muchos sensores y aplicaciones de sensores, tanto los sensores rígidos como los sólidos funcionarán de manera adecuada. La flexibilidad del sensor también se puede controlar y puede variar a lo largo de una continuidad por medio del cambio, por ejemplo, de la composición y/o el grosor y/o el ancho del sustrato (y/o la composición y/o el grosor y/o el ancho de uno o más electrodos u otro material de un sensor).

20

25

[0054] Además de las consideraciones al respecto de la flexibilidad, a menudo resulta deseable que los sensores implantables presenten un sustrato no tóxico. Por ejemplo, el sustrato puede estar aprobado por uno o más organismos gubernamentales adecuados o grupos privados para su uso *in vivo*.

30

[0055] Aunque el sustrato del sensor, en al menos algunas realizaciones, presenta dimensiones a lo largo de toda la longitud del sensor, en otras realizaciones, el sustrato presenta una porción de cola o extremo distal y una porción de cuerpo o extremo proximal con diferentes anchos, respectivamente, como se ilustra en la FIG. 5A. En estas realizaciones, el extremo distal 530 del sensor puede presentar un ancho relativamente estrecho. Para los sensores *in vivo* que pueden implantarse en el tejido subcutáneo u otra posición del cuerpo de un paciente, el ancho estrecho del extremo distal del sustrato puede facilitar la implantación del sensor. A menudo, cuanto más estrecho sea el ancho del sensor, menor dolor sentirá el paciente durante la implantación del sensor y después de esto.

35

40

[0056] Para los sensores implantables de manera subcutánea que están diseñados para la monitorización continua o semicontinua de analitos durante las actividades normales del paciente, una porción de cola o extremo distal del sensor que se implantará en el paciente puede presentar un ancho de aproximadamente 2 mm o menos, por ejemplo, de alrededor de 1 mm o menos, por ejemplo, de alrededor de 0,5 mm o menos, por ejemplo, de alrededor de 0,25 mm o menos, por ejemplo, de alrededor de 0,15 mm o menos. Sin embargo, pueden usarse sensores más anchos o más estrechos. El extremo proximal del sensor puede presentar un ancho mayor que el extremo distal para facilitar la conexión entre los contactos de electrodos y los contactos en una unidad de control, o el ancho puede ser sustancialmente el mismo que el de la porción distal.

45

50

[0057] El grosor del sustrato se puede determinar mediante las propiedades mecánicas del material del sustrato (por ejemplo, la fuerza, el módulo y/o la flexibilidad del material), el uso deseado del sensor, incluyendo las tensiones en el sustrato que surgen del uso, así como también la profundidad de cualquier canal o muesca que pueda formarse en el sustrato, como se analizará a continuación. El sustrato de un sensor implantable subcutáneamente para la monitorización continua o semicontinua del nivel de un analito, mientras el paciente lleva a cabo actividades normales, puede presentar un grosor que oscila de alrededor de 50 μm a aproximadamente 500 μm , por ejemplo, de alrededor de 100 a aproximadamente 300 μm . Sin embargo, pueden usarse sustratos más gruesos y más finos.

55

[0058] La longitud del sensor puede presentar un amplio intervalo de valores dependiendo de una variedad de factores. Los factores que influyen la longitud de un sensor implantable pueden incluir la profundidad de la implantación en el paciente y la capacidad del paciente para manipular un pequeño sensor flexible y hacer conexiones entre el sensor y la unidad de control/el transmisor del sensor. Un sensor implantable subcutáneamente de la FIG. 5A puede presentar una longitud general que oscila aproximadamente de 0,3 a alrededor de 5 cm, sin embargo, pueden usarse sensores más largos o más cortos. La longitud de la porción de cola del sensor (por ejemplo, la porción que se

60

65

inserta subcutáneamente en el paciente) es típicamente de aproximadamente 0,25 a alrededor de 2 cm de longitud. Sin embargo, pueden usarse porciones más largas y más cortas. Toda o parte de esta porción estrecha puede implantarse de manera subcutánea en el paciente. Las longitudes de otros sensores implantables variarán dependiendo, al menos en parte, de la porción del paciente en que se implantará o insertará el sensor.

5

[0059] Los electrodos 501, 502 y 503 están formados usando trazas conductoras dispuestas en el sustrato 504. Estas trazas conductoras pueden formarse sobre una superficie suave del sustrato o dentro de canales formados, por ejemplo, mediante estampado en relieve, hendiduras o, de otro modo, creando una depresión en el sustrato. Las trazas conductoras pueden extenderse la mayor parte de la distancia a lo largo de una longitud del sensor, como se ilustra en la FIG. 5A, aunque esto no es necesario. Para los sensores implantables, en particular, los sensores implantables subcutáneamente, las trazas conductoras típicamente pueden extenderse cerca de la punta del sensor para minimizar la cantidad del sensor que debe implantarse.

10

[0060] Las trazas conductoras pueden formarse en el sustrato mediante una variedad de técnicas, incluyendo fotolitografía, serigrafía u otra técnica de impresión con o sin impacto. Las trazas conductoras también se pueden formar mediante la carbonización de trazas conductoras en un sustrato orgánico (por ejemplo, polimérico o plástico) usando un láser. Una descripción de algunos procedimientos ejemplares para formar el sensor se proporciona en las patentes y solicitudes de EE. UU mencionadas en esta invención, incluyendo las Patentes de EE. UU. N.º 5.262.035, 6.103.033, 6.175.752 y 6.284.478.

20

[0061] Otro procedimiento para disponer las trazas conductoras en el sustrato incluye la formación de canales empotrados en una o más superficies del sustrato y el relleno posterior de estos canales empotrados con un material conductor. Los canales empotrados pueden formarse mediante la hendidura, el estampado en relieve o, de otro modo, creando una depresión en la superficie del sustrato. Los procedimientos ejemplares para la formación de canales y electrodos en una superficie de un sustrato se pueden encontrar en la Patente de EE. UU. N.º 6.103.333. La profundidad de los canales se relaciona típicamente al grosor del sustrato. En una realización, los canales presentan profundidades en el intervalo de aproximadamente 12,5 a alrededor de 75 µm, por ejemplo, de aproximadamente 25 a alrededor de 50 µm.

25

[0062] Las trazas conductoras se forman típicamente usando un material conductor como carbono (por ejemplo, grafito), un polímero conductor, un metal o aleación (por ejemplo, oro o una aleación de oro) o un compuesto metálico (por ejemplo, dióxido de rutenio o dióxido de titanio). La formación de películas de carbono, un polímero conductor, una aleación de metal o un compuesto metálico son bien conocidas e incluyen, por ejemplo, deposición química de vapor (CVD), deposición física de vapor, pulverización, pulverización reactiva, impresión, recubrimiento y pintura. En realizaciones en las que el material conductor se rellena dentro de canales formados en el sustrato, el material conductor, a menudo, se forma usando un material precursor, como una tinta o pasta conductora. En estas realizaciones, el material conductor se deposita en el sustrato usando procedimientos como recubrimiento, pintura o aplicando el material con el uso de un instrumento de distribución, como una pala de recubrimiento. A continuación, se elimina el material conductor en exceso entre los canales, por ejemplo, pasando una pala a lo largo de la superficie del sustrato.

30

35

40

[0063] En ciertas realizaciones, algunos o todos los electrodos 501, 502, 503 pueden proporcionarse en la misma cara del sustrato 504 en la construcción en capas, como se describió anteriormente, o, de manera alternativa, pueden proporcionarse de una manera coplanaria, de modo tal que dos o más electrodos pueden posicionarse en el mismo plano (por ejemplo, lado a lado (por ejemplo, en paralelo) o en un ángulo relativo al otro) en el sustrato 504. Por ejemplo, los electrodos coplanarios pueden incluir un espacio adecuado entre ellos y/o incluir un material dieléctrico o un material aislante dispuesto entre las capas/los electrodos conductores. Además, en ciertas realizaciones, uno o más de los electrodos 501, 502, 503 pueden disponerse en caras opuestas del sustrato 504. Las variaciones de dichos sensores de doble cara se ilustran en las Fig. 6 y 7, analizadas y descritas con detalle a continuación. En dichas realizaciones de sensores de doble cara, los contactos del electrodo correspondiente pueden estar en la misma cara o en una cara diferente del sustrato. Por ejemplo, un electrodo puede estar en una primera cara y su contacto respectivo puede estar en una segunda cara, por ejemplo, una traza que conecta el electrodo y el contacto pueden atravesar el sustrato.

45

50

[0064] Como se señaló anteriormente, los sensores de analitos incluyen una enzima que responde al analito para proporcionar un componente sensor o una capa sensora 508 próxima a o sobre una superficie de un electrodo de trabajo, a fin de electrooxidar o electroreducir el analito diana en el electrodo de trabajo. Algunos analitos, como el oxígeno, pueden electrooxidarse o electroreducirse directamente, mientras que otros analitos, como la glucosa y el lactato, requieren la presencia de al menos un componente diseñado para facilitar la oxidación electroquímica o la reducción del analito. La capa sensora puede incluir, por ejemplo, un catalizador para catalizar una reacción del analito y producir una respuesta en el electrodo de trabajo, un agente de transferencia de electrones para transferir electrones entre el analito y el electrodo de trabajo (u otro componente), o ambos.

55

60

[0065] En ciertas realizaciones, la capa sensora incluye uno o más agentes de transferencia de electrones. Los agentes de transferencia de electrones que pueden emplearse son iones o moléculas electroreducibles y

65

electrooxidables que presentan potenciales redox y están algunos cientos de milivoltios por encima o por debajo del potencial redox del electrodo de calomel estándar (SCE). El agente de transferencia de electrones puede ser orgánico, organometálico o inorgánico. Los ejemplos de especies redox orgánica son quinonas y especies que, en su estado oxidado, presentan estructuras quinoides, como el azul de Nilo y el indofenol. Los ejemplos de especies redox organometálicas son metalocenos tales como el ferroceno. Los ejemplos de especies redox inorgánicas son el hexacianoferrato (III), la hexamina de rutenio, etc.

[0066] En ciertas realizaciones, los agentes de transferencia de electrones presentan estructuras o cargas que evitan o sustancialmente reducen la pérdida de difusión del agente de transferencia de electrones durante el período de tiempo en el que se analiza la muestra. Por ejemplo, los agentes de transferencia de electrones incluyen, entre otros, especies redox, por ejemplo, unidas a un polímero que puede, a su vez, estar dispuesto en o cerca del electrodo de trabajo. La unión entre las especies redox y el polímero puede ser covalente, coordinante o iónica. Si bien cualquier especie redox orgánica, organometálica o inorgánica puede unirse a un polímero y usarse como un agente de transferencia de electrones, en ciertas realizaciones, la especie redox es un compuesto o complejo de metal de transición, por ejemplo, compuestos o complejos de osmio, rutenio, acero y cobalto. Se reconocerá que muchas especies redox descritas para el uso con un componente polimérico también pueden usarse, sin un componente polimérico.

[0067] Un tipo de agente de transferencia de electrones polimérico contiene una especie redox unida covalentemente en una composición polimérica. Un ejemplo de este tipo de mediador es el poli(vinilferroceno). Otro tipo de agente de transferencia de electrones contiene una especie redox unida iónicamente. Este tipo de mediador puede incluir un polímero cargado y acoplado a una especie redox cargada de manera opuesta. Los ejemplos de este tipo de mediador incluyen un polímero con carga negativa acoplado a una especie redox con carga positiva, como un catión de polipiridilo de osmio o rutenio. Otro ejemplo de un mediador unido iónicamente es un polímero con carga positiva tal como poli (4-vinil piridina) o poli (1-vinil imidazol) cuaternizados, acoplados a una especie redox con carga negativa, como ferricianida o ferrocianida. En otras realizaciones, los agentes de transferencia de electrones incluyen especies redox unidas de manera coordinante a un polímero. Por ejemplo, el mediador puede formarse mediante la coordinación de un complejo de 2,2'-bipiridilo de osmio o cobalto a poli (1-vinil imidazol) o poli (4-vinil piridina).

[0068] Los agentes de transferencia de electrones adecuados son complejos de metal de transición de osmio con uno o más ligandos, con cada ligando presentando un heterociclo que contiene nitrógeno, como 2,2'-bipiridina, 1,10-fenantrolina, 1-metil-2-piridil biimidazol, o los derivados de los mismos. Los agentes de transferencia de electrones también pueden presentar uno o más ligandos unidos covalentemente en un polímero, con cada ligando presentando al menos un heterociclo que contiene nitrógeno, como piridina, imidazol o derivados de los mismos. Un ejemplo de un agente de transferencia de electrones incluye (a) un polímero o copolímero que presenta grupos funcionales de imidazol o piridina, y (b) cationes de osmio en complejos con dos ligandos, con cada ligando conteniendo 2,2'-bipiridina, 1,10-fenantrolina o derivados de los mismos, sin que los dos ligandos sean necesariamente los mismos. Algunos derivados de 2,2'-bipiridina para la formación de complejos con el catión de osmio incluyen, entre otros, 4,4'-dimetil-2,2'-bipiridina y mono, di y polialcoxi-2,2'-bipiridinas, tal como 4,4'-dimetoxi-2,2'-bipiridina. Los derivados de 1,10-fenantrolina para la formación de complejos con el catión de osmio incluyen, entre otros, 4,7-dimetil-1,10-fenantrolina y mono, di y polialcoxi-1,10-fenantrolinas, tales como 4,7-dimetiloxi-1,10-fenantrolina. Los polímeros para la formación de complejos con el catión de osmio incluyen, entre otros, los polímeros y copolímeros de poli (1-vinil imidazol) (al que se hace referencia como «PVI») y poli (4-vinil piridina) (a la que se hace referencia como «PVP»). Los sustituyentes de copolímeros adecuados de poli (1-vinil imidazol) incluyen acrilonitrilo, acrilamida, y N-vinil imidazol sustituido o cuaternizado, por ejemplo, agentes de transferencia de electrones con osmio en un complejo a un polímero o copolímero de poli (1-vinil imidazole).

[0069] Las realizaciones pueden emplear agentes de transferencia de electrones que presentan un potencial redox que oscila desde alrededor de -200 mV a aproximadamente +200 mV, contra el electrodo de calomel estándar (SCE).

[0070] Como se mencionó anteriormente, la capa sensora también puede incluir un catalizador que es capaz de catalizar una reacción del analito. En algunas realizaciones, el catalizador también puede actuar como un agente de transferencia de electrones. Cuando el analito de interés es glucosa, puede usarse un catalizador, como una oxidasa de glucosa, una deshidrogenasa de glucosa (por ejemplo, pirrolo-quinolina quinona (PQQ), una deshidrogenasa de glucosa dependiente o deshidrogenasa de oligosacárido, una deshidrogenasa de glucosa dependiente del dinucleótido de adenina y flavina (FAD) o una deshidrogenasa de glucosa dependiente del dinucleótido de adenina de nicotinamida (NAD)). Cuando el analito de interés es el lactato, puede usarse una oxidasa de lactato o una deshidrogenasa de lactato. La lacasa puede usarse cuando el analito de interés es oxígeno o cuando el oxígeno se genera o consume en respuesta a la reacción del analito.

[0071] En ciertas realizaciones, un catalizador puede unirse a un polímero, reticulando el catalizador con otro agente de transferencia de electrones que, como se describió anteriormente, puede ser polimérico. En ciertas realizaciones, también puede usarse un segundo catalizador. Este segundo catalizador puede usarse para catalizar una reacción de un compuesto producto que resulta de la reacción catalizada del analito. El segundo catalizador puede

operar con un agente de transferencia de electrones para electrolizar el compuesto del producto para generar una señal en el electrodo de trabajo. De manera alternativa, un segundo catalizador puede proporcionarse en una capa de eliminación de interferentes para catalizar las reacciones que eliminan los interferentes.

5 **[0072]** Ciertas realizaciones incluyen una capa sensora Wired Enzyme™ (como la que se usa en el sistema de monitorización continua de glucosa FreeStyle Navigator® de Abbott Diabetes Care Inc.) que funciona como un potencial oxidante gentil, por ejemplo, un potencial de alrededor de +40 mV. Esta capa sensora usa un mediador a base de osmio (Os) diseñado para una operación de bajo potencial y se ancla establemente en una capa polimérica. En consecuencia, en ciertas realizaciones, el elemento sensor es un componente redox activo que incluye (1)
10 moléculas mediadoras basadas en osmio unidas mediante ligandos estables (bidente) anclados a un esqueleto polimérico, y (2) moléculas de la enzima de oxidasa de glucosa. Estos dos constituyentes se reticulan entre sí.

[0073] En ciertas realizaciones, el sistema sensor detecta que el peróxido de hidrógeno inhiere los niveles de glucosa. Por ejemplo, se puede construir un sensor detector de peróxido de hidrógeno en el que la capa sensora
15 incluye una enzima tal como la oxidasa de glucosa, la deshidrogenasa de glucosa o similares, y se posiciona de manera próxima al electrodo de trabajo. La capa sensora puede estar cubierta con una o más capas, por ejemplo, una membrana que es selectivamente permeable a la glucosa. Una vez que la glucosa pasa a través de la membrana, puede oxidarse mediante la enzima y la oxidasa de glucosa reducida, a continuación, puede oxidarse mediante la reacción con el oxígeno molecular, a fin de producir un peróxido de hidrógeno.
20

[0074] Ciertas realizaciones incluyen un sensor de detección de peróxido de hidrógeno construido a partir de una capa sensora preparada mediante la reticulación de dos componentes entre sí, por ejemplo: (1) un compuesto redox tal como un polímero redox que contiene complejos de polipiridilo de Os pendientes con potenciales de oxidación de alrededor de +200 mV contra SCE, y (2) peroxidasa de rábano picante oxidado por periodato. Dicho sensor funciona
25 en un modo reductivo; el electrodo de trabajo es controlado en un potencial negativo respecto de aquel del complejo Os, lo que resulta en la reducción mediada del peróxido de hidrógeno a través del catalizador HRP.

[0075] En otro ejemplo, un sensor potenciométrico puede construirse como se indica a continuación. Una capa sensora de glucosa se construye mediante la reticulación entre sí de (1) un polímero redox que contiene complejos de polipiridilo de Os pendiente con potenciales de oxidación desde alrededor de -200 a +200 mV contra SCE, y (2) oxidasa de glucosa. Este sensor, a continuación, se puede usar en un modo potenciométrico, exponiendo el sensor a una solución que contiene glucosa, bajo condiciones de flujo corriente cero, y permitiendo que la relación de Os reducido/oxidado alcance un valor de equilibrio. La relación de Os reducido/oxidado varía de una manera reproducible con la concentración de glucosa y provocará la variación del potencial del electrodo de un modo similar.
30
35

[0076] Los componentes de la capa sensora pueden estar en un fluido o gel que está próximo a, o en contacto con, el electrodo de trabajo. De manera alternativa, los componentes de la capa sensora pueden disponerse en una matriz polimérica o de sol-gel que está próxima a o en el electrodo de trabajo. Preferentemente, los componentes de la capa sensora se disponen de manera no lixivable dentro del sensor. Más preferentemente, los componentes del sensor se inmovilizan dentro del sensor.
40

[0077] Los ejemplos de capas sensoras que se pueden emplear se describen en las patentes y solicitudes de EE. UU. mencionadas en esta invención, por ejemplo, en las Patentes de EE. UU. N.º 5.262.035, 5.264.104, 5.543.326, 6.605.200, 6.605.201, 6.676.819 y 7.299.082.
45

[0078] Sin importar los componentes particulares que componen una capa sensora dada, puede usarse una variedad de configuraciones de capas sensoras. En ciertas realizaciones, la capa sensora cubre toda la superficie del electrodo de trabajo, por ejemplo, todo el ancho de la superficie del electrodo de trabajo. En otras realizaciones, solo una porción de la superficie del electrodo de trabajo está cubierta por la capa sensora, por ejemplo, solo una porción del ancho de la superficie del electrodo de trabajo. De manera alternativa, la capa sensora puede extenderse más allá del material conductor del electrodo de trabajo. En algunos casos, la capa sensora también puede extenderse sobre otros electrodos, por ejemplo, sobre el electrodo de conteo y/o el electrodo de referencia (o se proporciona el electrodo de conteo/referencia) y puede cubrirlo todo o solo una porción del mismo.
50

55 **[0079]** En otras realizaciones, la capa sensora no se deposita directamente en el electrodo de trabajo. En lugar de eso, la capa sensora puede estar espaciada del electrodo de trabajo, y separada del electrodo de trabajo, por ejemplo, mediante una capa de separación. Una capa de separación puede incluir una o más membranas o películas o una distancia física. Además de separar el electrodo de trabajo de la capa sensora, la capa de separación también puede actuar como una capa de límite de transporte en masa, y/o una capa de eliminación de interferentes y/o una capa biocompatible.
60

[0080] En ciertas realizaciones que incluyen más de un electrodo de trabajo, uno o más de los electrodos de trabajo podría no presentar una capa sensora correspondiente, o podría presentar una capa sensora que no contiene uno o más componentes (por ejemplo, un agente de transferencia de electrones y/o un catalizador) necesarios para
65 electrolizar el analito. Por consiguiente, la señal en este electrodo de trabajo puede corresponder a la señal de fondo

que puede eliminarse de la señal del analito obtenida de uno o más de otros electrodos de trabajo asociados a las capas sensoras totalmente funcionales mediante, por ejemplo, sustrayendo la señal.

[0081] Cualquiera sea la configuración del componente o capa sensora que se emplee, al menos un factor en la minimización de las variaciones en la sensibilidad del sensor, al menos dentro del mismo lote o grupo de sensor (o todos los sensores hechos según la misma especificación), es mediante el mantenimiento estricto de las dimensiones (ancho, longitud, diámetro y grosor) del área activa, es decir, el área del electrodo de trabajo en contacto con el componente sensor o capa sensora, de sensor a sensor. Optimizar la sensibilidad, incluyendo la reproducción de sustancialmente la misma sensibilidad para los sensores dentro de un lote o grupo de sensores, reduce y, en ciertas realizaciones, elimina la necesidad de la calibración del sensor por parte del usuario. En consecuencia, se logran sensores que, para efectuar las pruebas, no requieren que un usuario efectúe una calibración, usando, por ejemplo, una tira reactiva *in vivo* o similar después de la inserción del sensor en el cuerpo. Los ejemplos de sensores para el uso en una o más realizaciones de la presente descripción se puede encontrar, entre otros, en la Solicitud de patente de EE. UU. N.º 12/714.439.

[0082] La calibración, cuando se usa un sensor de glucosa electroquímico, generalmente involucra convertir la señal en bruto de corriente (nA) en una concentración de glucosa (mg/dl). Una manera en la que se hace esta conversión es relacionando o equiparando la señal en bruto de analitos con una medición de calibración (es decir, con una medición de referencia) y la obtención de un factor de conversión (valor de la señal en bruto de analitos/medición de referencia). A menudo, se hace referencia a esta relación como la sensibilidad del sensor, la cual, una vez determinada, puede usarse, a continuación, para convertir señales del sensor a valores de concentración de analitos, por ejemplo, a través de una división simple (señal en bruto de analitos/sensibilidad = concentración calibrada de analitos). Por ejemplo, la señal en bruto de analitos de 10 nA podría asociarse a una concentración de calibración de analitos de 100 mg/dl y, por consiguiente, una señal en bruto de analitos posterior de 20 nA podría convertirse a una concentración de analitos de 200 mg/dl, ya que puede ser adecuada para un analito dado, como glucosa, por ejemplo.

[0083] Hay muchas maneras en las que se puede obtener el factor de conversión. Por ejemplo, el factor de sensibilidad puede derivarse de un promedio simple de múltiples pares de datos de señales de analitos/mediciones de calibración, o de un promedio ponderado de múltiples pares de datos de señales de analitos/mediciones de calibración. Además, a modo de ejemplo, la sensibilidad puede modificarse en función de un factor de ponderación derivado empíricamente, o la sensibilidad puede modificarse en función del valor de otra medición, como la temperatura. Se apreciará que cualquier combinación de dichos enfoques, y/u otros enfoques adecuados, se contempla en esta invención.

[0084] Para los sensores de glucosa subcutáneos, la calibración en el sitio de fabricación, en la que se puede confiar para calibrar la señal del sensor para la vida útil de un sensor, presenta numerosos desafíos para su factibilidad. Esta falta de factibilidad puede basarse en cualquier número de factores. Por ejemplo, las variaciones en la sensibilidad del lote interno de los sensores de analitos y/o las variaciones en el desplazamiento del sensor pueden ser muy grandes.

[0085] La presente descripción proporciona realizaciones de un sensor que buscan abordar tanto los efectos ambientales *in vivo* como las inconsistencias basadas en la fabricación que pueden llevar a una variación en la sensibilidad del sensor, y/o que obvian la necesidad de cualquier forma de calibración, ya sea en la fábrica o por parte del usuario, en cualquier momento antes de, o durante, el uso operativo del sensor.

[0086] Ciertas de estas realizaciones de sensores son de doble cara, es decir, ambas caras del sustrato del sensor son electroquímicamente funcionales, con cada cara proporcionando al menos un electrodo. Dado que se usan ambas caras del sensor, el área de superficie necesaria requerida por cara, para albergar los electrodos, es más pequeña. Esta construcción eficiente en términos de espacio permite que el sensor se miniaturice y sea mucho más pequeño que los sensores convencionales y, en particular, presente una porción de cola relativamente más estrecha, es decir que se miniaturiza al menos la porción de un sensor que se construye para posicionarse debajo de una superficie de la piel de un usuario. Una estructura más estrecha reduce el traumatismo en el tejido en el sitio de implantación, reduciendo así el sangrado y la producción de trombos alrededor del sensor. La estructura más pequeña también minimiza el pinzamiento en los vasos sanguíneos adyacentes. El ancho inferior del sensor permite, además de la difusión perpendicular del analito (por ejemplo, glucosa), la difusión lateral de las moléculas de analitos hacia el área sensora activa. Estos efectos eliminan de manera sustancial, si no es por completo, las falsas lecturas bajas.

[0087] Además de proporcionar microsecciones de cola, estos sensores de doble cara están diseñados y configurados para ser altamente reproducibles. Además, pueden fabricarse mediante procedimientos, técnicas y equipos que minimizan inconsistencias en el registro, la deposición y la resolución de los componentes del sensor, como se describen en esta invención.

[0088] Ahora con referencia a las Fig. 6A a 6C, se ilustra un ejemplo de dicho sensor de doble cara en el que una porción implantable del sensor 600, por ejemplo, la porción distal de la sección de cola del sensor. En particular, las Fig. 6A y 6B proporcionan una vista superior y otra inferior, respectivamente, de la sección de cola 600 y la Fig. 6C

proporciona una cara transversal de las mismas, tomadas a lo largo de las líneas C-C en la Fig. 6A.

[0089] La porción de cola del sensor 600 incluye un sustrato 602 (véase la Fig. 6C) que presenta una capa conductora superior 604a que cubre sustancialmente la totalidad del área de superficie superior del sustrato 602, es decir, la capa conductora se extiende sustancialmente por toda la longitud del sustrato hacia el borde distal 612 y cruza todo el ancho del sustrato desde el borde lateral 614a al borde lateral 614b. De manera similar, la capa conductora inferior 604b cubre sustancialmente la totalidad de la cara inferior del sustrato de la porción de cola 600. Sin embargo, una o ambas capas conductoras pueden terminar de manera proximal al borde distal 612 y/o puede presentar un ancho que es menor a aquel del sustrato 602, donde el ancho termina una distancia seleccionada desde los bordes laterales 614a, 614b del sustrato, cuya distancia puede ser equidistante o variar de cada uno de los bordes laterales.

[0090] Una de las capas conductoras superior e inferior, aquí, la capa conductora superior 604a, sirve como el electrodo de trabajo del sensor. La capa conductora opuesta, aquí, la capa conductora inferior 604b, sirve como un electrodo de referencia y/o de conteo. Donde una capa conductora 604b sirve ya sea como un electrodo de referencia o de conteo, pero no ambos, puede proporcionarse opcionalmente un tercer electrodo sobre un área de superficie de la porción proximal del sensor (no se muestra). Por ejemplo, la capa conductora 604b puede servir como electrodo de referencia y una tercera traza conductora (no se muestra), solo presente en la porción proximal no implantable del sensor, puede servir como el electrodo de conteo del sensor.

[0091] El componente sensor o la capa sensora 606 se dispone sobre una porción distal de la longitud de la capa conductora/el electrodo de trabajo 604a. Proporcionar la capa sensora cerca de la punta distal del sensor coloca el material sensor en la mejor posición para el contacto con el fluido que contiene el analito. Como se requiere solo una pequeña cantidad de material para facilitar la electrooxidación o electrorreducción del analito, el posicionamiento de la capa sensora 606 en, o cerca de, la punta distal de la cola del sensor reduce la cantidad de material necesario. La capa sensora 606 puede proporcionarse en una franja/banda continua entre, y de manera sustancialmente ortogonal para, los bordes laterales del sustrato 614a, 614b, con la superposición o intersección del electrodo de trabajo 604a y la capa sensora 606 definiendo el área activa del sensor. Debido a la relación ortogonal entre la capa sensora 606 y la capa conductora 604a, el área activa presenta una configuración de polígono rectilíneo; sin embargo, puede proporcionarse cualquier forma adecuada. Las dimensiones del área activa pueden variarse al variar ya sea una o ambas dimensiones de ancho respectivas de las capas sensora y conductora. El ancho W_s de la capa sensora 606 puede cubrir toda la longitud del electrodo de trabajo o solo una porción del mismo. Como el ancho W_c de la capa conductora es indicado por el ancho del sustrato de la porción de cola en esta realización, se obvia cualquier inconsistencia de registro o resolución entre la capa conductora y el sustrato. En ciertas realizaciones, el ancho de la capa sensora W_s está en el intervalo de alrededor de 0,05 a aproximadamente 5 mm, por ejemplo, de alrededor de 0,1 a aproximadamente 3 mm; el ancho de la capa conductora W_c está en el intervalo de alrededor de 0,05 a aproximadamente 0,6 mm, por ejemplo, de alrededor de 0,1 a aproximadamente 0,3 mm, con el área activa resultante en el intervalo de alrededor de 0,0025 a aproximadamente 3 mm², por ejemplo, de alrededor de 0,01 mm² a aproximadamente 0,9 mm².

[0092] De nuevo con referencia a los electrodos, los mismos materiales y procedimientos pueden usarse para hacer los electrodos superior e inferior, aunque también pueden usarse diferentes materiales y procedimientos. Con los electrodos de trabajo y referencia posicionados en caras opuestas del sustrato, como en la realización ilustrada de las Fig. 6A a 6C, no es adicionalmente inconveniente usar dos o más tipos diferentes de material conductor para formar los electrodos respectivos, ya que solo un tipo de material conductor necesitaría ser aplicado a cada cara del sustrato, reduciendo así el número de etapas en el procedimiento de fabricación.

[0093] La selección de los materiales conductores para los electrodos respectivos se basa en parte en la velocidad de reacción deseada del mediador de la capa sensora en un electrodo. En algunos casos, la velocidad de reacción del mediador redox en el electrodo de conteo/referencia es controlada, por ejemplo, mediante la elección de un material para el electrodo de conteo/referencia, que podría requerir una sobretensión o un potencial más alto que el potencial aplicado para aumentar la velocidad de reacción en el electrodo de conteo/referencia. Por ejemplo, algunos mediadores redox pueden reaccionar más rápido en un electrodo de carbono en un electrodo de plata/cloruro de plata (Ag/AgCl) u oro. Sin embargo, como el Ag/AgCl y el oro son más costosos que el carbono, puede ser deseable usar los materiales anteriores de manera juiciosa.

[0094] La realización del sensor de las Fig. 6A a 6C proporciona dicha construcción en la que las capas conductoras de longitud completa 604a, 604b puede ser de un material tal como carbono, con una capa secundaria de la capa conductora 610 de un material tal como Ag/AgCl dispuesta sobre una porción distal de la capa conductora inferior 604b para formar colectivamente el electrodo de referencia del sensor. Como sucede con la capa sensora 606, el material conductor 610 puede proporcionarse en una franja/banda continua entre, y de manera sustancialmente ortogonal a, los bordes laterales del sustrato 614a, 614b. Mientras la capa 610 se muestra posicionada en el sustrato 602 proximalmente a la capa del sensor 606 (pero en la cara opuesta del sustrato), la capa 610 puede posicionarse en cualquier ubicación adecuada en la porción de cola 600 del electrodo de referencia 604b. Por ejemplo, como se ilustra en las Fig. 7A a 7C, el material conductor secundario 710 del electrodo de referencia 708b puede alinearse con y/o de manera distal a la capa sensora 706.

[0095] De nuevo con referencia al sensor 600, la capa aislante/dieléctrica 608a, 608b, se dispone en cada cara del sensor, sobre al menos la porción de cuerpo del sensor (no se muestra), para aislar la porción proximal de los electrodos, es decir, la porción de los electrodos que, en parte, permanece externa a la piel tras la implantación. La capa dieléctrica superior 608a dispuesta en el electrodo de trabajo 604a puede extenderse distalmente hacia, pero preferentemente no sobre, cualquier porción de la capa sensora 606. De manera alternativa, como se ilustra en las Fig. 7A a 7C, la capa dieléctrica 708a en la cara del electrodo de trabajo del sensor puede proporcionarse antes de la capa sensora 706, por lo que la capa dieléctrica 708a presenta al menos dos porciones separadas entre sí en la capa conductora 704a, lo cual se ilustra mejor en la Fig. 7C. El material sensor 706, a continuación, se proporciona en el espacio entre las dos porciones.

[0096] En cuanto a la capa dieléctrica en el electrodo inferior/de referencia del sensor, la misma puede extenderse con cualquier longitud adecuada de la sección de la cola del sensor, es decir; que puede extenderse toda la longitud de las capas tanto principal como secundaria o sus porciones. Por ejemplo, como se ilustra en las Fig. 6A a 6C, la capa dieléctrica inferior 608b se extiende por toda el área de superficie inferior del material conductor secundario 610, pero termina de manera proximal al borde distal 612 de la longitud de la capa conductora principal 604b. Cabe señalar que al menos los extremos del material conductor secundario 610 que se extienden a lo largo de los bordes laterales 614a, 614b del sustrato 602 no están cubiertos por la capa dieléctrica 608b y, como tales, están expuestos al ambiente *in vivo* durante el uso operativo. En cambio, como se ilustra en las Fig. 7A a 7C, la capa dieléctrica inferior 708b presenta una longitud que termina de manera proximal respecto de la capa conductora secundaria 710 en la capa conductora principal inferior 704b. Pueden proporcionarse capas conductoras y dieléctricas adicionales en cualquiera o ambas caras de los sensores, como se describió anteriormente.

[0097] Por último, una o más membranas, que pueden funcionar como una o más de una capa de modulación de flujo de analitos y/o una capa de eliminación de interferentes y/o una capa biocompatible, analizadas con más detalles a continuación, pueden proporcionarse alrededor del sensor, por ejemplo, como una o más de la(s) capa(s) más externas. En ciertas realizaciones, como se ilustra en la Fig. 6C, una primera capa de membrana 616 puede proporcionarse únicamente sobre el componente sensor o la capa sensora 606 en el electrodo de trabajo 604a para modular la velocidad de difusión o flujo del analito hacia la capa sensora. Para las realizaciones en las que una capa de membrana se proporciona sobre un único componente/material, puede ser adecuado hacerlo con la misma configuración y procedimiento de rayado que se usa para otros materiales/componentes. Aquí, la franja/banda del material de membrana 616 preferentemente presenta un ancho mayor que aquel de la franja/banda sensora 606. Como actúa para limitar el flujo del analito para el área activa del sensor y, por consiguiente, contribuye a la sensibilidad del sensor, controlar el grosor de la membrana 616 es importante. La proporción de la membrana 616 en forma de una franja/banda facilita el control de su grosor. Una segunda capa de membrana 618, que recubre el área de superficie restante de la cola del sensor, puede proporcionarse para que sirva como un recubrimiento conformado biocompatible y proporcione bordes suaves en todo el sensor. En otras realizaciones del sensor, como se ilustra en la Fig. 7C, una única membrana homogénea 718 puede recubrirse sobre toda el área de superficie del sensor, o al menos cubrir ambas caras de la porción de cola distal. Cabe señalar que, para recubrir los bordes distal y laterales del sensor, el material de membrana debería ser aplicado posteriormente a la singularización de los precursores del sensor.

[0098] Con base en las técnicas de fabricación de sensores actuales, la proporción de las capas conductoras del sensor puede lograrse más precisamente que la proporción de las capas sensoras. Como tal, la mejora tras la precisión de la proporción del componente sensor en el sensor y, por consiguiente, la precisión del área activa resultante, pueden disminuir significativamente cualquier variabilidad de la sensibilidad de sensor a sensor y obviar la necesidad de calibración del sensor. En consecuencia, la presente descripción también incluye procedimientos para fabricar tales sensores de analitos que presentan áreas activas definidas de manera precisa. Adicionalmente, los procedimientos proporcionan sensores terminados que son más pequeños que los sensores actualmente disponibles, con porciones de cola microdimensionadas que son mucho menos susceptibles a las condiciones ambientales *in situ* que pueden provocar falsas lecturas bajas.

[0099] En una variación de los procedimientos en cuestión, las técnicas de fabricación con base en un entretejido se usan para efectuar una o más etapas de la fabricación de los sensores en cuestión, con muchas de estas etapas descritas en la Patente de EE. UU. N.º 6.103.333. Para iniciar un procedimiento de fabricación, se proporciona un material de película o entretejido de sustrato continuo y el mismo es sometido a un tratamiento con calor según sea necesario. La malla puede presentar perforaciones o cortes previos que definen los precursores individuales del sensor. A continuación, se forman las varias capas conductoras en el entretejido del sustrato mediante una o más de una variedad de técnicas, como se describen anteriormente, con las trazas del electrodo de trabajo y de referencia (o de conteo/referencia) proporcionadas en caras opuestas del entretejido. Como se mencionó anteriormente, las trazas de electrodos pueden proporcionarse en canales formados en la superficie del material del sustrato; sin embargo, con el deseo de proporcionar un sensor que presente una porción de cola que presente el perfil funcional más pequeño posible y, particularmente, con la cola del sensor presentando dos caras funcionales, el uso de canales podría no ser óptimo, ya que requiere un material de sustrato más grueso. También, como se mencionó antes, una tercera traza de electrodo opcional (que puede funcionar como un electrodo de conteo, por ejemplo) puede proporcionarse en la porción proximal del cuerpo de los precursores del sensor. Las trazas conductoras «principales» proporcionadas en el área de las porciones de cola de los sensores precursores presentan una dimensión de ancho

mayor que la dimensión de ancho pretendida de las porciones de cola de los sensores terminados. Los anchos precursores de estas trazas conductoras pueden oscilar desde aproximadamente 0,3 a alrededor de 10 mm, incluyendo anchos en el intervalo de aproximadamente 0,5 mm a alrededor de 3 mm, o pueden ser incluso más estrechos. Las capas conductoras principales se forman extendiéndose distalmente a lo largo de la sección de cola de los precursores del sensor, hasta cualquier longitud adecuada, pero preferentemente se extienden al menos al borde distal pretendido de los sensores terminados, a fin de minimizar la longitud necesaria de la cola del sensor.

[0100] A continuación, la capa sensora y las capas conductoras secundarias, si se emplean, se forman en las capas conductoras principales, en las caras respectivas de los sustratos o la red de sustratos. Como se analizó, cada una de estas capas se forma preferentemente en una tira o banda del material respectivo, dispuesto ortogonalmente hasta la longitud de la cola del sensor/capa conductora principal. Con un procedimiento único de deposición continua, el ancho promedio de la tira sensora es sustancialmente constante a lo largo del entretejido del sustrato y, en última instancia, de sensor a sensor. La capa conductora secundaria (por ejemplo, Ag/AgCl en el electrodo de referencia), si se proporciona, también puede formarse en una franja/banda ortogonal continua con técnicas similares. Un procedimiento particular para proporcionar las varias tiras/bandas del material en los sensores es mediante la deposición, impresión o recubrimiento del componente/material sensor, por medio de un procedimiento de impresión con inyección de tinta (por ejemplo, con la inyección de tinta piezoeléctrica, tal como la fabricada por Scienion Inc. y distribuido por BioDot Inc.). Otra manera de aplicar estos materiales es por medio de una bomba de alta precisión (por ejemplo, aquellas impulsadas por un pistón que se acciona con el movimiento peristáltico) y/o una aguja con pie. Las franjas/bandas respectivas se pueden proporcionar sobre un entretejido de precursores del sensor alineados secuencialmente antes de la singularización de los sensores o sobre una pluralidad de sensores/electrodos, donde los sensores han sido singularizados entre sí antes de la proporción de la una o más franjas/bandas.

[0101] Con ambas capas/tiras sensora y conductora presentando anchos sustancialmente constantes y proporcionadas de manera sustancialmente ortogonal entre sí, el área activa que forma su intersección también es sustancialmente constante a lo largo tanto de la longitud como del ancho del sensor. En dichas realizaciones, el área activa (así como el área de intersección de las capas conductoras primaria y secundaria que forman el electrodo de referencia) presenta una forma poligonal rectilínea que puede ser más fácil de proporcionar de una manera reproducible de sensor a sensor; sin embargo, se puede emplear cualquier disposición relativa de las capas que resulte en cualquier geometría de área activa de superficie.

[0102] Los precursores del sensor, es decir, la plantilla del material del sustrato (así como también los materiales conductores y sensores, si se proporcionan en el sustrato al momento de la singularización), pueden singularizarse entre sí usando cualquier protocolo de corte o separación conveniente, incluyendo ranurado, cizallamiento, troquelado, singularización por láser, etc. Estos procedimientos de corte también son muy precisos y además aseguran que el área activa del sensor, cuando depende en parte del ancho del sensor (es decir, la porción de cola del sustrato) presente dimensiones muy precisas de sensor a sensor. Además, con cada uno de los materiales (es decir, los materiales conductores primario y secundario, el componente sensor, el material dieléctrico, la membrana, etc.) proporcionados con las dimensiones de ancho y/o longitud extendiéndose más allá de las dimensiones pretendidas o los límites de las unidades del sensor final, los problemas con la resolución y el registro de los materiales se minimiza, si no se obvian por completo.

[0103] Las estructuras finales, singularizadas y de doble cara del sensor presentan dimensiones en los intervalos siguientes: anchos de aproximadamente 500 a alrededor de 100 μm , incluyendo anchos en el intervalo de aproximadamente 300 a alrededor de 150 μm ; longitudes de cola de aproximadamente 10 a alrededor de 3 mm, incluyendo longitudes en el intervalo de aproximadamente 6 a alrededor de 4 mm; y grosores de aproximadamente 500 a alrededor de 100 μm , incluyendo grosores en el intervalo de aproximadamente 300 a alrededor de 150 μm . Como tales, las porciones implantables de los sensores se reducen en tamaño, en comparación con los sensores convencionales, en aproximadamente el 20 % a alrededor del 80 % en ancho, así como también en la sección transversal. El tamaño reducido minimiza el sangrado y la formación de trombos tras la implantación del sensor y el pinzamiento en los vasos sanguíneos y el tejido adyacentes, minimizando así el impedimento para la difusión lateral del analito al componente sensor del sensor o la capa sensora.

[0104] El entretejido del sustrato puede presentar perforaciones o cortes previos que brindan una guía para el corte final empleado a fin de singularizar los precursores. Dependiendo del plano y la orientación de los precursores de los sensores, las líneas de singularización pueden estar en intervalos fijos o variables. Por ejemplo, si la orientación y el espaciado de los precursores del sensor están seriados y son constantes sobre el área del material del sustrato, las líneas de singularización típicamente estarán en intervalos fijos en todas las direcciones. Sin embargo, donde los sensores que presentan formas irregulares o asimétricas (por ejemplo, como se ilustra en la Fig. 5A), puede ser preferible orientar los precursores del sensor en disposiciones alternas (por ejemplo, de cabeza a pies) o en espejo (por ejemplo, espalda contra espalda), a fin de minimizar el material del sustrato sin usar y cualquier material del sensor allí depositado. Cuando la orientación de los precursores del sensor es alterna o está en una disposición en espejo, las líneas de singularización podrían no estar en intervalos fijos.

[0105] Las realizaciones incluyen lotes de sensores que presentan variaciones muy bajas en la sensibilidad de

los sensores dentro del lote. La variación de la baja sensibilidad permite que haya sensores que no necesitan calibración alguna por parte de un usuario después de que el sensor se posiciona en el cuerpo. En consecuencia, en ciertas realizaciones, se proporcionan lotes de sensores que presentan un coeficiente de variación (CV) de alrededor del 5 % menos, por ejemplo, de alrededor del 4,5 % o menos, por ejemplo, de alrededor del 4 % o menos, por ejemplo, de alrededor del 3 % o menos.

[0106] Se proporcionan sensores que presentan una señal y una sensibilidad predecibles *in vivo* del sensor. Por ejemplo, también se proporcionan sensores que presentan un desplazamiento de sensibilidad de vida útil predecible (el período de tiempo entre la fabricación y el uso) y un desplazamiento de sensibilidad *in vivo* predecible, incluyendo sustancialmente ningún desplazamiento de sensibilidad de vida útil e *in vivo*. Según la invención, en relación a los sensores que presentan un desplazamiento (por ejemplo, donde la sensibilidad del sensor se desplaza un porcentaje esperado en un tiempo determinado), se contempla un perfil de desplazamiento. Este perfil de desplazamiento es contemplado por un algoritmo del sistema de monitorización para determinar un factor de corrección de desplazamiento que se aplica a la señal del sensor para obtener una medición de glucosa (mg/dL). Debido a, al menos en parte, la alta reproducibilidad del procedimiento de fabricación que resulta en un bajo coeficiente de variación (CV) de fabricación, se puede usar un único factor de corrección de desplazamiento para todos los sensores de un lote o grupo de fabricación de un sensor dado.

[0107] En ciertas realizaciones, la sensibilidad del sensor puede ser determinada por el fabricante, después de la fabricación y en el sitio donde el mismo se fabricó. Esta sensibilidad «determinada de fábrica», a continuación, puede usarse en un algoritmo para calibrar la señal de un sensor para la vida útil de uso del sensor, invalidando la necesidad de que un usuario obtenga un valor de referencia, por ejemplo, de una tira reactiva, para la calibración. La sensibilidad puede incluir determinar la relación de la señal del sensor con una referencia tal como una referencia *in vitro* (un nivel de glucosa conocido con el que se puede comparar uno o más sensores de un sensor). La sensibilidad puede incluir determinar un factor de conversión como se describe en esta invención. En ciertas realizaciones, la sensibilidad determinada puede aumentarse de manera adicional. Por ejemplo, se puede contemplar uno o más factores adicionales (por ejemplo, para explicar la relación de la sangre con respecto a la glucosa del tejido subcutáneo, el efecto del oxígeno, la temperatura, etc.). En cualquier caso, se determina un valor de sensibilidad. Los protocolos de calibración ejemplares se describen, por ejemplo, en la Patente de EE. UU. N.º 7.299.082.

[0108] Como las sensibilidades de cada sensor de un lote de fabricación dado son sustancialmente las mismas según las realizaciones de esta invención, la sensibilidad determinada de fábrica puede aplicarse a todos los sensores de dicho lote, es decir, que un único algoritmo de calibración se puede usar para todos los sensores de un lote dado. En una realización, la información se programa o puede programarse en el software del sistema de monitorización, por ejemplo, dentro de uno o más procesadores. Por ejemplo, la sensibilidad determinada de fábrica puede proporcionarse a un usuario con uno o más sensores y cargarse a un algoritmo de calibración manual o automáticamente (por ejemplo, a través de un código de barras y un lector, o similares). A continuación, la calibración del sensor puede implementarse usando el hardware/software adecuado del sistema.

[0109] Una membrana o capa limitante del transporte en masa, por ejemplo, una capa de modulación del flujo de analitos, puede incluirse con el sensor para que actúe como una barrera limitante de la difusión, a fin de reducir la velocidad de transporte en masa del analito, por ejemplo, glucosa o lactato, dentro de la región alrededor de los electrodos de trabajo. Las capas limitantes del transporte en masa son útiles para limitar el flujo de un analito a un electrodo de trabajo en un sensor electroquímico, de modo tal que el sensor responda de manera lineal sobre un gran intervalo de concentraciones de analitos. Las capas limitantes del transporte en masa pueden incluir polímeros y pueden ser biocompatibles. Una capa limitante del transporte en masa puede proporcionar muchas funciones, por ejemplo, biocompatibilidad y/o eliminación de interferentes, etc.

[0110] Una membrana puede formarse mediante la reticulación *in situ* de un polímero, modificado con una fracción zwitteriónica y un componente de un copolímero no piridina. El polímero modificado puede elaborarse a partir de un polímero precursor que contiene grupos de nitrógeno heterocíclicos. Por ejemplo, un polímero precursor puede ser polivinilpiridina o polivinilimidazol. Las realizaciones también incluyen membranas que están hechas de un poliuretano o poliéteruretano, o un material químico relacionado, o membranas que están hechas de silicona y similares.

[0111] Opcionalmente, otra fracción o modificador que es ya sea hidrofílico o hidrofóbico, y/o presenta otras propiedades deseables, pueden usarse para «ajustar» la permeabilidad de la membrana resultante según un analito de interés. Los modificadores hidrofílicos opcionales, como los modificadores de poli(etilenglicol), hidroxilo y polihidroxilo, se pueden usar para mejorar la biocompatibilidad del polímero o la membrana resultante.

[0112] La membrana también se puede formar *in situ* aplicando una solución tamponada con alcohol de un reticulante y un polímero modificado sobre una capa sensora que contiene una enzima y permitiendo que la solución se cure durante alrededor de uno a dos días u otro período de tiempo adecuado. La solución de polímero reticulante puede aplicarse a la capa sensora colocando una o más gotas de la solución en el sensor, sumergiendo el sensor en la solución o similares. En general, el grosor de la membrana es controlado por la concentración de la solución, por el

número de gotas de la solución aplicada, por el número de veces que el sensor se sumerge en la solución o por cualquier combinación de estos factores. Una membrana aplicada de esta manera puede presentar cualquier combinación de las siguientes funciones: (1) limitación del transporte en masa, es decir, reducción del flujo del analito que puede alcanzar la capa sensora, (2) mejora de biocompatibilidad o (3) reducción de interferentes. Las capas de transporte en masa ejemplares se describen en patentes y solicitudes mencionadas en esta invención, incluyendo, por ejemplo, las Patentes de EE. UU. N.º 5.593.852, 6.881.551 y 6.932.894.

[0113] Un sensor también puede incluir un agente activo tal como uno o más agentes anticoagulantes y/o antiglicolíticos dispuestos en al menos una porción de un sensor que se posiciona en un usuario. Un agente anticoagulante puede reducir o eliminar la coagulación de la sangre u otro fluido corporal alrededor del sensor, particularmente después de la inserción del sensor. Los ejemplos de agentes anticoagulantes útiles incluyen la heparina y el activador del plasminógeno del tejido (TPA), así como también otros agentes anticoagulantes conocidos. Las realizaciones pueden incluir un agente antiglicolítico o un precursor del mismo. Los ejemplos de agentes antiglicolíticos son gliceraldehído, ion fluoruro y manosa.

[0114] Los sensores electroquímicos de la presente descripción pueden emplear cualquier técnica de medición adecuada, por ejemplo, pueden detectar corriente, pueden emplear potenciometría, etc. Las técnicas pueden incluir, entre otras, la amperometría, la culometría y la voltametría. En algunas realizaciones, los sistemas sensores pueden ser ópticos, colorimétricos y similares.

[0115] Los sistemas de medición de analitos en cuestión pueden incluir un sistema de alarma opcional que, por ejemplo, en función de la información de un procesador, advierte al paciente de una condición potencialmente perjudicial del analito. Por ejemplo, si la glucosa es el analito, un sistema de alarma puede advertir a un usuario de condiciones tales como hipoglucemia y/o hiperglucemia y/o una hipoglucemia y/o una hiperglucemia inminentes. Un sistema de alarma se puede disparar cuando los niveles de analitos se acercan, alcanzan o superan un valor umbral. También, o alternativamente, un sistema de alarma puede activarse cuando la velocidad de cambio, o la aceleración de la velocidad de cambio, en enfoques de aumento o disminución del nivel de analitos, alcanza o supera una velocidad o aceleración umbral. Un sistema también puede incluir alarmas del sistema que notifican a un usuario del sistema información tal como la condición de la batería, calibración, desprendimiento del sensor, mal funcionamiento del sensor, etc. Las alarmas pueden ser, por ejemplo, auditivas y/o visuales. Se pueden usar otros sistemas de alarma de estimulación sensorial, incluyendo sistemas de alarma que calientan, enfrían, vibran o producen un choque eléctrico leve cuando se activan.

[0116] La descripción en cuestión también incluye sensores usados en sistemas de suministro de medicamentos basados en un sensor. El sistema puede proporcionar un medicamento para contrarrestar el alto o bajo nivel del analito en respuesta a las señales desde uno o más sensores. De manera alternativa, el sistema puede monitorizar la concentración de medicamento para asegurar que el medicamento permanezca dentro de un intervalo terapéutico deseado. El sistema de suministro de medicamentos puede incluir uno o más (por ejemplo, dos o más) sensores, una unidad de procesamiento, como un transmisor, una unidad de recepción/visualización y un sistema de administración de medicamentos. En algunos casos, algunos o todos los componentes pueden integrarse en una única unidad. Un sistema de suministro de medicamentos a base de un sensor puede usar datos del uno o más sensores para proporcionar una entrada necesaria para un algoritmo/mecanismo de control, a fin de ajustar la administración de medicamentos, por ejemplo, de manera automática o semiautomática. Por ejemplo, un sensor de glucosa se puede usar para controlar y ajustar la administración de insulina desde una bomba de insulina externa o implantada.

[0117] Ahora con referencia a las FIG. 8A a 12B, los sistemas de medición continua de analitos que se ilustran en esta invención son particularmente adecuados para su uso con los sensores de analitos de doble cara descritos en esta invención. Estos sistemas incluyen una porción o conjunto a montar en la piel y una porción o conjunto remoto. La porción montada en la piel incluye al menos el transmisor de datos, la batería del transmisor y los contactos eléctricos para acoplar eléctricamente el sensor implantado con el transmisor, y presenta una carcasa o base que se construye para montarse externamente a la piel del paciente y para acoplarse tanto mecánica como eléctricamente al sensor implantado con el transmisor. Una pieza de conexión es sostenida de manera extraíble o posicionada dentro de la estructura de la carcasa/base, y esta pieza, cuando se usa con un sensor de doble cara, permite el acoplamiento del sensor al transmisor de una manera eficiente en cuanto al espacio y de bajo perfil. La porción remota del sistema incluye al menos un receptor de datos y una interfaz de usuario que también pueden estar configurados para la monitorización de glucosa en función de tiras reactivas. Varias realizaciones de estos sistemas y procedimientos para usarlos ahora se describirán con más detalles.

[0118] Las FIG. 8A y 8B ilustran una realización de la porción que se monta en la piel o el conjunto 800 de un sistema de monitorización continua de analitos de la presente descripción. El conjunto 800 incluye un conector o base 802 y un transmisor 804, ambos con construcciones rectangulares o cuadradas que, al acoplarse operativamente entre sí, se montan lado a lado en el mismo plano en la piel. El lado inferior de ambos componentes presenta una capa adhesiva para fijarse a la superficie de piel. El conector 802 reviste un núcleo conductor o miembro alargado 806 que se extiende a lo largo de su longitud. El núcleo conductor 806 se muestra con una configuración cilíndrica, pero puede presentar cualquier forma adecuada. El cuerpo del conector y el núcleo conductor pueden estar hechos de cualquier

material no conductor y conductor adecuado, respectivamente. A fin de proporcionar una realización no rígida o semiflexible, el cuerpo del conector 802 o la porción del mismo alrededor del núcleo conductor 806 puede elaborarse con un material flexible o compresible, como silicona, etc., y el núcleo del conector 806 puede estar hecho de un material conductor, por ejemplo, silicona dopada con carbono. El conector 802 y su núcleo de conector 806 puede proporcionarse en dos partes o mitades 802a y 802b, por lo que el sensor de analitos del sistema 808, aquí, que presenta dos caras funcionales, puede situarse entre medio de ellos. Cada uno de los extremos internos del núcleo 806 empalma con un electrodo respectivo 814a, 814b del sensor 808. Se puede emplear un soporte o dispositivo 816 para sujetar entre sí o aplicar presión en los extremos opuestos de cuerpo de dos conectores 802/las piezas del núcleo conector 806, a fin de asegurar un contacto eléctrico continuo y suficiente entre el núcleo conductor 806 y los electrodos del sensor 814a, 814b. El cuerpo del conector 802 presenta orificios o receptáculos ahuecados 810a, 810b dentro de una cara del mismo que se extiende hacia o dentro del núcleo conductor 806. Los orificios 810a, 810b se dimensionan y espacian para recibir los pines conductores correspondientes 812a, 812b que se extienden desde un extremo 815 del transmisor 804. Cuando el conector 802 y el transmisor 804 se acoplan operativamente, como se ilustra en la Fig. 8B, los pines 812a, 812b se extienden dentro y están en comunicación eléctrica con el núcleo conductor 806 y, por consiguiente, con el sensor 808. El material compresible no conductor del conector 802 proporciona un sellado sustancialmente hermético entre el transmisor 804 y el sensor 808. La carcasa del transmisor puede albergar una batería (no se muestra) para alimentar el transmisor 804, el sensor 808 y al menos una porción de la electrónica de control del sistema, por ejemplo, la unidad de procesamiento de datos, etc.

[0119] Las FIG. 9A a 9E ilustran otra realización de la porción que se monta en la piel o el conjunto 900 de un sistema de monitorización continua de analitos de la presente descripción. En referencia a la FIG. 9A, el conjunto 900 incluye un transmisor 902 montado arriba de una estructura o base de montaje 904, cuya parte inferior presenta una capa adhesiva para fijarse a la superficie de la piel. Aquí, el transmisor 902 presenta una huella redonda y una superficie superior convexa y de bajo perfil. La carcasa del transmisor puede albergar una batería (no se muestra) para alimentar al transmisor 902, al sensor 906 y al menos una porción de la electrónica de control del sistema, por ejemplo, la unidad de procesamiento de datos, etc. A un borde levantado 916 o una característica similar en la superficie superior de la base 904 se le da una forma y dimensión para sostener de manera fija el transmisor 902 en una configuración de encaje a presión. La base 904 también presenta un apoyo 908 dispuesto de manera central en su superficie superior para recibir un sostener ceñidamente un conector 910. Como se muestra mejor en la FIG. 9B, una pared lateral de la base 904 presenta una porción que se extiende hacia afuera 914, la cual define una rendija o bocallave en la misma para recibir un sensor 906 (así como también una aguja de inserción, como se explicará a continuación) al ser operativamente sostenido por el conector 910. Una abertura (no se muestra), dentro de la parte inferior del apoyo 908 permite el paso de la cola del sensor 906b tras la colocación del conector 910 dentro del apoyo 908. Al apoyo 908 se le puede dar la forma para comprimir los extremos del conector 910 entre sí, a fin de asegurar una conexión eléctrica constante entre el conector y el sensor 906.

[0120] Como se ilustra en las FIG. 9C a 9E, el conector 910 presenta una configuración cilíndrica que presenta materiales o capas concéntricas: un miembro interno no conductor 910a, una capa intermedia conductora 910b y una cubierta o recubrimiento dieléctrico 910c. En una realización, el conector cilíndrico es compatible, con cada una de sus capas hechas de uno o varios materiales compatibles descritos con respecto a la realización de las FIG. 8A y 8B. El miembro interno opcional 910a se hace con un material no conductor sustancialmente rígido o compatible que se extiende a través de un orificio 906c en el extremo proximal 906a del sensor 906 y, por consiguiente, actúa como un pin de alineación. Los extremos terminales de los electrodos de trabajo y de referencia del sensor de doble cara 906 forman un área o anillo conductor 906d alrededor del orificio 906c. El anillo conductor 906d se puede hacer de oro u otro material altamente conductor. La capa intermedia del conector 910b se hace de un material conductor compatible, como un material polimérico conductor, como se describe con respecto a la realización de las FIG. 8A y 8B, que empalma con ambas caras del área conductora 906d del sensor. La cubierta 910c del conductor, que se extiende por y aísla, cada uno de los extremos conductores de la capa intermedia 910b, se hace de un material dieléctrico compatible, como silicona, que asegura que la interconexión entre el transmisor, el conector y el sensor se selle herméticamente. En una superficie superior de la cubierta externa 910c hay un par de perforaciones u orificios 918 para recibir un par correspondiente de pines o enchufes 920 que se extienden desde la cara inferior del transmisor 902. Las perforaciones y los pines pueden presentar configuraciones de emparejamiento respectivo, a fin de asegurar un montaje ceñido y un sellado hermético entre el transmisor 902 y el conector 910. Por ejemplo, como se ilustra en la FIG. 9E, las perforaciones 918 pueden presentar una configuración escalonada y los pines 920 pueden presentar una configuración cónica. Al menos la punta distal 922 de cada pin 920 está hecha de un material conductor, como oro, para establecer la comunicación eléctrica entre el transmisor 902 y el sensor 906.

[0121] Las FIG. 10A a 10F ilustran varias etapas en un procedimiento de la presente descripción para montar el conjunto que va en la piel del sistema de monitorización continua de analitos 900, incluyendo la implantación del sensor 906 dentro de la piel, usando un dispositivo de inserción 1000 de la presente descripción. Sin embargo, el sensor/conector puede estar configurado para insertarse/montarse manualmente sin el uso de un dispositivo de inserción.

[0122] El dispositivo de inserción 1000 comprende un cuerpo 1002 que presenta una porción de base distal 1008, con una superficie inferior configurada para la colocación en la superficie de la piel 1005. Cabe señalar que las

figuras muestran, con líneas sólidas dibujadas, los componentes del dispositivo de inserción y el sistema de monitorización de analitos que, de otro modo, no serían visibles al posicionarlos o albergarlos dentro del cuerpo del dispositivo 1002 para fines ilustrativos y de facilidad de descripción. Por ejemplo, en las FIG. 10A a 10C, la base de montaje 904 del conjunto 900 (Fig. 9A) se muestra sostenida de manera liberable dentro de una abertura en la superficie inferior del cuerpo del dispositivo 1002. El dispositivo de inserción 1000 incluye además un mecanismo de émbolo 1004 posicionado dentro de la carcasa 1002 y móvil en una dirección perpendicular a la superficie de la piel 1005. El extremo distal del mecanismo de émbolo 1004 transporta una aguja de inserción 1006. Los componentes del dispositivo de inserción 1000 se forman típicamente usando materiales estructuralmente rígidos, como metal o plástico rígido. Los materiales preferidos incluyen acero inoxidable y plástico ABS (acrilonitrilo-butadienoestireno).

[0123] Con referencia a las FIG. 11A y 11B, el eje de la aguja de inserción 1006 puede incluir una abertura longitudinal que presenta una forma transversal para transportar de manera liberable el borde delantero 906e del sensor de analitos (véase la FIG. 11B). En particular, el eje de la aguja 1006 puede presentar una forma de C, U o V, a fin de soportar el sensor y limitar la cantidad de flexión o inclinación de ese sensor durante la inserción. La altura y el ancho transversal de la aguja de inserción 1006 se dimensionan de manera adecuada a fin de sostener el sensor siendo insertado. En la realización ilustrada, la aguja de inserción 1006 es puntiaguda y/o filosa en la punta 1012 para facilitar la penetración en la piel del paciente. Una aguja de inserción fina y filosa puede reducir el dolor que siente el paciente tras la inserción del sensor. En otras realizaciones, la punta de la aguja de inserción presenta otras formas, incluyendo una forma roma o plana. Estas realizaciones pueden ser particularmente útiles cuando la aguja de inserción no pretende penetrar la piel, sino que sirve como un soporte estructural para el sensor, cuando este último es empujado dentro de la piel. Como tal, el sensor en sí mismo puede incluir características opcionales para facilitar la inserción. Por ejemplo, el sensor 906 puede presentar una porción de cola puntiaguda 906b para facilitar la inserción. Además, el sensor puede incluir una lengüeta (no se muestra) que ayuda a retener el sensor en el tejido subcutáneo tras la inserción. El sensor también puede incluir una hendidura (no se muestra) que se puede usar en cooperación con una estructura correspondiente (no se muestra) en la aguja de inserción para aplicar presión contra el sensor durante la inserción, pero que se desengrana al eliminar la aguja de inserción.

[0124] Para iniciar el procedimiento de inserción del sensor/montaje del transmisor, el borde frontal 906e del sensor 906, que se mantiene operativamente dentro del conector 910 (como se muestra en la FIG. 9, aunque no es evidente en las vistas laterales proporcionadas en las FIG. 10A a 10F), se desliza dentro para su colocación dentro de la aguja de inserción 1006. A su vez, la aguja de inserción previamente cargada 1006 se carga operativamente sobre el extremo distal del émbolo 1004. La base de montaje 904 con el apoyo del conector unido 908, a continuación, se acopla al extremo de la parte inferior del cuerpo de inserción 1002, por ejemplo, mediante una disposición de encaje a presión que puede liberarse tras completar el deslizamiento total hacia abajo del émbolo 1004. El conjunto colectivo, a continuación, se coloca sobre la superficie diana de la piel 1005, como se muestra en la FIG. 10A. El usuario 1010, a continuación, aplica una fuerza hacia abajo en el émbolo 1004, como se muestra en la FIG. 10B, cuya fuerza es transferida contra la aguja de inserción 1006 y/o el sensor 906 para transportar el sensor 906 dentro de la piel 1005 del paciente. El émbolo 1004 puede estar sesgado para requerir cierta cantidad de fuerza, a fin de evitar la depresión accidental y proporcionar una penetración muy rápida de la aguja de inserción en la piel, así como también una eliminación muy rápida de dicha aguja. Por ejemplo, a fin de proporcionar la fuerza de presión en el émbolo 1004, se puede usar un resorte truncado o enrollado, una ráfaga de gas comprimido, un electroimán repelido por un segundo imán, o similares. En una realización (como se muestra), la fuerza del émbolo se aplica a la aguja de inserción 1006, y opcionalmente al sensor 906, para empujar una porción tanto del sensor 906 como de la aguja de inserción 1006 a través de la piel 1005 del paciente y dentro del tejido subcutáneo. De manera alternativa, la fuerza puede aplicarse al sensor 906, empujándolo dentro de la piel 1005, mientras la aguja de inserción 1006 permanece inmóvil y proporciona apoyo estructural al sensor 906. En cualquiera de las reivindicaciones, se proporciona una parada obligada a la penetración continua del sensor dentro de la piel 1005 cuando el conector 910 se asienta dentro del apoyo 908. Una vez deprimido del todo, el émbolo 1004, a continuación, es liberado por el usuario 1010, como se ilustra en la FIG. 10C. Con el resorte hacia arriba colocado a presión en el émbolo, la aguja de inserción se retrae rápidamente de la piel 1005 con el sensor 906 permaneciendo en el tejido subcutáneo, debido a las fuerzas de fricción entre el sensor y el tejido del paciente. Si el sensor incluye la lengüeta opcional, a continuación, esta estructura también puede facilitar la retención del sensor dentro del tejido intersticial, ya que la lengüeta queda atrapada en el tejido. La liberación del émbolo 1004 también puede desacoplar de manera automática la base de montaje 904 del cuerpo de inserción 1002, o puede proporcionarse un mecanismo de disparo separado (no se muestra) en el dispositivo para efectuar dicha función. El adhesivo en la superficie de contacto con la piel de la base 904 lo retiene en el lugar cuando el dispositivo de inserción 1000 es eliminado de la piel, como se ilustra en la FIG. 10D. El dispositivo de inserción 1000 se fabrica típicamente para que sea desechable, a fin de evitar la posibilidad de contaminación. De manera alternativa, el dispositivo de inserción 1000 se puede esterilizar y reutilizarse, solo con la aguja de inserción siendo desechable. Después de la eliminación del dispositivo de inserción 1000 de la piel 1005, el transmisor 902 puede acoplarse manualmente, a continuación, sobre la base de montaje 904, como se muestra en la FIG. 10E. Específicamente, los pines conductores 920 del transmisor 902 se posicionan dentro de los orificios correspondientes 918 dentro del conector 910 (véase la FIG. 9E). En una realización alternativa, el dispositivo de inserción se puede configurar para montar mecánicamente el transmisor 902, el cual estaría previamente montado en la base de montaje 904. En cualquier variación, la electrónica de control (no se muestra) albergada dentro del transmisor 902 permite la monitorización de glucosa (u otros analitos meta) por el sensor 906 y la transmisión de la fecha de dichos analitos por

el transmisor 902 a una unidad de recepción remota (no se muestra) según los protocolos previamente programados.

[0125] Como se mencionó anteriormente, se puede proporcionar una batería dentro de la carcasa del transmisor para alimentar el transmisor 902, así como también para proporcionar las señales eléctricas necesarias al sensor 906. La batería puede recargarse/reemplazarse a través de una puerta (no se muestra) proporcionada en la carcasa del transmisor. A fin de minimizar el tamaño de la unidad en la piel, la batería puede ser relativamente pequeña, presentando solo una carga de duración moderada, por ejemplo, de alrededor de 3 a 14 días más o menos. En otra variación, la batería no es recargable ni puede reemplazarse, pero se elimina junto con el transmisor tras la expiración de la carga de la batería. Dado que esta disposición es más costosa, podría ser necesario contar con una batería/transmisor que presente una carga de mayor duración, por ejemplo, de alrededor de 6 meses a un año; por supuesto, en compensación, la unidad sería más grande. Sin embargo, el transmisor puede ser ampliamente reutilizable, con la batería siendo desechable junto con el sensor tras la expiración de la vida útil del sensor, típicamente, entre alrededor de 3 a aproximadamente 14 días, en cuyo caso, la batería puede ser muy pequeña para durar solo tanto como el sensor.

[0126] Las FIG. 12A y 12B ilustran las vistas superior e inferior, respectivamente, de una unidad o base de montaje en la piel 1050 de otro sistema de monitorización continua de analitos de la presente descripción, en el que la batería se proporciona en la base de montaje, en lugar de en el transmisor. La porción proximal conductora 1054a (es decir, los electrodos) de un sensor de analitos 1054 se puede posicionar o se posiciona dentro de una ranura o rendija 1066 dentro de una pared lateral de la base 1050 con la porción de cola 1054b extendiéndose transversalmente desde la base. La porción del sensor proximal 1054a yace entre un conector o núcleo eléctrico de dos piezas 1056 que se alberga permanentemente dentro de la unidad de montaje 1050. El conector presenta contactos 1056a (véase la FIG. 12A) que se extienden a una superficie superior de la base 1050 para recibir los pines conductores correspondientes del transmisor (no se muestran). Toda la base 1050 se puede fabricar con un material compresible y aislante, como silicona. Las características 1064 en las paredes laterales opuestas de la base alineadas con los extremos del conector 1056 son compresibles, a fin de asegurar que el conector 1056 mantenga un contacto eléctrico continuo con el sensor 1054. Dichas características de compresión 1064 pueden comprender una flexión tal como una bisagra fabricada del mismo material o similar. A fin de evitar cualquier movimiento del sensor 1054 tras la colocación dentro del tejido cutáneo, un pin de alineación opcional 1058 puede proporcionarse a través de un orificio dentro de la porción proximal del sensor 1054a. Los extremos opuestos del pin de alineación 1058 pueden extenderse más allá de las paredes laterales de la base para engranar físicamente con las características correspondientes del transmisor (no se muestran), tras el acoplamiento con la unidad de base 1050. Dentro de la unidad de base 1050, también se alberga una batería 1060 que presenta los contactos del conector alto (+) y a tierra (-) 1060a, 1060b, respectivamente. Como se observa en la FIG. 12A, los contactos del conector 1056a y los contactos de la batería 1060a, 1060b presentan configuraciones de receptáculos para recibir los contactos de pin correspondientes de manera emparejada de un transmisor (no se muestra) cuando se montan arriba de la base de montaje 1050. Como tal, se establece una comunicación eléctrica entre el sensor 1054 y el transmisor, y la potencia es suministrada al transmisor y a la unidad en la piel como un todo. El acoplamiento entre el transmisor y la base de montaje puede ser por medio de una disposición de encaje a presión entre los pines y receptáculos, lo que también permite una fácil eliminación al reemplazar la unidad de base 1050 tras la expiración de la batería 1060 y/o de la vida útil del sensor 1054 con el componente más costoso del transmisor siendo reutilizable.

[0127] Todas las porciones en la piel de los sistemas de monitorización continua en cuestión presentan una configuración de muy bajo perfil. Si bien ciertas realizaciones presentan al menos una dimensión que es extremadamente pequeña, otras dimensiones pueden ser ligeramente mayores a fin de proporcionar el volumen necesario para albergar los varios componentes de las unidades en la piel. Por ejemplo, una unidad en la piel puede presentar una dimensión de altura muy baja, pero presentar dimensiones de ancho y longitud relativamente mayores. Por el otro lado, las dimensiones de ancho/longitud pueden ser muy pequeñas con la altura siendo relativamente mayor. Las dimensiones óptimas de una unidad particular en la piel pueden depender de en qué parte del cuerpo se pretenda montar la unidad. Un conjunto de dimensiones ejemplares de una unidad en la piel de la presente descripción incluye un ancho desde aproximadamente 7,5 a alrededor de 8,5 mm, una longitud de aproximadamente 10 a alrededor de 11 mm y una altura de aproximadamente 2,5 a alrededor de 3,3 mm.

[0128] En la Solicitud de patente de EE. UU. N.º 12/698,124, titulada «Compact On-Body Physiological Monitoring Devices and Methods Thereof» y en la Solicitud de patente de EE. UU. N.º 12/730,193, titulada «Methods of Treatment and Monitoring Systems for Same», por ejemplo, se describen sistemas de monitorización de analitos ejemplares. En la Patente de EE. UU. N.º 6.990.366, las Solicitudes de Patente de EE. UU. N.º 12/698.124, 12/698.129 y las Solicitudes provisional de EE. UU. N.º 61/238.159, 61/238.483 y 61/249.535, por ejemplo, describe procedimientos y sistemas ejemplares para la inserción de un sensor de analitos.

[0129] Si bien los sensores en cuestión pueden insertarse en cualquier parte en el cuerpo, a menudo es deseable que el sitio de inyección esté posicionado de modo tal que la unidad de control del sensor en la piel pueda estar oculta. Además, a menudo es deseable que el sitio de inserción esté en un lugar en el cuerpo con una baja densidad de terminaciones nerviosas, a fin de reducir el dolor para el paciente. Los ejemplos de sitios preferidos para la inserción del sensor y el posicionamiento de la unidad de control del sensor en la piel incluyen: abdomen, muslo,

pierna, parte superior del brazo y hombro.

[0130] En una realización, los sensores en cuestión se inyectan entre 2 y 12 mm dentro del tejido intersticial del paciente para la implantación subcutánea. Preferentemente, el sensor se inyecta de 3 a 9 mm, y más
5 preferentemente de 5 a 7 mm dentro del tejido intersticial. Otras realizaciones de la presente descripción pueden incluir sensores implantados en otras porciones del paciente, incluyendo, por ejemplo, en una arteria, vena u órgano. La profundidad de la implantación varía dependiendo de la diana de implantación deseada. El ángulo de inserción del sensor oscila de aproximadamente 10 a alrededor de 90°, típicamente de aproximadamente 15 a 60° y, a menudo, de aproximadamente 30 a 45°. La construcción del dispositivo de inserción, por supuesto, variará dependiendo del ángulo
10 de inserción deseado.

[0131] Según la invención, un sistema de medición continua de analitos incluye una unidad de base configurada para montarse en la superficie de la piel, un sensor que comprende dos caras opuestas, una porción proximal configurada para posicionarse dentro de la unidad de base y una porción distal configurada para su inserción a través
15 de la superficie de la piel, en el que el sensor de analitos está configurado para generar una o más señales relacionadas con un nivel de analitos; y un miembro conductor posicionable dentro de la unidad de base y en contacto eléctrico con las dos caras funcionales del sensor de analitos; en el que: el sistema de medición continua de analitos se configura para determinar una concentración de analitos usando al menos un factor de corrección de desplazamiento asociado al sensor de analitos, con el factor de corrección de desplazamiento determinado por un algoritmo del sistema de
20 medición continua de analitos usando un perfil de desplazamiento; y el perfil de desplazamiento se programa dentro del sistema de monitorización continua de analitos antes de la inserción de la porción distal del sensor a través de la superficie de la piel.

[0132] La porción proximal del sensor de analitos puede presentar una configuración plana y el miembro
25 conductor puede acoplarse mecánica y eléctricamente a las dos caras funcionales de la porción proximal del sensor de analitos.

[0133] La unidad de base puede ser compresible en ambas caras opuestas, al menos alrededor del miembro
30 conductor.

[0134] Además, el sistema puede incluir un componente para comprimir los extremos opuestos del miembro conductor.

[0135] En un aspecto, el componente para comprimir puede ser flexiones en caras opuestas de la unidad de
35 base alrededor del miembro conductor.

[0136] En otro aspecto, el componente para comprimir puede ser un dispositivo de sujeción posicionable en caras opuestas de la unidad de base alrededor del miembro conductor.

[0137] En un aspecto, el sistema puede incluir un pin de alineación que se extiende a través de la porción
40 proximal del sensor de analitos.

[0138] La unidad de base puede ser un material compresible no conductor.

[0139] El material compresible no conductor puede ser silicona.

[0140] El conector conductor puede ser un material compresible conductor.

[0141] El material compresible conductor puede ser silicona dopada con carbono.
50

[0142] En un aspecto adicional, el sistema puede incluir un transmisor configurado para monitorizar la unidad de base de una manera de bajo perfil, en el que la unidad de base incluye un par de receptáculos para recibir un par correspondiente de pines conductores del transmisor, y los pines conductores hacen contacto con el miembro conductor cuando el transmisor se monta operativamente a la unidad de base.

[0143] El transmisor se puede montar con la unidad de base en una configuración lado a lado.
55

[0144] El transmisor se puede montar encima de la unidad de base.

[0145] El transmisor puede albergar una batería.
60

[0146] La unidad de base puede albergar una batería.

[0147] Además, la unidad de base puede incluir un segundo par de receptáculos para recibir un segundo par
65 correspondiente de pines conductores del transmisor, en el que los pines conductores hacen contacto con la batería

cuando el transmisor se monta operativamente en la unidad de base.

[0148] La unidad de base puede incluir un apoyo en la misma para recibir y sostener el miembro conductor.

5 **[0149]** El apoyo puede comprimir extremos opuestos del miembro conductor cuando se lo sostiene dentro del apoyo.

[0150] El miembro conductor puede incluir un núcleo conductor y una cubierta aislante que cubre el núcleo conductor.

10

[0151] En un aspecto, el miembro conductor puede incluir un miembro interno no conductor dentro del núcleo conductor, en el que el miembro interno no conductor se extiende a través de una abertura en el sensor de analitos.

[0152] La unidad de base puede incluir una parte inferior adhesiva para adherirse a la superficie de la piel.

15

[0153] La unidad de base puede incluir una abertura en la misma, a través de la cual se extiende el extremo distal del sensor de analitos.

[0154] El extremo distal del sensor de analitos puede extenderse a lo largo de una pared lateral de la unidad de base.

20

[0155] Al respecto de la metodología, los procedimientos en cuestión pueden incluir cada una de las actividades mecánicas y/o actividades asociadas al uso de los dispositivos descritos. Como tal, la metodología implícita para el uso de los dispositivos descritos forma parte de la presente descripción. Otros procedimientos pueden concentrarse en la fabricación de tales dispositivos. Los procedimientos pueden efectuarse según las realizaciones en esta invención y que pueden haber sido descritos y/o reivindicados a continuación, las operaciones han sido descritas en secuencias tipográficas seleccionadas. Sin embargo, las secuencias han sido seleccionadas y ordenadas, como tales, para fines de conveniencia tipográfica y no pretenden implicar ningún orden particular para efectuar las operaciones.

25

[0156] En cuanto a los detalles de la presente descripción, pueden emplearse materiales y configuraciones relacionadas y alternativas, según estén contenidas dentro del nivel de los expertos en la técnica relevante. Lo mismo puede ser aplicable con respecto a los aspectos basados en el procedimiento de la presente descripción, en términos de actos adicionales según se los emplea de manera común o lógica. Además, aunque las realizaciones de la presente descripción han sido descritas con referencia a varios ejemplos, opcionalmente incorporando varias características, la presente descripción no debe limitarse a lo que se describe o indica, según se lo contempla con respecto a cada variación de las presentes realizaciones. Pueden hacerse varios cambios a las realizaciones descritas y los equivalentes (ya sea que se los cite en esta invención o no se los incluya por cuestiones de cierta brevedad) pueden ser sustituidos sin apartarse del verdadero alcance de la presente descripción. Cualquier número de partes o subconjuntos individuales mostrados puede integrarse en su diseño. Dichos cambios y otros pueden efectuarse o guiarse según los principios del diseño para el conjunto.

30

35

40

[0157] También se contempla que cualquier característica opcional de las variaciones de la invención descritas puede establecerse y reivindicarse de manera independiente o en combinación con cualquiera o más de una de las características descritas en esta invención. La referencia a un ítem singular incluye la posibilidad de que haya una pluralidad de los mismos ítems presente. Más específicamente, tal como se emplea en esta solicitud y en las reivindicaciones adjuntas, las formas en singular «un», «una», «dicho(a)» y «el(la)» incluyen las referencias en plural, a menos que se indique específicamente lo contrario. En otras palabras, el uso de los artículos permite «al menos uno» del ítem en cuestión en la descripción anterior, así como también en las reivindicaciones a continuación. Cabe apreciar además que las reivindicaciones pueden redactarse para excluir cualquier elemento opcional. Como tal, esta afirmación tiene la intención de servir como base antecedente para el uso de dicha terminología exclusiva como «únicamente», «solo» y similares, en relación con la mención de elementos de las reivindicaciones, o el uso de una limitación «negativa». Sin el uso de dicha terminología exclusiva, el término «que comprende» en las reivindicaciones debe permitir la inclusión de cualquier elemento adicional, sin importar si se enumera un número dado de elementos en la reivindicación, o la adición de una característica podría ser considerada como que transforma la naturaleza de un elemento establecido en las reivindicaciones. Dicho de otro modo, a menos que se defina específicamente lo contrario en esta invención, todos los términos técnicos y científicos usados en esta invención deben darse con el significado comúnmente entendido más amplio posible, mientras se mantiene la validez de la reivindicación.

45

50

55

[0158] En general, el alcance de la presente descripción no debe limitarse por los ejemplos proporcionados. Habiendo dicho esto, reivindicamos:

60

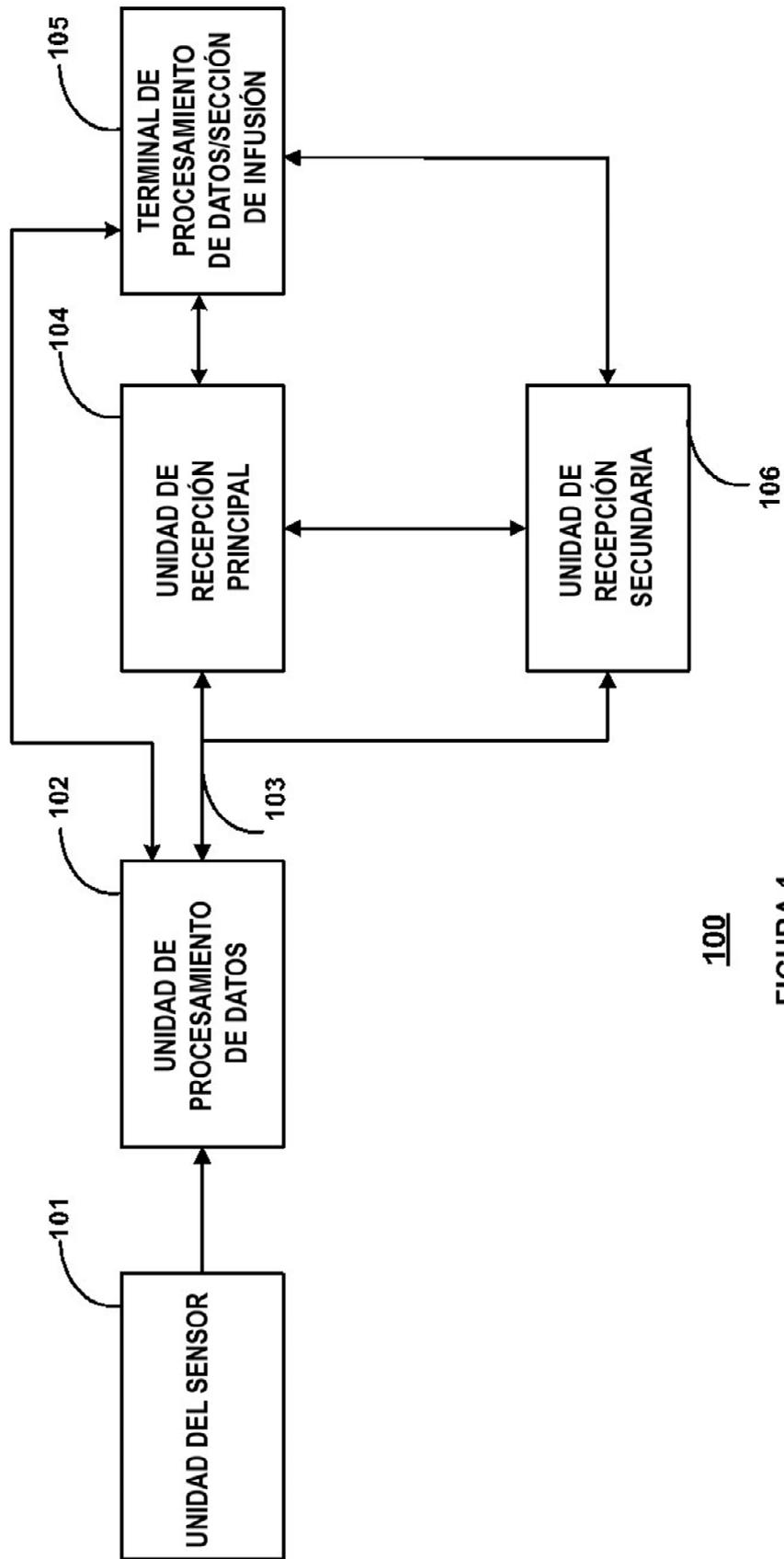
REIVINDICACIONES

1. Un sistema de medición continua de analitos, que comprende:
 - 5 una unidad de base (1050) configurada para su montaje sobre una superficie de la piel; un sensor de analitos (500) (808) (1054) que comprende dos caras funcionales, una porción proximal (1054a) configurada para posicionarse dentro de la unidad de base y una porción distal (1054b) configurada para su inserción a través de la superficie de la piel, en el que el sensor de analitos está configurado para generar una o más señales relacionadas con un nivel de analitos; y
 - 10 un miembro conductor (1056) posicionable dentro de la unidad de base y en contacto eléctrico con las dos caras funcionales del sensor de analitos;
caracterizado porque
 el sistema de medición continua de analitos comprende medios configurados para determinar una concentración de analitos usando al menos un factor de corrección de desplazamiento asociado al sensor de analitos, con el
 15 factor de corrección de desplazamiento determinado por un algoritmo del sistema de medición continua de analitos usando un perfil de desplazamiento; y
 el perfil de desplazamiento se programa dentro del sistema de monitorización continua de analitos antes de la inserción de la porción distal del sensor a través de la superficie de la piel.
- 20 2. El sistema de la reivindicación 1, en el que al menos la porción proximal del sensor de analitos presenta una configuración plana y en el que el miembro conductor se acopla mecánica y eléctricamente a las dos caras funcionales del sensor de analitos.
3. El sistema de la reivindicación 1, en el que la unidad de base es compresible en las caras opuestas al
 25 menos alrededor del miembro conductor, o comprende un componente para comprimir los extremos opuestos del miembro conductor.
4. El sistema de la reivindicación 3, en el que el componente para comprimir comprende flexiones en las caras opuestas de la unidad de base alrededor del miembro conductor o bien comprende un dispositivo de sujeción
 30 posicionable en caras opuestas de la unidad de base alrededor del miembro conductor.
5. El sistema de la reivindicación 1, que comprende además un pin de alineación (1058) que se extiende a través de la porción proximal del sensor de analitos.
- 35 6. El sistema de la reivindicación 1, en el que la unidad de base comprende un material compresible no conductor, que comprende silicona.
7. El sistema de la reivindicación 1, en el que el miembro conductor comprende un material compresible conductor, que comprende silicona dopada con carbono.
- 40 8. El sistema de la reivindicación 1, que además comprende un transmisor (804) configurado para montarse a la unidad de base de una manera de bajo perfil, en el que la unidad de base comprende además un primer par de receptáculos para recibir un primer par correspondiente de pines conductores del transmisor, en el que los pines conductores hacen contacto con el miembro conductor cuando el transmisor se monta operativamente a la
 45 unidad de base.
9. El sistema de la reivindicación 8, en el que el transmisor se monta con la unidad de base en una configuración lado a lado o arriba de la base.
- 50 10. El sistema de la reivindicación 8, en el que el transmisor o la unidad de base alberga una batería.
11. El sistema de la reivindicación 10, en el que la unidad de base que alberga la batería comprende además un segundo par de receptáculos para recibir un segundo par correspondiente de pines conductores del transmisor, en el que los pines conductores hacen contacto con la batería cuando el transmisor se monta operativamente en la unidad
 55 de base.
12. El sistema de la reivindicación 1, en el que la unidad de base comprende un apoyo (908) en el mismo para recibir y sostener el miembro conductor, en el que el apoyo comprime los extremos opuestos del miembro conductor cuando es sostenido dentro del apoyo, en el que el miembro conductor comprende un núcleo conductor y
 60 una cubierta aislante que cubre el núcleo conductor y preferentemente también en el que el miembro conductor además comprende un miembro interno no conductor dentro del núcleo conductor, en el que el miembro interno no conductor se extiende a través de una abertura en el sensor de analitos.
13. El sistema de la reivindicación 1, en el que la unidad de base comprende una parte inferior adhesiva
 65 para adherirse a la superficie de la piel, o en el que la unidad de base comprende una abertura en la misma, a través

de la cual se extiende la porción distal del sensor de analitos.

14. El sistema de la reivindicación 1, en el que el extremo distal del sensor de analitos se extiende a lo largo de una pared lateral de la unidad de base.

5



100
FIGURA 1

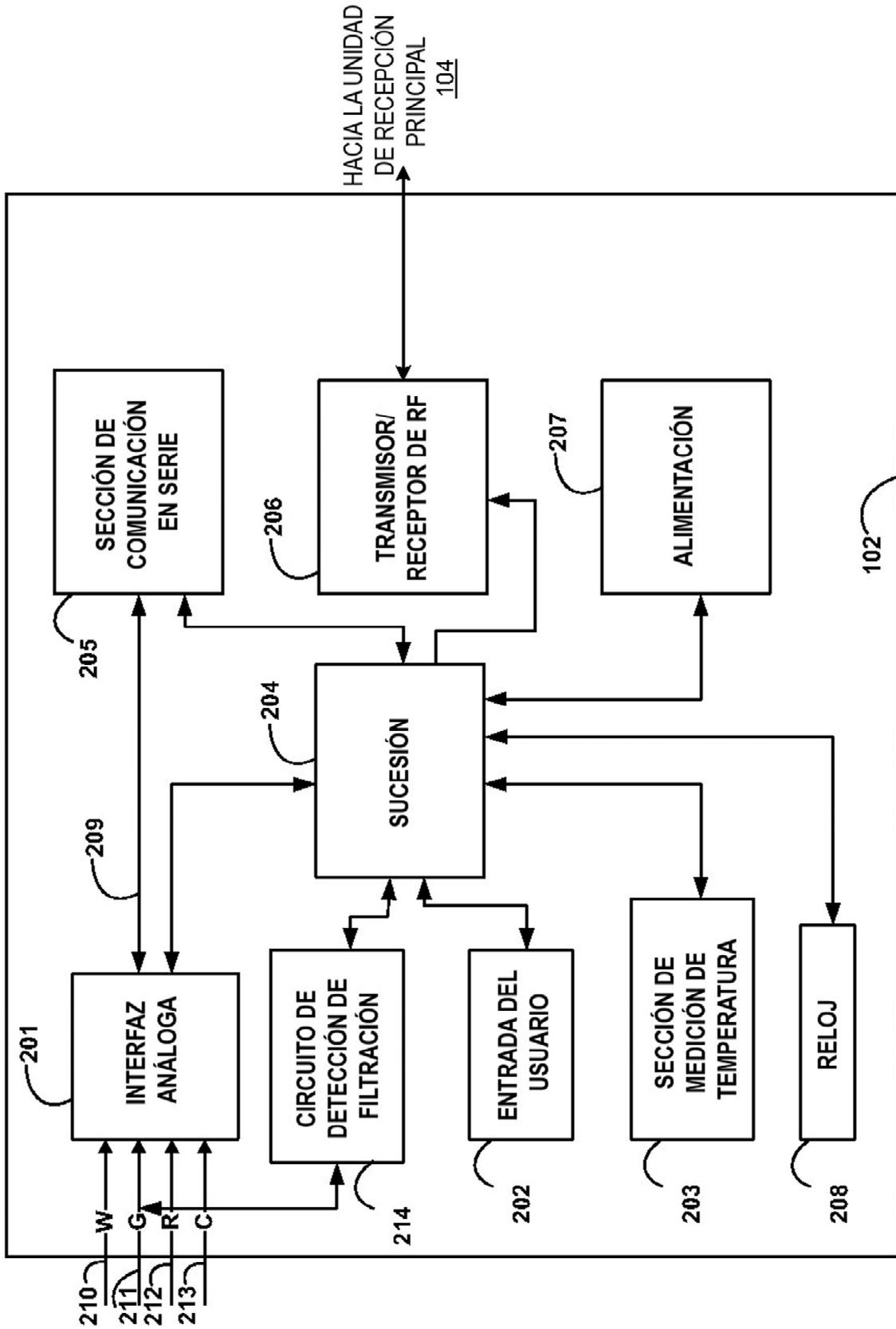


FIGURA 2

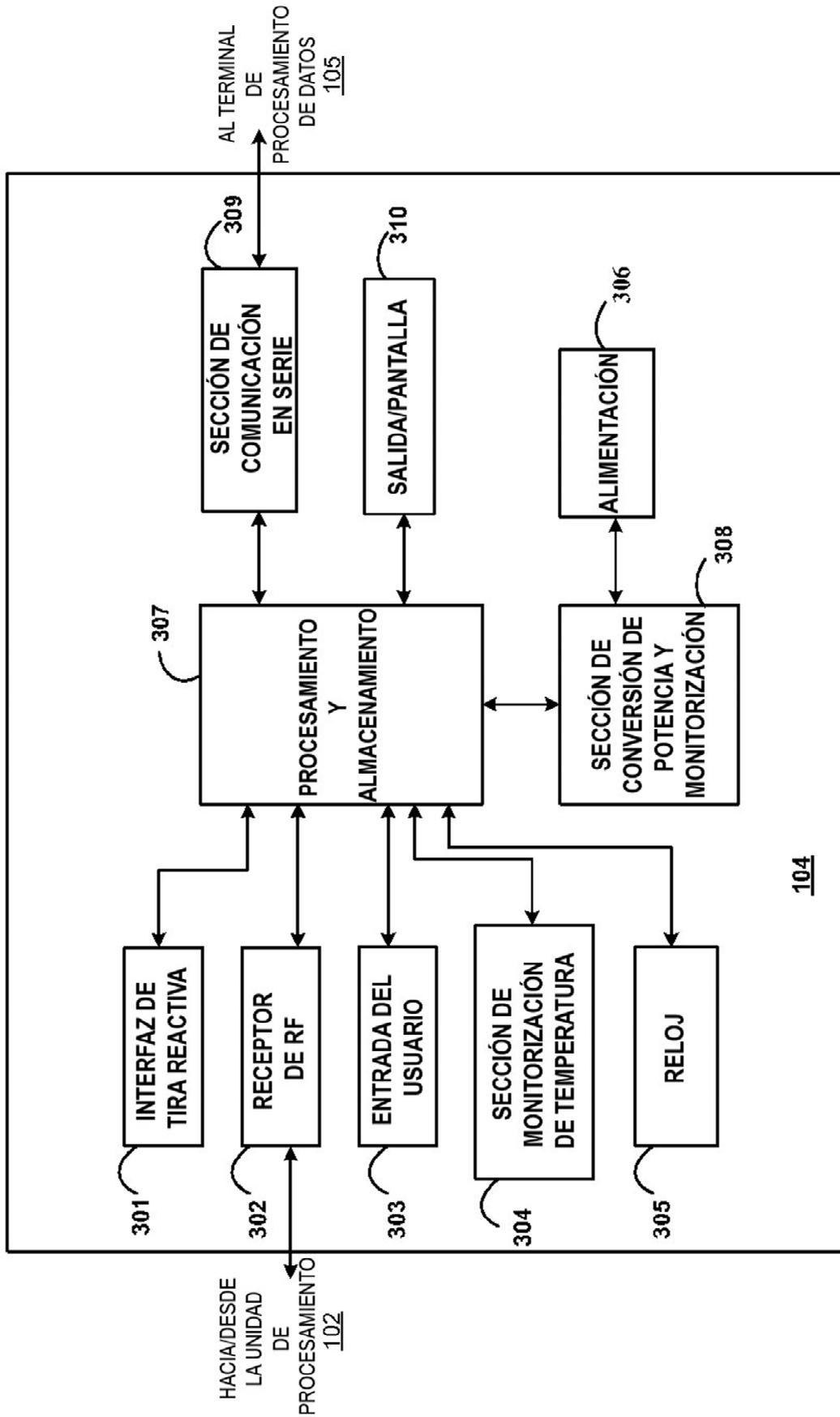
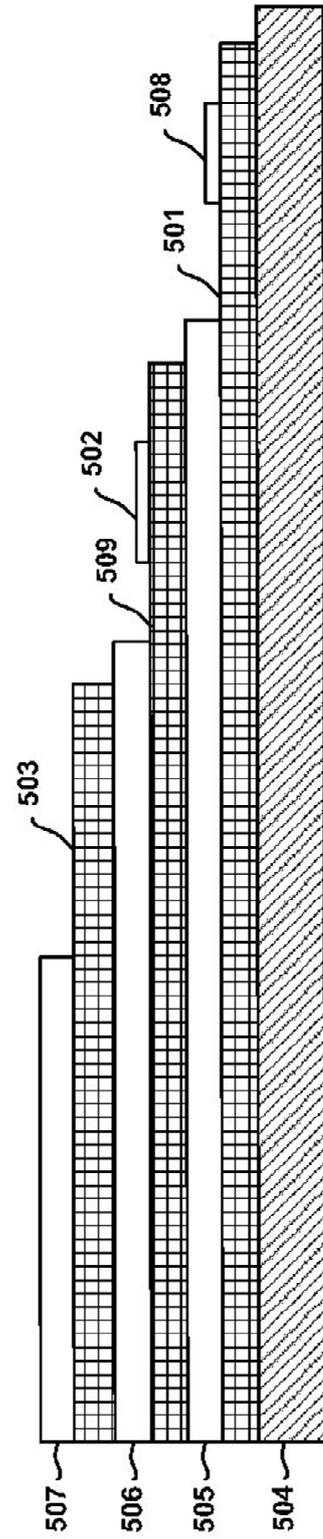
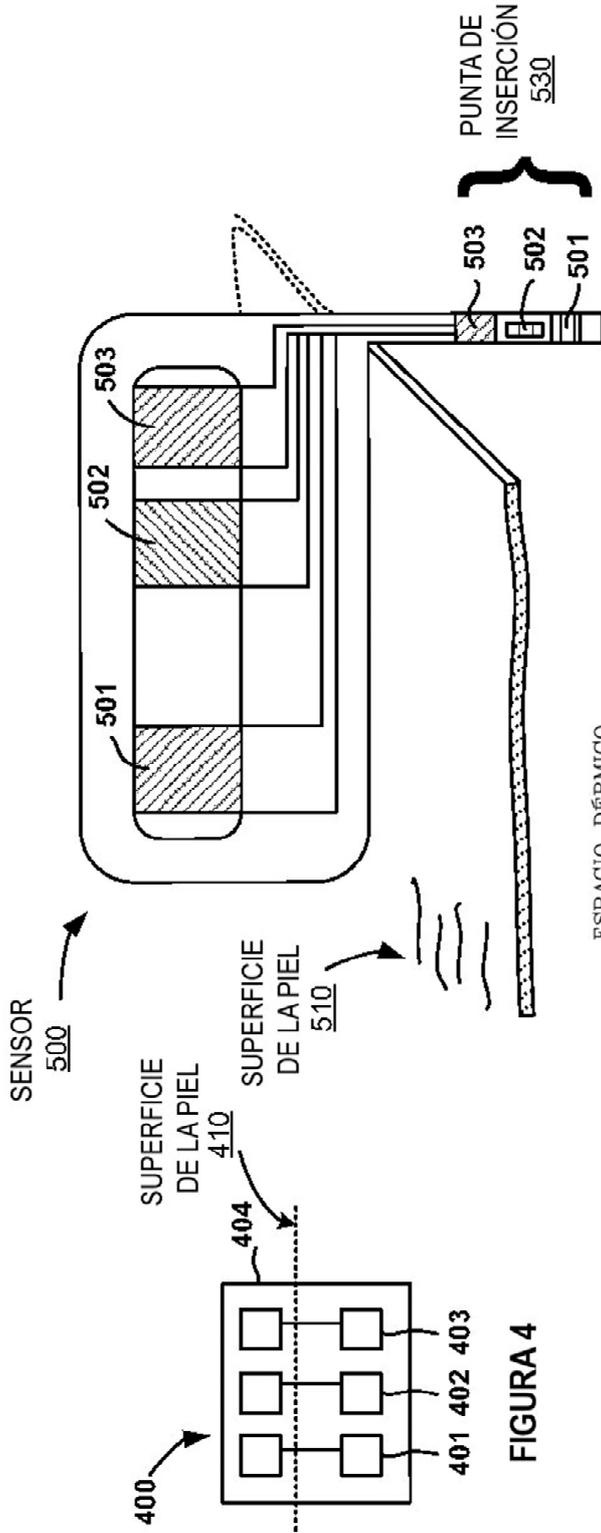


FIGURA 3



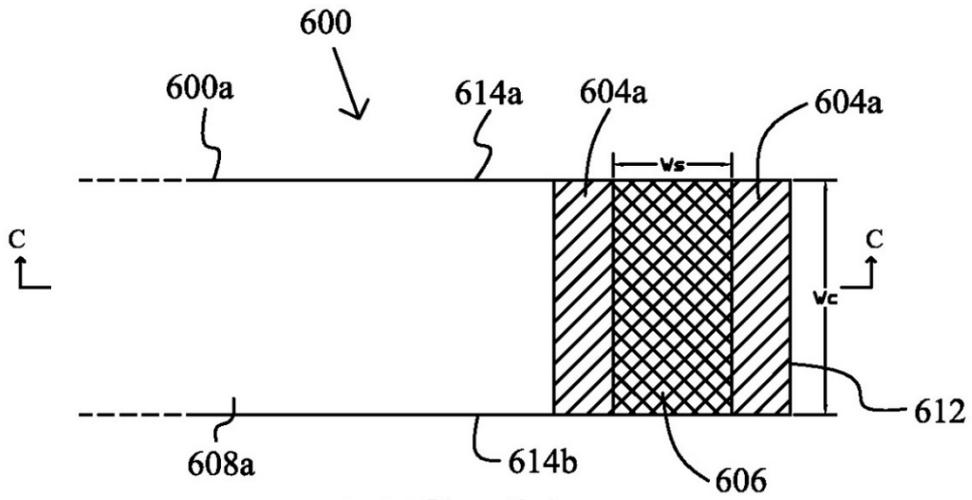


FIG. 6A

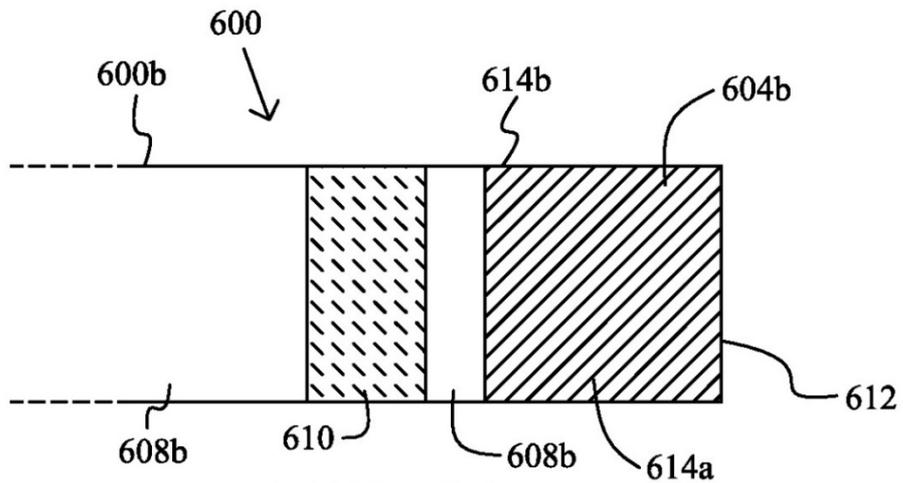


FIG. 6B

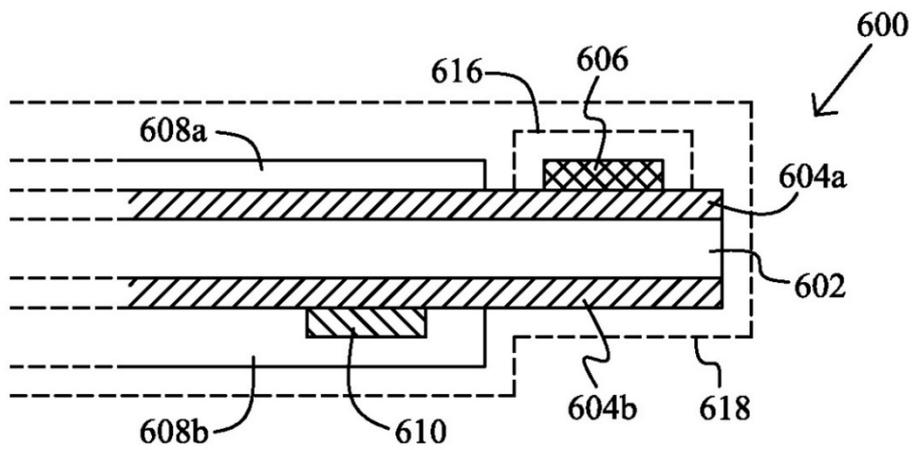


FIG. 6C

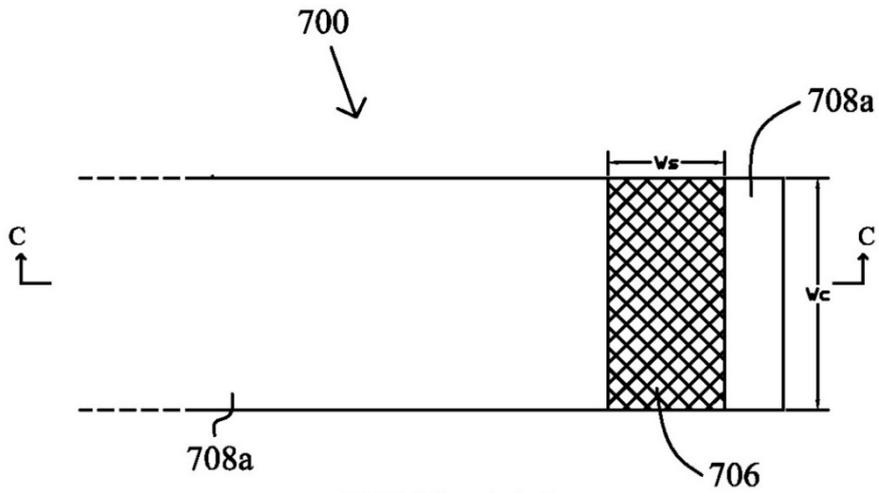


FIG. 7A

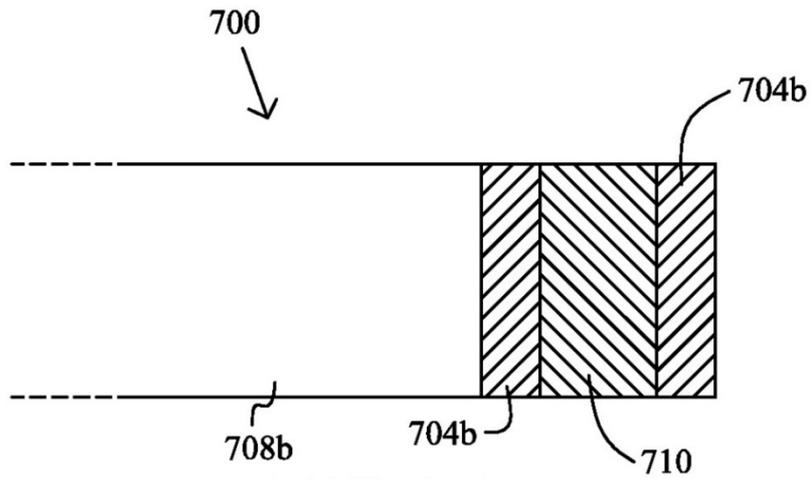


FIG. 7B

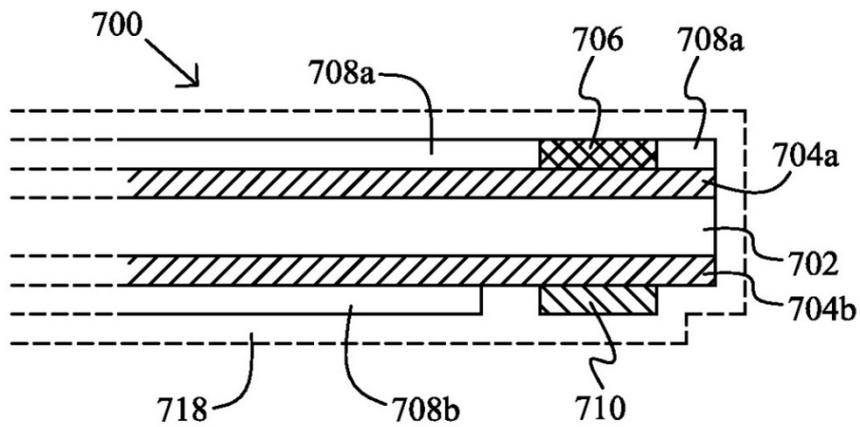


FIG. 7C

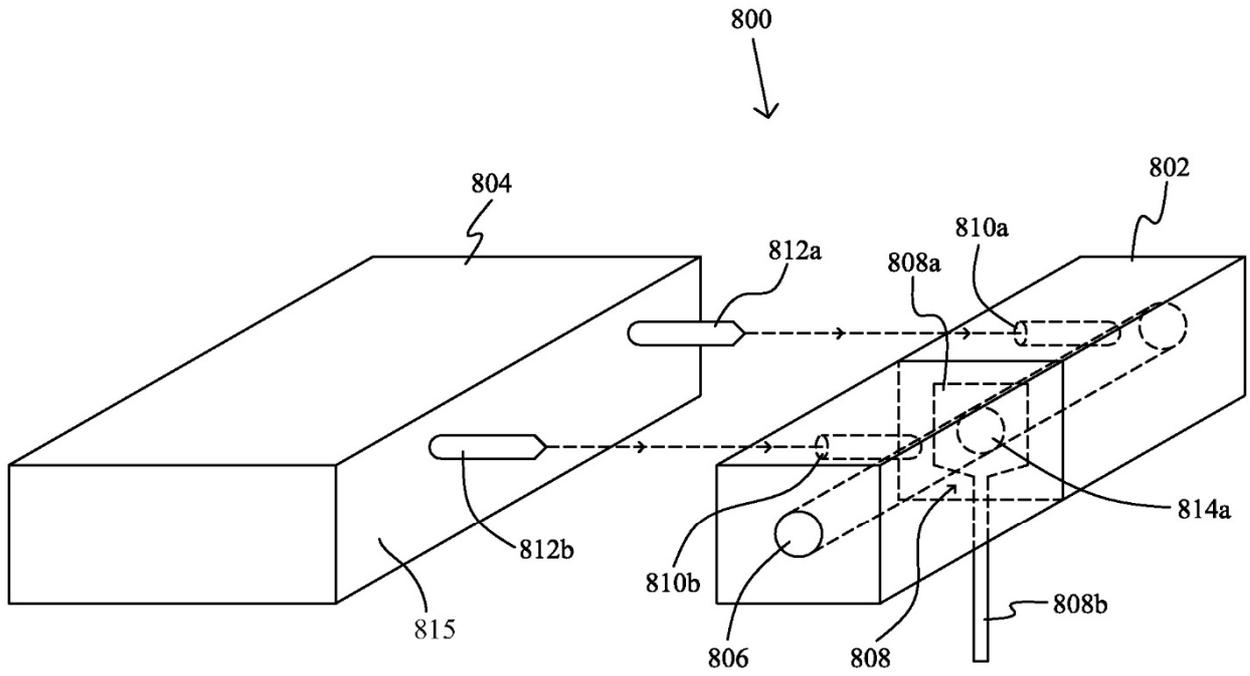


FIG. 8A

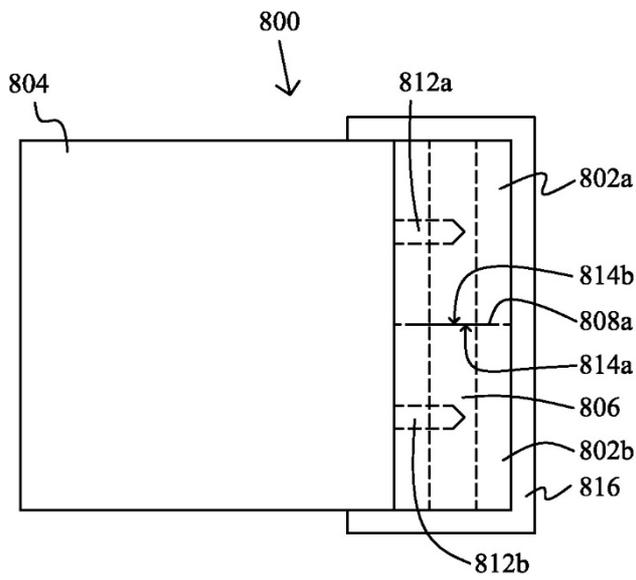


FIG. 8B

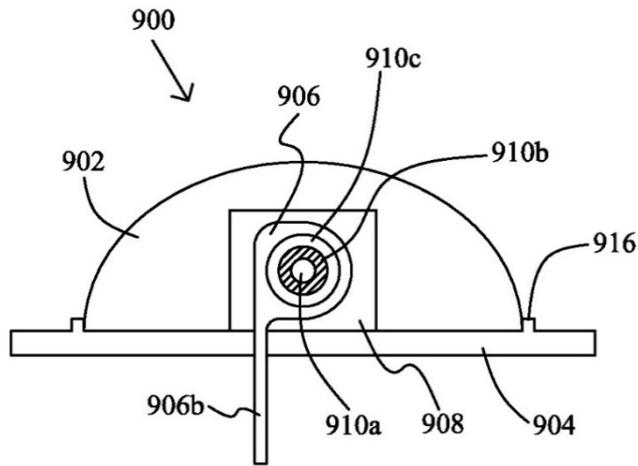


FIG. 9A

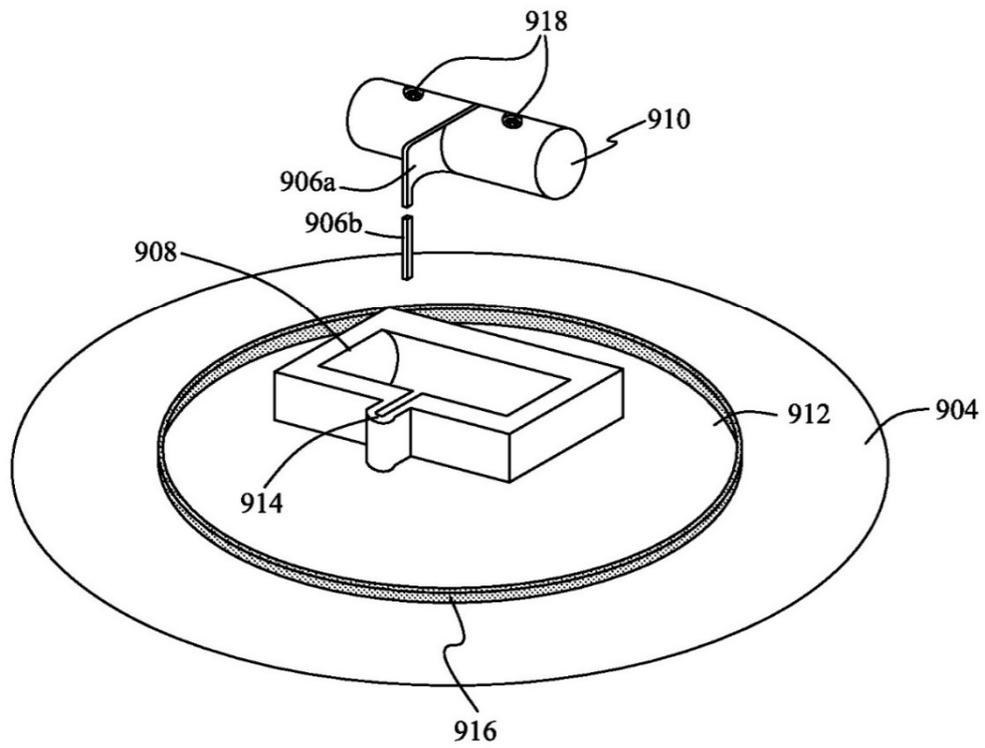
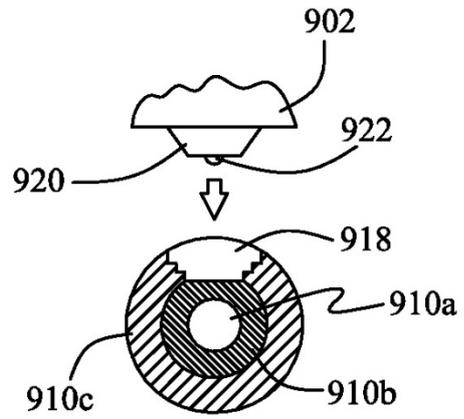
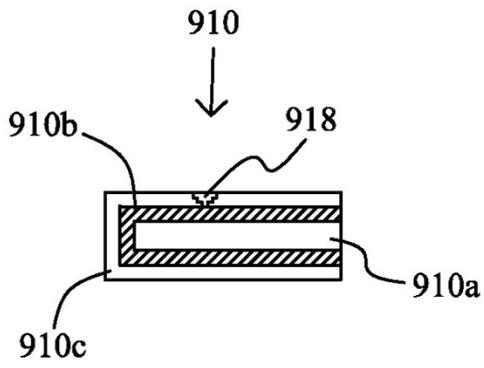
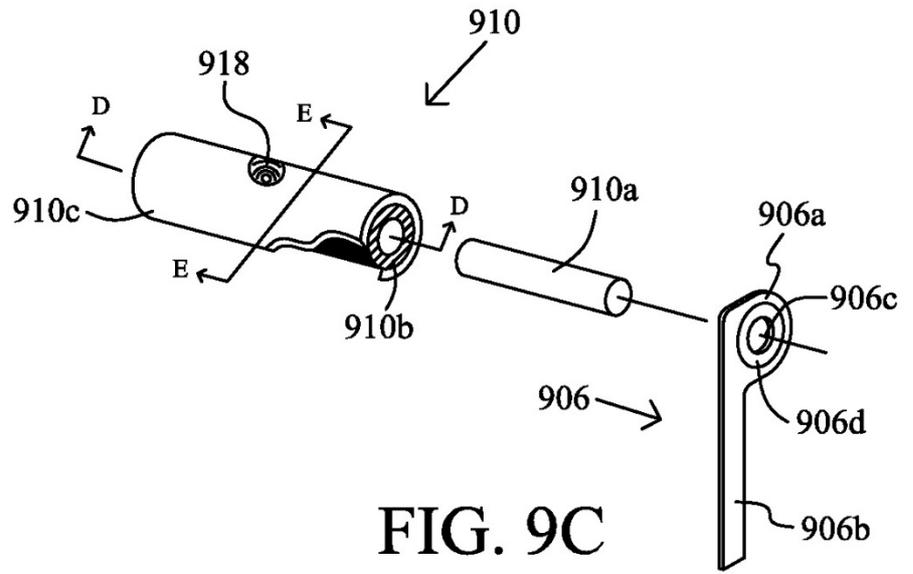


FIG. 9B



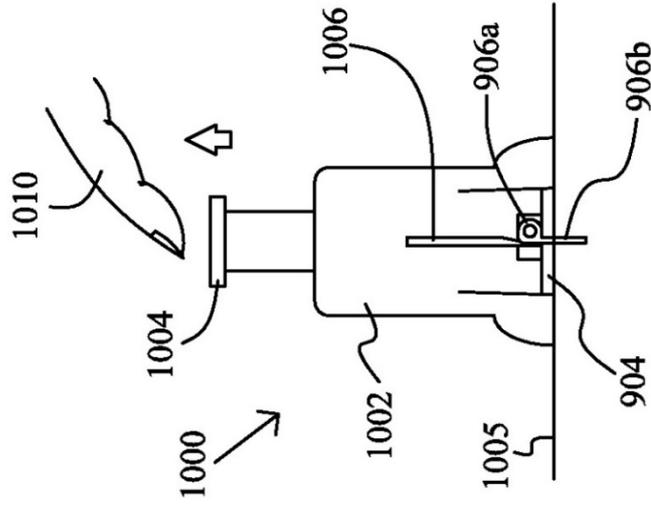


FIG. 10A

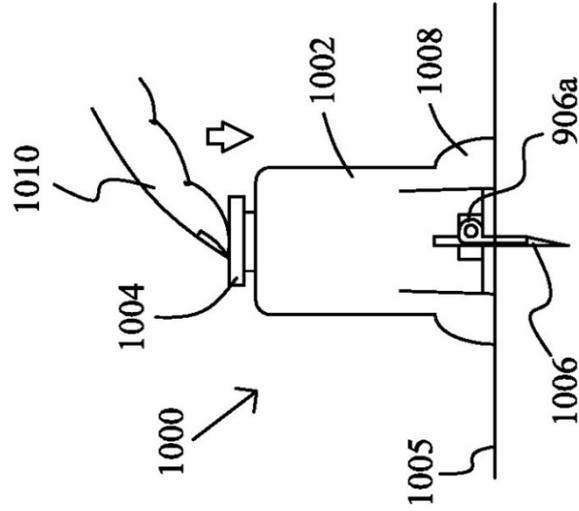


FIG. 10B

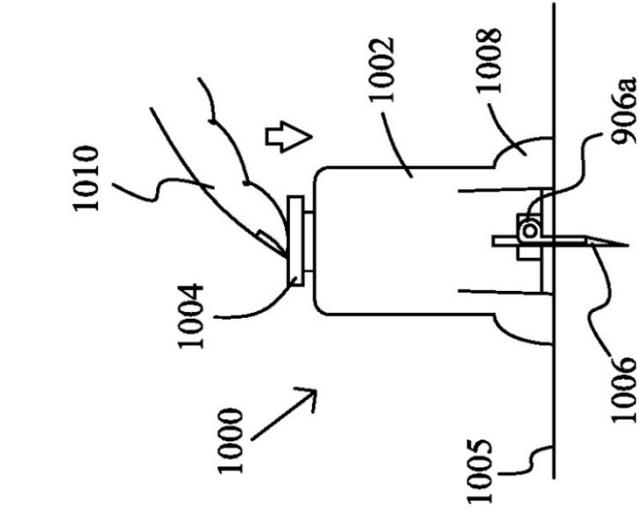


FIG. 10C

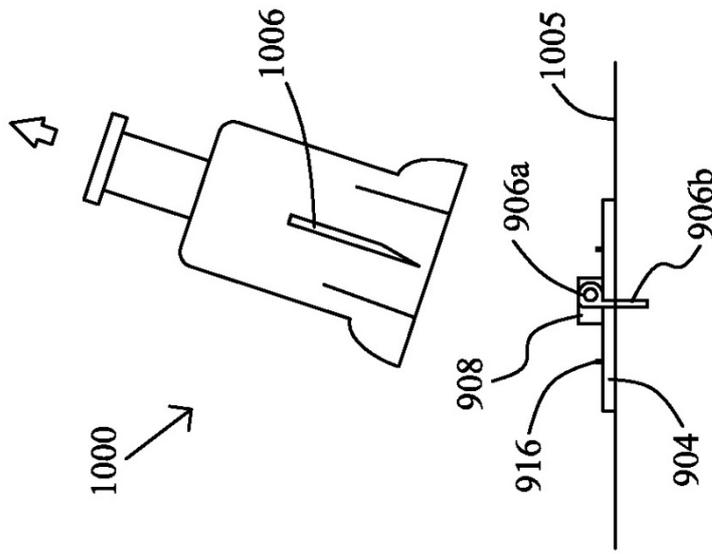


FIG. 10D

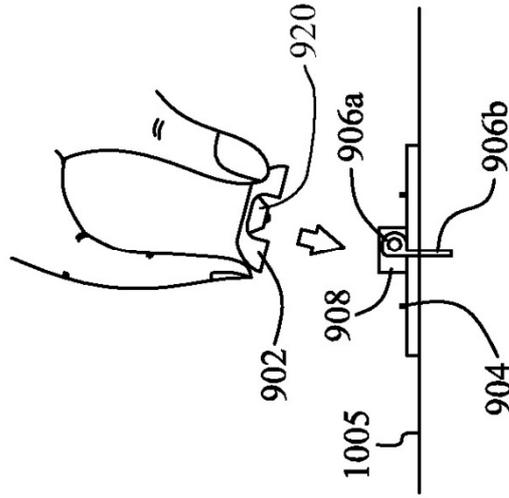


FIG. 10E

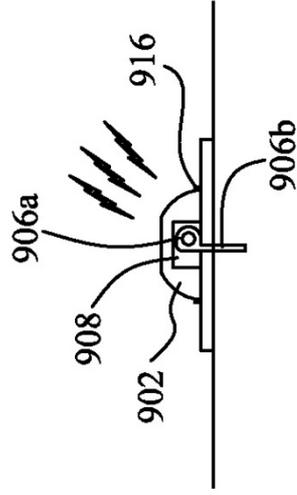


FIG. 10F

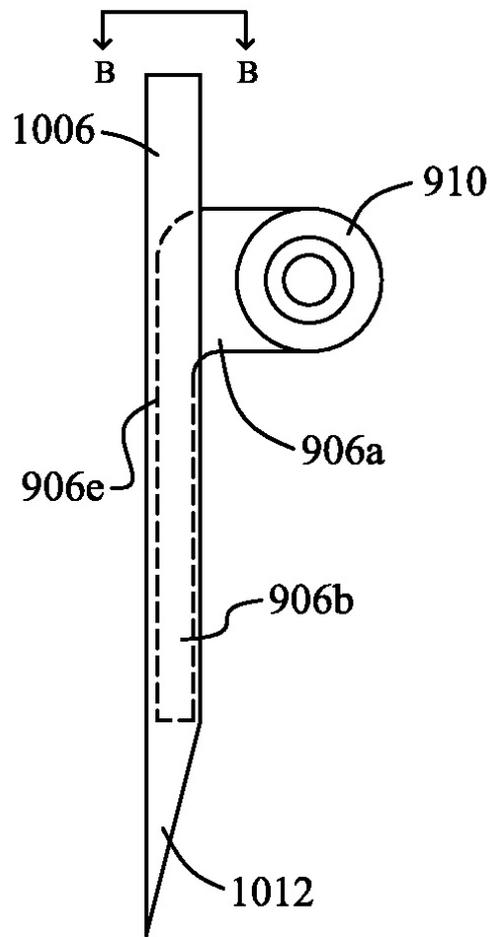


FIG. 11A



FIG. 11B

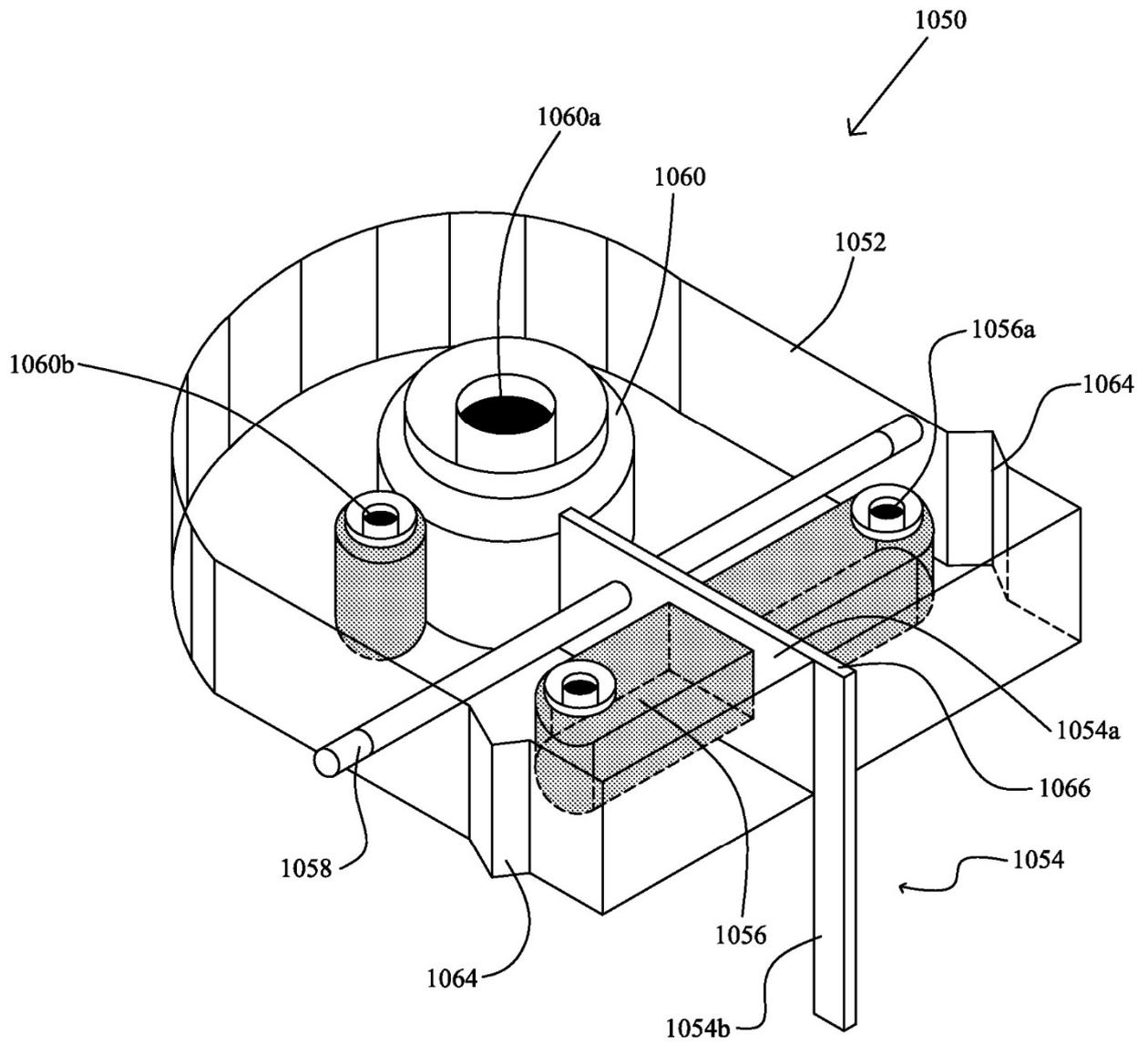


FIG. 12A

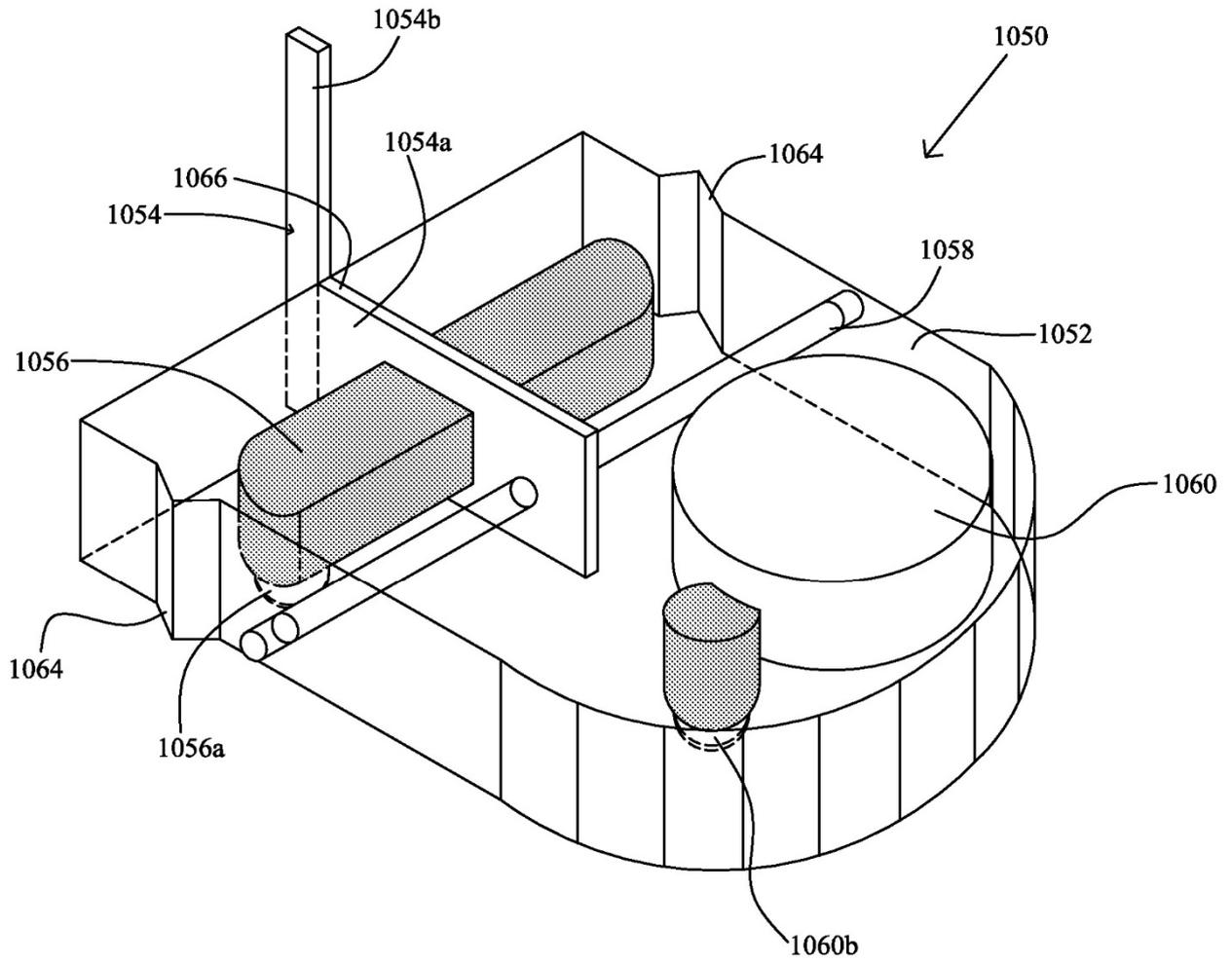


FIG. 12B