



(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẢNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ

(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN)
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ

(11)



1-0038164

(51)^{2020.01} A61B 5/145

(13) B

(21) 1-2020-03095

(22) 01/11/2018

(86) PCT/US2018/058775 01/11/2018

(87) WO 2019/089976 09/05/2019

(30) 62/580,376 01/11/2017 US

(45) 25/01/2024 430

(43) 25/02/2021 395

(73) WAVEFORM TECHNOLOGIES, INC. (US)

7C Raymond Avenue, Salem, NH 03079 (US)

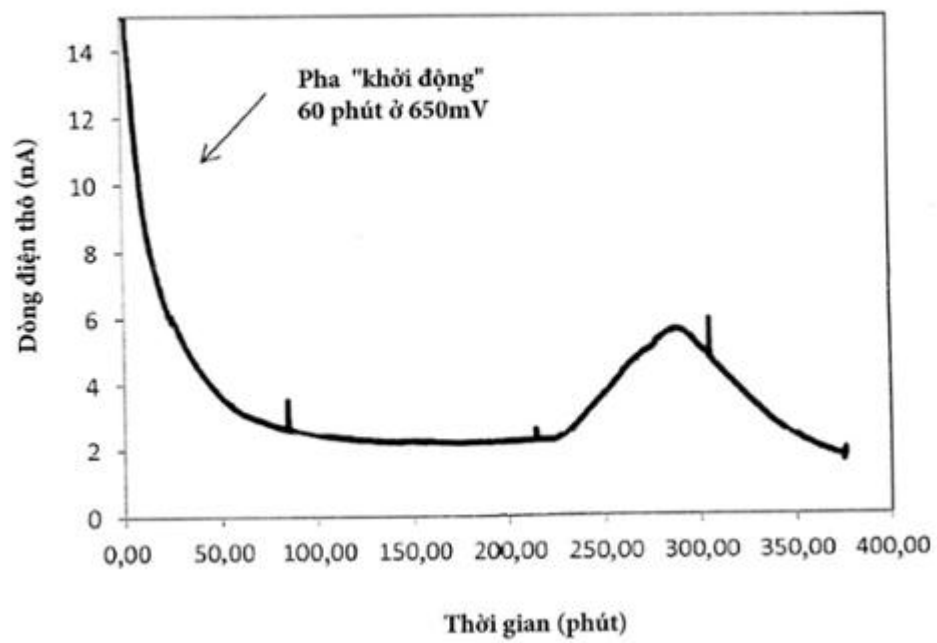
(72) REBEC, Mihailo, V. (US); BRUCE, Robert (US); DUTT-BALLERSTADT, Ralph (DE).

(74) Công ty TNHH Ban Ca (BANCA)

(54) PHƯƠNG PHÁP ĐIỀU CHỈNH CẢM BIẾN XÂM LẤN

(57) Phương pháp điều chỉnh bộ cảm biến xâm lấn để giảm thời gian khởi động, bao gồm: tiến hành nhiều chu kỳ điều chỉnh, trong đó mỗi chu kỳ điều chỉnh được tiến hành bằng cách: đo dòng điện của bộ cảm biến xâm lấn khi đặt điện thế thứ nhất lên bộ cảm biến xâm lấn trong khoảng thời gian tương ứng, trong đó điện thế thứ nhất lớn hơn hoặc bằng với điện áp hoạt động của bộ cảm biến xâm lấn, đo dòng điện của bộ cảm biến xâm lấn khi đặt điện thế thứ hai lên bộ cảm biến xâm lấn trong khoảng thời gian tương ứng, trong đó điện thế thứ nhất lớn hơn điện thế thứ hai và khoảng thời gian tương ứng mà điện thế thứ nhất được đặt vào bộ cảm biến xâm lấn là lớn hơn khoảng thời gian tương ứng mà điện thế thứ hai được đặt vào bộ cảm biến xâm lấn, và, xác định tỷ lệ giữa dòng điện đo được khi đặt điện thế thứ nhất và dòng điện đo được khi đặt điện thế thứ hai; và kết thúc các chu kỳ điều chỉnh khi tỷ lệ đã ổn định.

Dòng điện thô cảm biến in vivo trung bình ở 650mV
(n=4 bộ cảm biến)



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Các phương án của sáng chế này liên quan đến lĩnh vực cảm biến, và cụ thể hơn là liên quan đến điều chỉnh cảm biến để thu được kết quả đọc nhất quán và giảm tín hiệu nền nhiễu.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Bộ cảm biến liên tục, chẳng hạn như bộ cảm biến theo dõi glucoza liên tục (Continuous Glucose Monitoring - CGM), được sử dụng để đo dữ liệu liên tục, ví dụ, trong dòng dữ liệu liên tục và/hoặc các điểm dữ liệu đã lấy mẫu trong một khoảng thời gian. Thông thường, dữ liệu không nhất quán trong một khoảng thời gian khi bộ cảm biến thích ứng với các điều kiện in vivo. Tất cả các hệ thống CGM hiện nay đều yêu cầu một khoảng thời gian khởi động, và ngay sau khi lắp bộ cảm biến, kết quả đo sẽ không đáng tin cậy. Do đó, sẽ là một thuận lợi nếu giảm được khoảng thời gian khởi động này (điều này có thể khác giữa vị trí chèn này và vị trí chèn khác).

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục tiêu của sáng chế là đề xuất phương pháp điều chỉnh bộ cảm biến xâm lấn để giảm thời gian khởi động, phương pháp này bao gồm:

tiến hành nhiều chu kỳ điều chỉnh, trong đó mỗi chu kỳ điều chỉnh được tiến hành bằng cách:

đo dòng điện của bộ cảm biến xâm lấn khi đặt điện thế thứ nhất lên bộ cảm biến xâm lấn trong khoảng thời gian tương ứng, trong đó điện thế thứ nhất lớn hơn hoặc bằng với điện áp làm việc của bộ cảm biến xâm lấn,

đo dòng điện của bộ cảm biến xâm lấn khi đặt điện thế thứ hai lên bộ cảm biến xâm lấn trong khoảng thời gian tương ứng, trong đó điện thế thứ nhất lớn hơn điện thế thứ hai và khoảng thời gian tương ứng mà điện thế thứ nhất được đặt vào bộ cảm biến xâm lấn lớn hơn khoảng thời gian tương ứng mà điện thế thứ hai được đặt vào bộ cảm biến xâm lấn, và

xác định tỷ lệ giữa dòng điện đo được khi đặt điện thế thứ nhất và dòng điện đo được khi đặt điện thế thứ hai;

và kết thúc các chu kỳ điều chỉnh khi tỷ lệ đã ổn định.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Các phương án sẽ dễ hiểu thông qua phần mô tả chi tiết sáng chế kết hợp với các hình vẽ và yêu cầu bảo hộ kèm theo. Các phương án được minh họa bằng cách đưa ví dụ và không hạn chế ở các hình vẽ đi kèm.

Fig. 1 là biểu đồ thể hiện dòng điện trung bình từ bốn bộ cảm biến với điện thế đặt vào là 650mV, theo các khía cạnh khác nhau được mô tả ở đây.

Fig. 2 là biểu đồ thể hiện dòng điện trung bình từ bốn bộ cảm biến được điều chỉnh trước với một vài chu kỳ có điện thế đặt vào là 850mV và 650mV, theo các khía cạnh khác nhau được mô tả ở đây.

Fig. 3 là biểu đồ thể hiện tỷ lệ giữa các dòng điện ở 850mV và 650mV theo thời gian và độ chênh lệch về dòng điện ở 850mV và 650mV theo thời gian, theo các khía cạnh khác nhau được mô tả ở đây.

Fig. 4 là biểu đồ dòng điện theo thời gian của một bộ cảm biến với điều chỉnh ở 650mV (khởi động), điều chỉnh ở 850mV/650mV (khởi động), chồng lên các mức glucoza trong máu đo được, theo các khía cạnh khác nhau được mô tả ở đây.

Fig. 5 là biểu đồ dòng điện theo thời gian của một bộ cảm biến với điều chỉnh ở 650mV (khởi động), điều chỉnh ở 850mV/650mV (khởi động), chồng lên các mức glucoza trong máu đo được ở thời điểm muộn và sau khi dùng liều kích glucoza, theo các khía cạnh khác nhau được mô tả ở đây.

Fig. 6 là biểu đồ dòng điện đo được và tỷ lệ dòng điện của một bộ cảm biến đã điều chỉnh trước theo chu kỳ ở 850mV và 650mV cho thấy sự ổn định tỷ lệ, theo các khía cạnh khác nhau được mô tả ở đây.

Fig. 7 là biểu đồ dòng điện đo được và tỷ lệ dòng điện của một bộ cảm biến đã điều chỉnh trước theo chu kỳ ở 950mV và 650mV cho thấy sự ổn định tỷ lệ, theo các khía cạnh khác nhau được mô tả ở đây.

Fig. 8 là biểu đồ minh họa rằng các bộ cảm biến đã điều chỉnh trước theo chu kỳ ở 850mV và 650mV theo dõi chính xác các số đo glucoza trong máu, theo các khía cạnh khác nhau được mô tả ở đây.

Fig. 9 là biểu đồ minh họa rằng các bộ cảm biến không được điều chỉnh trước không theo dõi chính xác các số đo glucoza trong máu, theo các khía cạnh khác nhau được mô tả ở đây.

Fig. 10 là biểu đồ minh họa rằng thời gian khởi động (hội tụ tỷ lệ) của hai bộ cảm biến nhỏ hơn khoảng 40 phút, theo các khía cạnh khác nhau được mô tả ở đây.

Fig. 11 là biểu đồ thể hiện rằng dòng điện thô là hàm số theo thời gian khi các bộ cảm biến được xoay vòng theo chu kỳ giữa 850mV và 650mV, theo các khía cạnh khác nhau được mô tả ở đây.

Fig. 12 là biểu đồ thể hiện rằng dòng điện thô là hàm số theo thời gian đối với các bộ cảm biến đã điều chỉnh trước ở 850mV, theo các khía cạnh khác nhau được mô tả ở đây.

Mô tả chi tiết sáng chế

Phần mô tả chi tiết sáng chế sau đây có tham chiếu đến các hình vẽ kèm theo, các hình vẽ này là một phần của sáng chế, và phần mô tả này trình bày các phương án minh họa có thể được thực hành. Cần hiểu rằng, các phương án khác có thể được áp dụng và sự thay đổi cấu trúc hoặc logic có thể được thực hiện mà không đi chệch khỏi phạm vi của sáng chế. Do đó, phần mô tả chi tiết sau đây không làm giới hạn sáng chế, và phạm vi của sáng chế được xác định trong các yêu cầu bảo hộ kèm theo và tương đương của chúng.

Các công đoạn khác nhau có thể được mô tả thành nhiều công đoạn riêng biệt theo thứ tự, theo cách hữu ích để hiểu sáng chế này; tuy nhiên, thứ tự mô tả không nên được hiểu là ngụ ý rằng các công đoạn này phụ thuộc vào trật tự này.

Phần mô tả có thể sử dụng các mô tả dựa trên phối cảnh chẳng hạn như trên/dưới, sau/trước, và trên đỉnh/dưới đáy. Những mô tả này chỉ đơn thuần được sử dụng để tạo thuận lợi cho việc thảo luận và không nhằm mục đích giới hạn phạm vi của sáng chế.

Thuật ngữ “được ghép” và “được nối” cùng với các từ xuất phát từ chúng, có thể được sử dụng. Cần hiểu rằng các thuật ngữ này không được dự định là cùng nghĩa với

nhau. Trái lại, theo các khía cạnh cụ thể, “được nối” có thể được sử dụng để chỉ ra rằng hai hoặc nhiều cấu kiện tiếp xúc cơ học trực tiếp hoặc điện học trực tiếp với nhau. “Được ghép” có thể có nghĩa là hai hoặc nhiều cấu kiện tiếp xúc cơ học trực tiếp hoặc điện học trực tiếp với nhau. Tuy nhiên, “được ghép” cũng có thể có nghĩa là hai hoặc nhiều cấu kiện không tiếp xúc trực tiếp với nhau, nhưng vẫn hợp tác hoặc tương tác với nhau.

Nhằm mục đích mô tả, cụm từ dưới dạng “A/B” hoặc dưới dạng “A và/hoặc B” có nghĩa là (A), (B), hoặc (A và B). Nhằm mục đích mô tả, cụm từ dưới dạng “ít nhất một trong số A, B, và C” có nghĩa là (A), (B), (C), (A và B), (A và C), (B và C), hoặc (A, B và C). Nhằm mục đích mô tả, cụm từ dưới dạng “(A)B” có nghĩa là (B) hoặc (AB) trong đó, A là cấu kiện tùy ý.

Bản mô tả có thể sử dụng thuật ngữ “phương án” hoặc “các phương án”, các thuật ngữ này để chỉ một hoặc nhiều phương án hoặc các phương án khác nhau. Hơn nữa, thuật ngữ “bao gồm”, “gồm có”, “có” và tương tự, được sử dụng liên quan đến các phương án, là các từ đồng nghĩa, và nói chung nhằm mục đích là thuật ngữ “mở” (ví dụ, thuật ngữ “gồm có” nên được hiểu là “gồm có nhưng không giới hạn ở”, thuật ngữ “có” nên được hiểu là “có ít nhất”, thuật ngữ “gồm có” nên được hiểu là “gồm có nhưng không giới hạn ở” v.v.).

Liên quan đến việc sử dụng các thuật ngữ dạng số nhiều và/hoặc số ít ở đây, những người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực có thể dịch từ dạng số nhiều thành dạng số ít và/hoặc từ dạng số ít thành dạng số nhiều để phù hợp với ngữ cảnh và/hoặc áp dụng. Sự hoán vị số ít/số nhiều có thể được dùng ở đây vì mục đích thể hiện sự rõ ràng.

Hiện nay, công nghệ theo dõi glucoza liên tục đã được sử dụng trong quản lý tiểu đường trong nhiều năm qua. Các thiết bị truyền thống sử dụng phương pháp enzym để đo nồng độ glucoza và cung cấp thông tin của mẫu. Trong các ứng dụng ở tương lai, bộ cảm biến glucoza liên tục có thể trở thành một phần quan trọng của hệ thống phân phối insulin vòng kín và như vậy bộ cảm biến này phải nhạy, nhanh, dự đoán được và chấp nhận được để sử dụng liên tục cho bệnh nhân.

Một trong những vấn đề gặp phải khi triển khai hệ thống này là thời gian cần để bộ cảm biến glucoza ổn định sau khi được chèn vào. Thời gian khởi động này có thể mất đến vài giờ, gây khó khăn cho việc đánh giá độ chính xác của các phép đo đầu tiên. Điều này rất quan trọng đối với cơn đường huyết cấp tính, khi đó việc đo chính xác là

quan trọng để quản lý glucoza và/hoặc insulin. Để giải quyết vấn đề về thời gian khởi động dài, các tác giả của sáng chế đã phát triển phương pháp điều chỉnh trước các bộ cảm biến, ví dụ in vivo sau khi chèn vào hoặc in vitro, và xác định một cách cụ thể việc hoàn tất quá trình khởi động cho bộ cảm biến. Việc hoàn tất khởi động (quá trình ổn định) có thể được xác định nhanh chóng và có thể tạo ra cơ sở để bắt đầu đo sớm hơn dựa trên đánh giá về mức độ ổn định đã hoàn thành.

Các phương pháp được bộc lộ ở đây làm giảm thời gian khởi động, theo phương án nhất định, xuống dưới một giờ. Thêm vào đó, như trình bày trong Fig. 1 và 2, việc điều chỉnh trước này cũng dẫn đến kết quả là tạo ra bộ cảm biến chịu được sự trôi dồng thậm chí là sau giai đoạn khởi động. Ví dụ, như trình bày trong Fig. 1, thậm chí sau khi bộ cảm biến trải qua thời gian khởi động, khi điện thế 650mV được đặt vào, dòng điện đường cơ sở trôi chậm xuống dưới theo thời gian. Sự trôi đường cơ sở này có thể dẫn đến việc đọc kết quả glucoza sai và/hoặc cần tiếp tục hiệu chỉnh bộ cảm biến theo mức glucoza trong máu đo được. Ngược lại, như trình bày trong Fig. 2, bộ cảm biến theo phương pháp điều chỉnh trước không cho thấy sự trôi này (cũng xem Fig. 11 và 12, qua đó cho thấy sự giảm tín hiệu giả cho bộ cảm biến đã điều chỉnh trước trong Fig. 11, so với bộ cảm biến không điều chỉnh trước trong Fig. 12). Hơn nữa, một trong những kết quả đáng chú ý là phương pháp đã bộc lộ tạo ra các bộ cảm biến phản ánh một cách chính xác hơn về giá trị glucoza thực tế trong máu (xem, ví dụ, Fig. 4, 5, 8, và 9).

Các khía cạnh khác nhau của phương pháp điều chỉnh bộ cảm biến chẳng hạn như điều chỉnh in vivo bộ cảm biến, chẳng hạn như bộ cảm biến glucoza, được đề xuất. Điều chỉnh in vivo có thể bao gồm điều biến điện thế đặt vào bộ cảm biến, chẳng hạn như bộ cảm biến glucoza được cấy hoặc chèn vào mô, chẳng hạn như da, của đối tượng. Dòng điện sinh ra ở mỗi điện thế được sử dụng để xác định nếu bộ cảm biến được điều chỉnh trước và có thể dựa vào để tạo ra tín hiệu ổn định (xem, ví dụ Fig. 3, 6, 7 và 10). Theo một vài phương án, phương pháp này được thực hiện in vitro chẳng hạn như trước khi chèn bộ cảm biến. Việc điều chỉnh này có thể được thực hiện trong khi hoặc trước khi đóng gói, hoặc, theo một cách khác, bởi người sử dụng trước khi chèn, ví dụ trong môi trường chất lỏng thích hợp. Thiết bị máy tính có thể được trang bị một hoặc nhiều thành phần là thiết bị và/hoặc hệ thống đã bộc lộ ở đây và có thể được sử dụng để tiến hành các phương pháp như mô tả ở đây.

Sáng chế đề cập đến phương pháp điều chỉnh trước in vivo bộ cảm biến xâm lấn, ví dụ để tăng độ chính xác của bộ cảm biến và để giảm thời gian khởi động. Theo một vài phương án, phương pháp này được thực hiện in vitro, ví dụ trước khi chèn bộ cảm biến. Việc điều chỉnh này có thể được thực hiện trong suốt hoặc trước khi đóng gói, hoặc, theo một cách khác, bởi người dùng trước khi chèn, ví dụ trong một môi trường chất lỏng thích hợp. Theo các phương án khác nhau, phương pháp này bao gồm đặt điện thế thứ nhất lên bộ cảm biến và đo dòng điện thứ nhất ở điện thế thứ nhất. Sau khi điện thế thứ nhất được đặt, điện thế thứ hai được đặt vào lên bộ cảm biến và dòng điện thứ hai được đo ở điện thế thứ hai. Mỗi tương quan, chẳng hạn như tỷ lệ hoặc sự chênh lệch giữa dòng điện thứ nhất đo được và dòng điện thứ hai đo được. Sau đó, các bước này được lặp lại theo chu kỳ cho đến khi mỗi tương quan, chẳng hạn như tỷ lệ hoặc sự chênh lệch giữa dòng điện thứ nhất đo được và dòng điện thứ hai đo được ổn định, từ đó giảm thời gian khởi động của bộ cảm biến. Theo một vài phương án, thực ra, dòng điện và tỷ lệ hoặc sự chênh lệch không được đo và/hoặc không được xác định. Thay vào đó, bộ cảm biến được tuần hoàn như mô tả ở trên giữa hai điện thế trong khoảng thời gian định trước.

Theo các phương án, điện thế thứ nhất lớn hơn điện thế thứ hai. Trong khi theo các phương án khác, điện thế thứ hai lớn hơn điện thế thứ nhất. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ dễ dàng hiểu được rằng việc điện thế thứ nhất lớn hơn điện thế thứ hai hoặc ngược lại phụ thuộc vào điện thế bắt đầu. Điều quan trọng nhất là có sự khác nhau giữa điện thế điện áp được đặt vào.

Theo phương án nhất định, điện thế thứ hai là từ khoảng 200mV đến khoảng 900mV, ví dụ khoảng 200mV, 225mV, 250mV, 275mV, 300mV, 325mV, 350mV, 375mV, 400mV, 425mV, 450mV, 475mV, 500mV, 525mV, 550mV, 575mV, 600mV, 625mV, 650mV, 675mV, 700mV, 725mV, 750mV, 775mV, 800mV, 825mV, 850mV, 875mV, hoặc khoảng 900mV. Theo phương án nhất định, điện thế thứ nhất là từ khoảng 300mV đến khoảng 1000mV, ví dụ khoảng 300mV, 325mV, 350mV, 375mV, 400mV, 425mV, 450mV, 475mV, 500mV, 525mV, 550mV, 575mV, 600mV, 625mV, 650mV, 675mV, 700mV, 725mV, 750mV, 775mV, 800mV, 825mV, 850mV, 875mV, 900mV, 925mV, 950mV, 975mV, hoặc khoảng 1000mV. Theo phương án nhất định, điện thế biến thiên từ khoảng 650mV đến 850mV. Khi mỗi tương quan, chẳng hạn như tỷ lệ hoặc sự chênh lệch, giữa dòng điện này ở các điện thế này đã ổn định, dừng việc điều biến và

có thể thực hiện phân tích và/hoặc hiệu chỉnh. Theo các phương án, điện áp thứ nhất lớn hơn hoặc bằng với điện áp hoạt động của bộ cảm biến. Theo các phương án, điện áp thứ hai thấp hơn điện áp cần để thủy phân nước. Ví dụ, với điện thế vận hành là 450mV, việc điều biến điều chỉnh có thể xảy ra giữa 650mV và 400mV. Tương tự, với điện thế vận hành là 650mV, việc điều biến điều chỉnh có thể xảy ra giữa 850mV và 650mV.

Các tác giả sáng chế phát hiện ra rằng nhiều chu kỳ đặt điện thế biến thiên dẫn đến kết quả là bộ cảm biến nhất quán hơn so với việc đặt một chu kỳ. Do đó, theo phương án nhất định, chu kỳ được lặp lại nhiều lần, chẳng hạn như từ 3 đến 20 lần. Theo một vài phương án, chu kỳ được lặp lại từ khoảng 3 đến khoảng 10 lần. Theo một vài phương án, điện thế thứ nhất được đặt trong khoảng 5 đến khoảng 15 phút. Nói chung, do việc cài đặt điện áp cao hơn chịu trách nhiệm thúc đẩy động lực học khởi động, thời gian chu kỳ sẽ lâu hơn ở cái đặt này so với thời gian chu kỳ đối với điện áp thấp hơn, ví dụ 10 phút ở điện áp cao. Việc cài đặt điện áp thấp được dùng để ước lượng giai đoạn hoàn tất quá trình khởi động bằng cách đánh giá hai dòng điện trong sự tương quan với nhau. Do đó, điện áp thấp hơn có thể được giữ tương đối ngắn (0,5-5 phút), tốt hơn là 3-4 phút. Theo phương án nhất định, điện thế thứ hai được đặt trong khoảng 10 giây đến khoảng 3 phút. Như thảo luận ở trên, chu kỳ được lặp lại cho đến khi mỗi tương quan, chẳng hạn như tỷ lệ hoặc sự chênh lệch giữa các dòng điện ở hai điện thế đặt vào là nhất quán đáng kể. Theo một vài phương án, chu kỳ được lặp lại trong khoảng 5 phút đến khoảng 120 phút, và/hoặc ví dụ, cho đến khi mỗi tương quan (ví dụ tỷ lệ hoặc sự chênh lệch) giữa các dòng điện ở mỗi điện thế đặt vào ổn định.

Có dòng điện nền lớn (pha I) tồn tại trong 3 giờ đầu tiên khi điện thế làm việc được đặt vào bộ cảm biến. Điển hình, trong bộ cảm biến không được điều chỉnh, dòng điện nền này sẽ bắt đầu ở từ khoảng 8 đến 9nA và sẽ bắt đầu hạ nhanh đến khoảng 3nA trong 3 giờ đầu tiên. Thêm vào đó, trong bộ cảm biến không được điều chỉnh, sự ổn định thứ hai (Pha II) xảy ra từ 5nA đến 10nA ở điện thế đặt vào trên 12 giờ tiếp theo. Phương pháp theo sáng chế làm giảm dòng điện nền pha I trong khoảng 60 phút và đồng thời cũng làm giảm dòng điện nền pha II. Theo phương án nhất định, tác động của pha I giảm từ lớn hơn 3 giờ xuống ít hơn 60 phút. Theo phương án nhất định, tác động của pha II giảm từ khoảng 12 giờ xuống khoảng 60 đến khoảng 90 phút. Theo một vài phương án, thời gian khởi động giảm từ khoảng 8 đến khoảng 12 giờ xuống từ khoảng 30 phút đến khoảng 60 phút, chẳng hạn như từ khoảng 30 phút đến khoảng 60 phút sau khi chèn bộ

cảm biến vào mô của đối tượng, chẳng hạn như đối tượng là người hoặc thú. Do không phải tất cả các bộ cảm biến đều như nhau, thời gian điều biến có thể khác nhau đối với mỗi bộ cảm biến được chèn.

Theo phương án nhất định, phương pháp này được kích hoạt một lúc sau khi bộ cảm biến được chèn vào mô, chẳng hạn như da hoặc mô dưới da của đối tượng. Thông thường, việc điều chỉnh trước có thể được bắt đầu sau khi chèn bộ cảm biến vào mô của đối tượng, chẳng hạn như trong vòng 1 phút, trong vòng 2 phút, trong vòng 3 phút, trong vòng 4 phút, trong vòng 5 phút, trong vòng 6 phút, trong vòng 7 phút, trong vòng 8 phút, trong vòng 9 phút, trong vòng 10 phút, trong vòng 11 phút, trong vòng 12 phút, trong vòng 13 phút, trong vòng 14 phút, hoặc trong vòng 15 phút sau khi chèn. Theo phương án nhất định, phương pháp được kích hoạt sau khi chèn. Ví dụ, trong một vài tình huống, phương pháp điều chỉnh trước bộc lộ ở đây có thể được tiến hành sau khi bộ cảm biến được cấy vào trong một khoảng thời gian đáng kể để kiểm tra liệu bộ cảm biến ở tình trạng làm việc tốt, hay có thể cần phải thay thế. Tùy ý, phương pháp bộc lộ ở đây có thể được tiến hành, ví dụ lặp lại chu kỳ, để hiệu chỉnh hoặc điều chỉnh lại bộ cảm biến bị trôi không phải do glucoza, ví dụ để hiệu chỉnh bộ cảm biến hoạt động không bình thường. Ví dụ, theo các phương án, phương pháp có thể được tiến hành sau khoảng thời gian định trước để xác định xem bộ cảm biến có hoạt động bình thường không, ví dụ theo giờ, theo tuần, hoặc theo tháng, hoặc bất cứ khoảng thời gian định trước nào sau khi chèn hoặc khi được kích hoạt bởi việc phát hiện ra sự trôi tín hiệu mà không đáng tin là do mức glucoza thực. Nếu trong suốt quá trình “điều chỉnh lại” này, bộ cảm biến được nhận thấy là hoạt động như yêu cầu, ví dụ mối tương quan, chẳng hạn như tỷ lệ hoặc sự chênh lệch giữa dòng điện từ điện thế đặt vào thứ nhất và dòng điện từ điện thế đặt vào thứ hai là ổn định, thì bộ cảm biến có thể được đặt đúng chỗ. Tuy nhiên, nếu việc xác định này cho thấy bộ cảm biến không hoạt động đúng, người đeo bộ cảm biến có thể nhanh chóng thay bộ cảm biến. Theo phương án nhất định, phương pháp được thực hiện để đáp lại việc xác định rằng bộ cảm biến không ổn định (có thể đúng hoặc không đúng), chẳng hạn như đưa ra kết quả đọc không như mong đợi. Theo phương án nhất định, việc điều chỉnh trước được tiến hành trước khi hiệu chuẩn bộ cảm biến. Theo các phương án, chẳng hạn như trong suốt quá trình “điều chỉnh lại”, phương pháp này được tiến hành trước khi hiệu chuẩn bộ cảm biến. Theo một vài phương án, bộ cảm biến từ nhà máy hoặc nhà cung cấp đã được hiệu chuẩn và không cần hiệu chuẩn thêm ngoài

việc điều chỉnh trước. Theo phương án nhất định, dòng điện đo được ở điện thế thứ nhất và điện thế thứ hai là từ khoảng 1nA đến khoảng 50nA. Theo phương án nhất định, tỷ lệ giữa dòng điện đo được thứ nhất và dòng điện đo được thứ hai là từ khoảng 0,5 đến khoảng 40. Trong khi phương pháp được bộc lộ ở đây đặc biệt phù hợp cho việc điều chỉnh trước bộ cảm biến glucoza in vivo, phương pháp này có thể được dùng để điều chỉnh bộ cảm biến dùng cho các chất cần phân tích khác, chẳng hạn như O_2 , các dạng ion hóa, creatinin, ure và các loại khác.

Theo phương án nhất định, việc điều chỉnh trước có thể được thực hiện in vivo. Theo phương án nhất định, việc điều chỉnh trước được thực hiện in vitro. Theo phương án nhất định, việc điều chỉnh trước được thực hiện theo hai pha, ví dụ việc điều chỉnh có thể được thực hiện in vitro sau đó là chèn và tiếp tục điều chỉnh in vivo.

Việc tham chiếu đến các ví dụ cụ thể sẽ được thực hiện bằng cách sử dụng các phương pháp đã mô tả ở trên. Cần hiểu rằng, các ví dụ được đưa ra để mô tả kỹ hơn về các phương án ưu tiên, và không nhằm làm giới hạn phạm vi của sáng chế.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Bộ cảm biến glucoza không được xử lý điện hóa được đánh giá trong thời gian ổn định "bình thường" theo quy trình sau đây. Trong ví dụ này, thời gian ổn định của bộ cảm biến được đo in vitro.

Lợn khoảng 40Kg được gây mê bằng thuốc hít trong khoảng thời gian 6 đến 7 giờ. Tổng cộng 8 bộ cảm biến glucoza liên tục Waveform được gắn vào da ở vùng bụng dưới của lợn. Bộ cảm biến được gắn sử dụng thiết bị gắn gọi là công cụ chèn bộ cảm biến (Sensor Insertion Tool). Mỗi bộ cảm biến được giữ đúng chỗ trong da sử dụng miếng dán acrylic. Bộ cảm biến được vận hành bởi thiết bị gọi là bộ truyền có chứa chiết áp được cài đặt chương trình để tạo ra các điện thế khác nhau cho các bộ cảm biến. Điện thế này biến thiên từ khoảng 400 đến khoảng 900mV. Thông thường, bộ cảm biến dựa trên platin được bao lớp enzym glutaraldehyt liên kết chéo GOx, trên đó được phủ màng ngoài polyuretan. Glucoza nằm trong dịch kẽ của da được phân tích bằng các bộ cảm biến này. Điện thế tối ưu dùng cho phân tích glucoza là khoảng 650mV. Dòng điện sinh ra bao gồm hai thành phần. Một thành phần không liên quan đến nồng độ glucoza và được gọi là dòng điện nền và thành phần thứ hai được sinh ra liên quan trực tiếp đến nồng độ glucoza trong dịch kẽ của da.

Các nghiên cứu được thể hiện trong các hình vẽ, thiết bị truyền được cài đặt chương trình để thực hiện nhiều chu kỳ và ở thời điểm, thường là sau 60 phút, điện thế được thay đổi thành 650 mV hoặc điện thế khác và việc phân tích glucoza được thực hiện. Phân tích đầu tiên được tiến hành với nồng độ glucoza được duy trì từ 60 đến 80mg/dl. Sau khi phân tích đầu tiên, dung dịch glucoza 20% được truyền vào ven của lợn và nồng độ glucoza tăng lên từ khoảng 220-270mg/dl. Nồng độ glucoza trong máu cao này được duy trì trong khoảng 60 phút. Glucoza trong máu sau đó được giảm bằng cách giảm lượng glucoza đang truyền. Các mức glucoza trong máu được kiểm tra bằng cách sử dụng dụng cụ đo glucoza trong máu và que thử glucoza. Tai của lợn được rạch và thu máu từ mao mạch ở tai và đưa vào que thử glucoza trong máu để xác định mức glucoza. Mức glucoza trong máu thấp hơn được sử dụng để hiệu chuẩn kết quả đọc của bộ cảm biến glucoza liên tục dựa trên ISF. Quá trình hiệu chuẩn bao gồm việc điều chỉnh dòng điện liên quan đến glucoza sinh ra ở trên bề mặt thành kết quả đọc tương ứng với glucoza trong máu. Sau khi việc điều chỉnh bậc lệch ở đây được thực hiện trên nhiều bộ cảm biến, hiệu quả của chúng được so sánh với các bộ cảm biến không được điều chỉnh. Việc so sánh này được thực hiện trên biểu đồ cũng như các phép toán độ lệch tuyệt đối trung bình (Mean Absolute Relative Differences - MARD). Các phép toán MARD được thực hiện bằng cách so sánh các giá trị glucoza CGM với các nồng độ glucoza trong máu thu được ở cùng một thời điểm. Rõ ràng, đối với cả lập biểu đồ và phân tích MARD, bộ cảm biến đã điều chỉnh hoạt động tốt hơn nhiều so với bộ cảm biến không được điều chỉnh. Fig. 1 là biểu đồ thể hiện dòng điện trung bình từ bốn bộ cảm biến với điện thế được đặt là 650 mV. Fig. 2 là biểu đồ thể hiện dòng điện trung bình từ bốn bộ cảm biến được điều chỉnh trước theo các chu kỳ điện áp đặt vào 850mV và 650mV. Fig. 3 là biểu đồ thể hiện tỷ lệ giữa các dòng điện ở 850mV và 650mV theo thời gian và sự chênh lệch giữa các dòng điện ở 850mV và 650mV theo thời gian. Fig. 4 là biểu đồ dòng điện theo thời gian của bộ cảm biến với điều chỉnh ở 650mV (khởi động), điều chỉnh ở 850mV/650mV (khởi động), chồng chéo lên các mức glucoza trong máu đo được. Fig. 5 là biểu đồ dòng điện cho bộ cảm biến với điều chỉnh 650mV (khởi động), điều chỉnh 850mV/650mV (khởi động), chồng lên các mức glucoza trong máu đo được. Fig. 6 là biểu đồ dòng điện đo được và tỷ lệ dòng điện của một bộ cảm biến được điều chỉnh trước theo chu kỳ ở 850 mV và 650 mV thể hiện sự ổn định tỷ lệ. Fig. 7 là biểu đồ dòng điện đo được và tỷ lệ dòng điện của một bộ cảm biến được điều chỉnh trước theo chu kỳ

ở 950 mV và 650 mV thể hiện sự ổn định tỷ lệ. Fig. 8 là biểu đồ minh họa rằng các bộ cảm biến đã điều chỉnh trước theo chu kỳ ở 850mV và 650mV theo dõi chính xác các số đo glucoza trong máu. Fig. 9 là biểu đồ minh họa rằng bộ cảm biến không được điều chỉnh trước không theo dõi chính xác các số đo glucoza trong máu. Fig. 10 là biểu đồ minh họa rằng thời gian khởi động (hội tụ tỷ lệ) của hai bộ cảm biến nhỏ hơn khoảng 40 phút. Fig. 11 là biểu đồ thể hiện rằng dòng điện thô là hàm số theo thời gian khi các bộ cảm biến được xoay vòng theo chu kỳ giữa 850mV và 650mV. Fig. 12 là biểu đồ thể hiện rằng dòng điện thô là hàm số theo thời gian đối với các bộ cảm biến đã điều chỉnh trước ở 850mV .

Mặc dù một số phương án nhất định đã được minh họa và mô tả ở đây, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực sẽ hiểu rằng nhiều phương án hoặc phương pháp triển khai tương đương hoặc thay thế được tính toán để đạt được cùng một mục đích có thể thay thế cho các phương án đã trình bày và mô tả mà không đi chệch khỏi phạm vi của sáng chế. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ dễ dàng biết rằng các phương án có thể được triển khai theo nhiều cách khác nhau. Bản mô tả sáng chế này nhằm mục đích bao trùm toàn bộ các biến đổi và biến thể của các phương án đã mô tả ở đây. Do đó, rõ ràng là các phương án chỉ bị giới hạn bởi các yêu cầu bảo hộ và tương đương của nó.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Phương pháp điều chỉnh bộ cảm biến xâm lấn để giảm thời gian khởi động, bao gồm:

tiến hành nhiều chu kỳ điều chỉnh, trong đó mỗi chu kỳ điều chỉnh được tiến hành bằng cách:

đo dòng điện của bộ cảm biến xâm lấn khi đặt điện thế thứ nhất lên bộ cảm biến xâm lấn trong khoảng thời gian tương ứng, trong đó điện thế thứ nhất lớn hơn hoặc bằng với điện áp hoạt động của bộ cảm biến xâm lấn,

đo dòng điện của bộ cảm biến xâm lấn khi đặt điện thế thứ hai lên bộ cảm biến xâm lấn trong khoảng thời gian tương ứng, trong đó điện thế thứ nhất lớn hơn điện thế thứ hai và khoảng thời gian tương ứng mà điện thế thứ nhất được đặt vào bộ cảm biến xâm lấn lớn hơn khoảng thời gian tương ứng mà điện thế thứ hai được đặt vào bộ cảm biến xâm lấn, và

xác định tỷ lệ giữa dòng điện đo được khi đặt điện thế thứ nhất và dòng điện đo được khi đặt điện thế thứ hai; và

kết thúc các chu kỳ điều chỉnh khi tỷ lệ đã ổn định.

2. Phương pháp theo điểm 1, trong đó điện thế thứ hai từ khoảng 200mV đến khoảng 900mV và điện thế thứ nhất từ khoảng 300mV đến khoảng 1000mV.

3. Phương pháp theo điểm 1, trong đó điện thế thứ hai từ khoảng 200mV đến khoảng 900mV và điện thế thứ nhất từ khoảng 700mV đến khoảng 900mV.

4. Phương pháp theo điểm 1, trong đó ít nhất 3 chu kỳ điều chỉnh được tiến hành.

5. Phương pháp theo điểm 1, trong đó với mỗi chu kỳ điều chỉnh, điện thế thứ nhất được đặt trong khoảng 30 giây đến khoảng 15 phút và điện thế thứ hai được đặt trong khoảng 10 giây đến khoảng 3 phút.

6. Phương pháp theo điểm 1, trong đó phương pháp được lặp lại trong khoảng 5 phút đến khoảng 120 phút.

7. Phương pháp theo điểm 1, trong đó bộ cảm biến xâm lấn bao gồm bộ cảm biến glucoza.

8. Phương pháp theo điểm 1, trong đó phương pháp này được kích hoạt trước khoảng 5 phút sau khi chèn bộ cảm biến xâm lấn vào mô của đối tượng.

9. Phương pháp theo điểm 1, trong đó phương pháp này được tiến hành sau một khoảng thời gian định trước để xác định xem bộ cảm biến xâm lấn có hoạt động bình thường không.

10. Phương pháp theo điểm 1, trong đó phương pháp này được tiến hành đáp ứng với việc xác định rằng sự trôi tín hiệu như được ghi nhận bởi bộ cảm biến xâm lấn không tương ứng với các mức thực tế của chất cần phân tích mà bộ cảm biến xâm lấn được cấu hình để đo.

11. Phương pháp theo điểm 1, trong đó dòng điện đo được khi đặt điện thế thứ nhất và khi đặt điện thế thứ hai là từ khoảng 1nA đến khoảng 50nA.

12. Phương pháp theo điểm 1, trong đó trong mỗi chu kỳ điều chỉnh, tỷ lệ nằm trong khoảng từ 3 đến khoảng 14.

13. Phương pháp theo điểm 1, trong đó phương pháp này được tiến hành trước khi hiệu chỉnh bộ cảm biến xâm lấn.

14. Phương pháp theo điểm 1, trong đó phương pháp này được tiến hành in vitro trước khi chèn bộ cảm biến xâm lấn vào mô của đối tượng.

15. Phương pháp theo điểm 1, trong đó phương pháp này được tiến hành một phần in vitro trước khi chèn bộ cảm biến xâm lấn vào mô của đối tượng và một phần in vivo sau khi chèn bộ cảm biến xâm lấn vào mô của đối tượng.

16. Phương pháp theo điểm 1, trong đó trong mỗi chu kỳ điều chỉnh, khoảng thời gian tương ứng mà điện thế thứ nhất được đặt vào bộ cảm biến xâm lấn là 10 phút hoặc nhiều hơn và khoảng thời gian tương ứng mà điện thế thứ hai được đặt vào bộ cảm biến xâm lấn là 5 phút hoặc ít hơn.

17. Phương pháp theo điểm 1, trong đó trong mỗi chu kỳ điều chỉnh, khoảng thời gian tương ứng mà điện thế thứ nhất được đặt vào bộ cảm biến xâm lấn bằng ít nhất hai lần khoảng thời gian tương ứng mà điện thế thứ hai được đặt vào bộ cảm biến xâm lấn.

18. Phương pháp theo điểm 1, trong đó trong mỗi chu kỳ điều chỉnh, khoảng thời gian tương ứng mà điện thế thứ nhất được đặt vào bộ cảm biến xâm lấn bằng ít nhất mười lần khoảng thời gian tương ứng mà điện thế thứ hai được đặt vào bộ cảm biến xâm lấn.

19. Phương pháp theo điểm 1, trong đó trong mỗi chu kỳ điều chỉnh, khoảng thời gian tương ứng mà điện thế thứ nhất được đặt vào bộ cảm biến xâm lấn bằng ít nhất năm lần khoảng thời gian tương ứng mà điện thế thứ hai được đặt vào bộ cảm biến xâm lấn.

20. Phương pháp theo điểm 1, trong đó điện thế thứ hai được sử dụng để ước tính sự hoàn thành khởi động của bộ cảm biến xâm lấn.

21. Phương pháp theo điểm 1, trong đó trong mỗi chu kỳ điều chỉnh, khoảng thời gian tương ứng mà điện thế thứ nhất được đặt vào bộ cảm biến xâm lấn bằng ít nhất hai mươi lần khoảng thời gian tương ứng mà điện thế thứ hai được đặt vào bộ cảm biến xâm lấn.

Fig. 1

Dòng điện thô cảm biến in vivo trung bình ở 650mV
(n=4 bộ cảm biến)

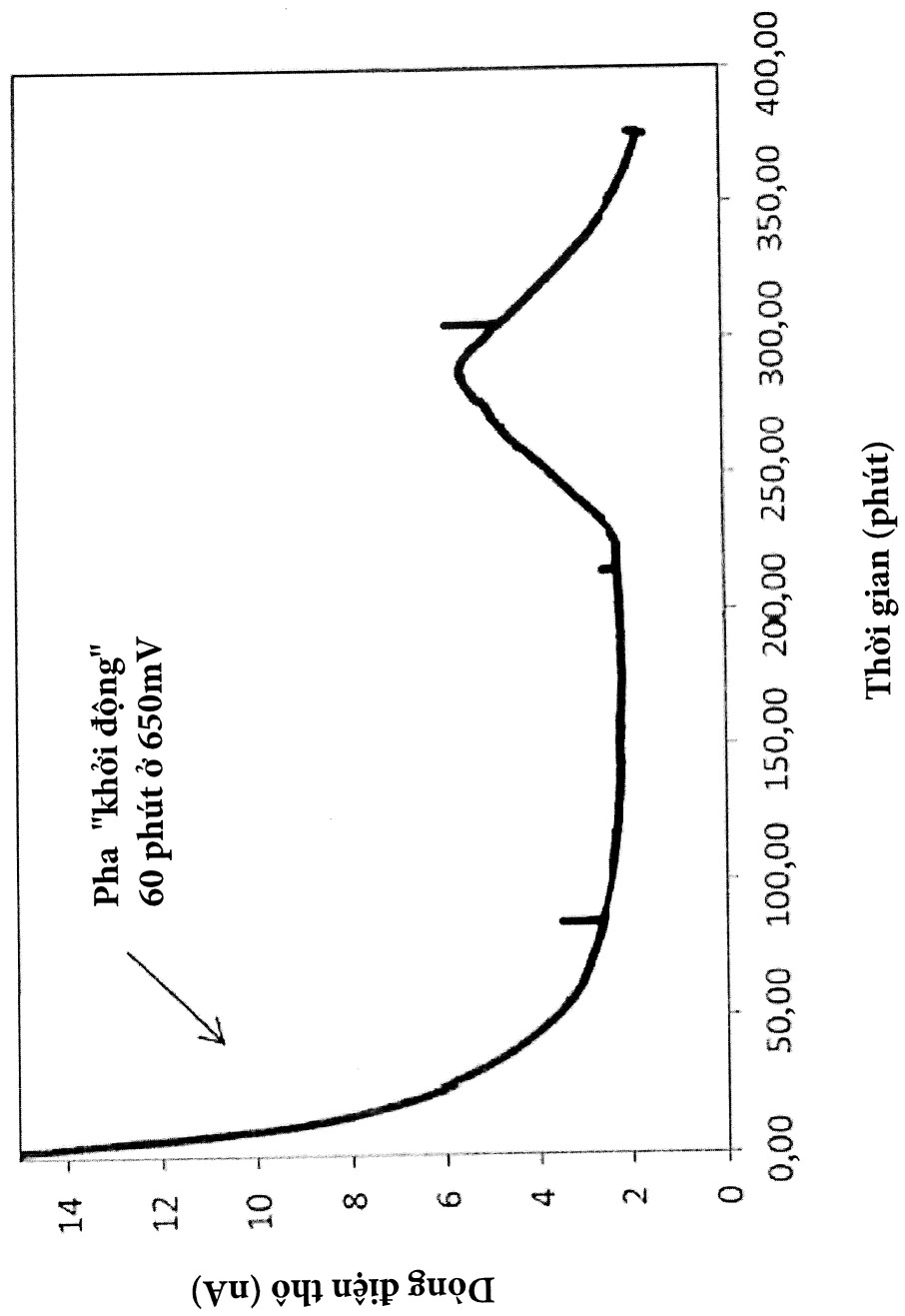


Fig. 2

Dòng điện thô cảm biến in vivo trung bình của bộ cảm biến đã điều chỉnh trước sử dụng 6 chu kỳ ở 850mV (10 phút) và ở 650mV (1 phút) trong 60 phút đầu tiên của thời gian khởi động (n=4 bộ cảm biến)

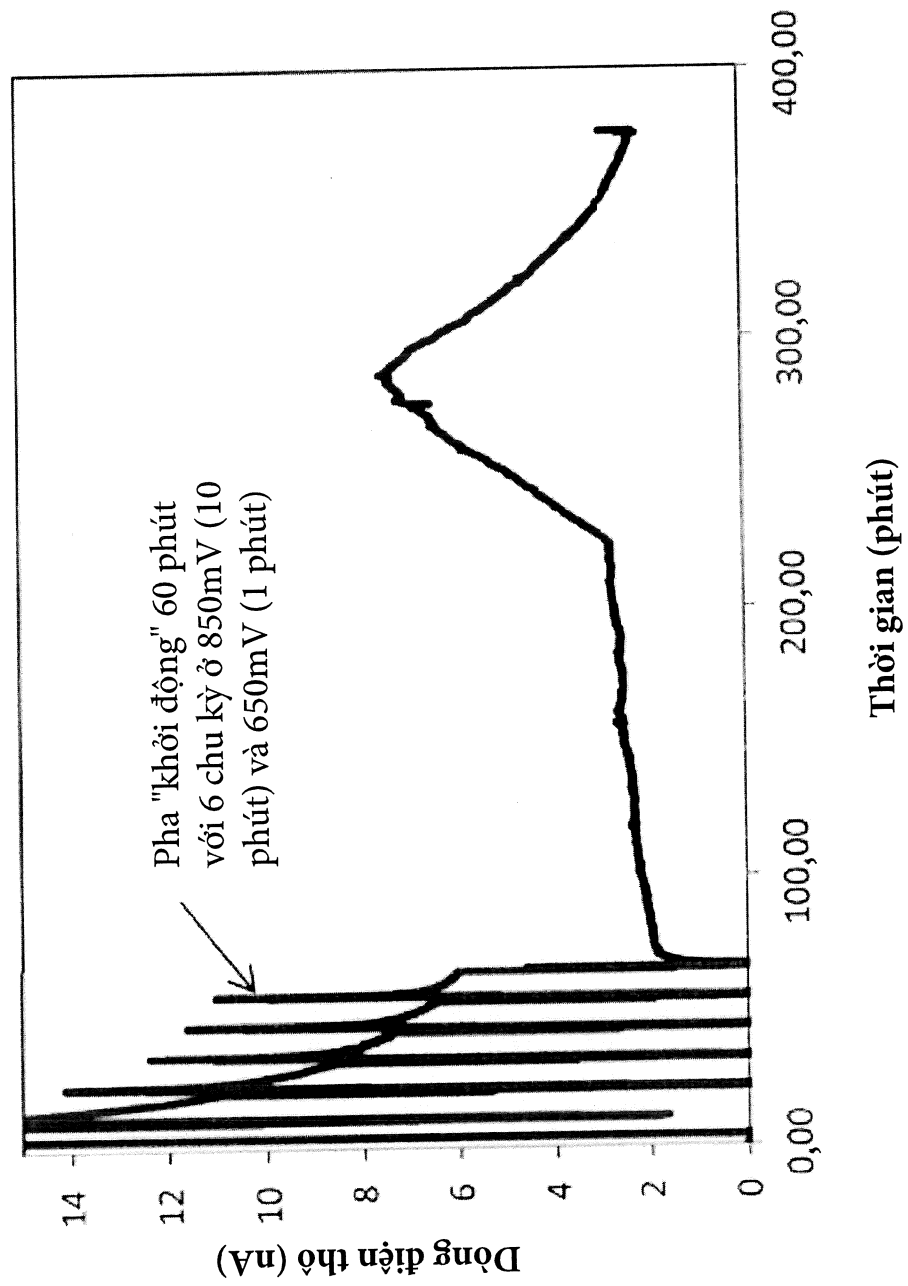


Fig. 3

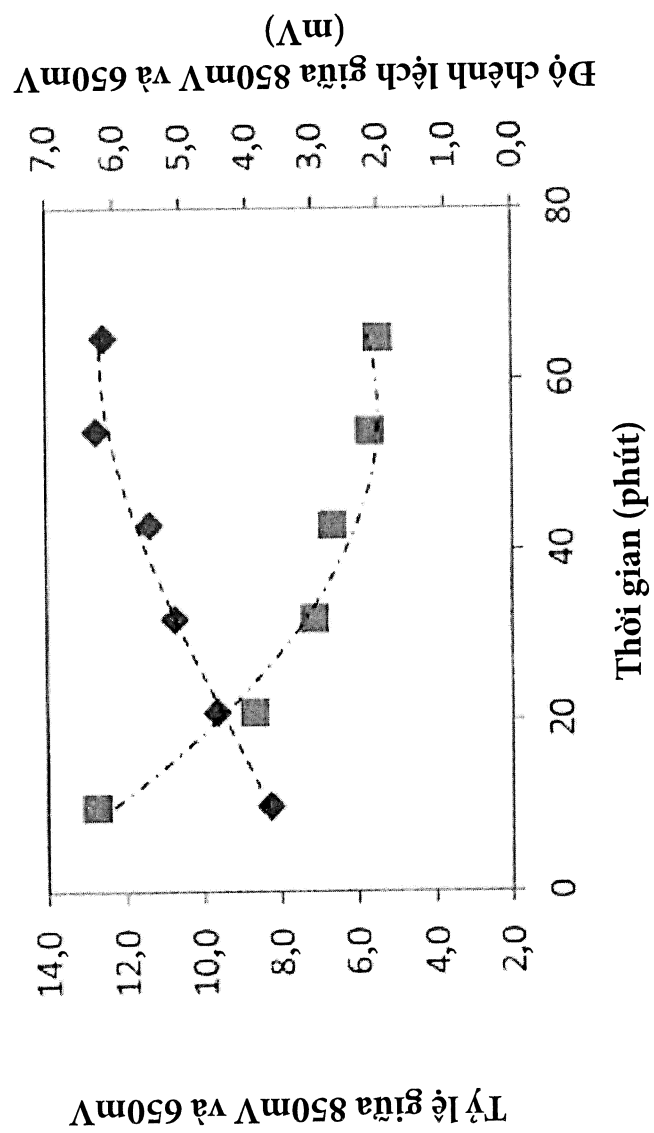


Fig. 4

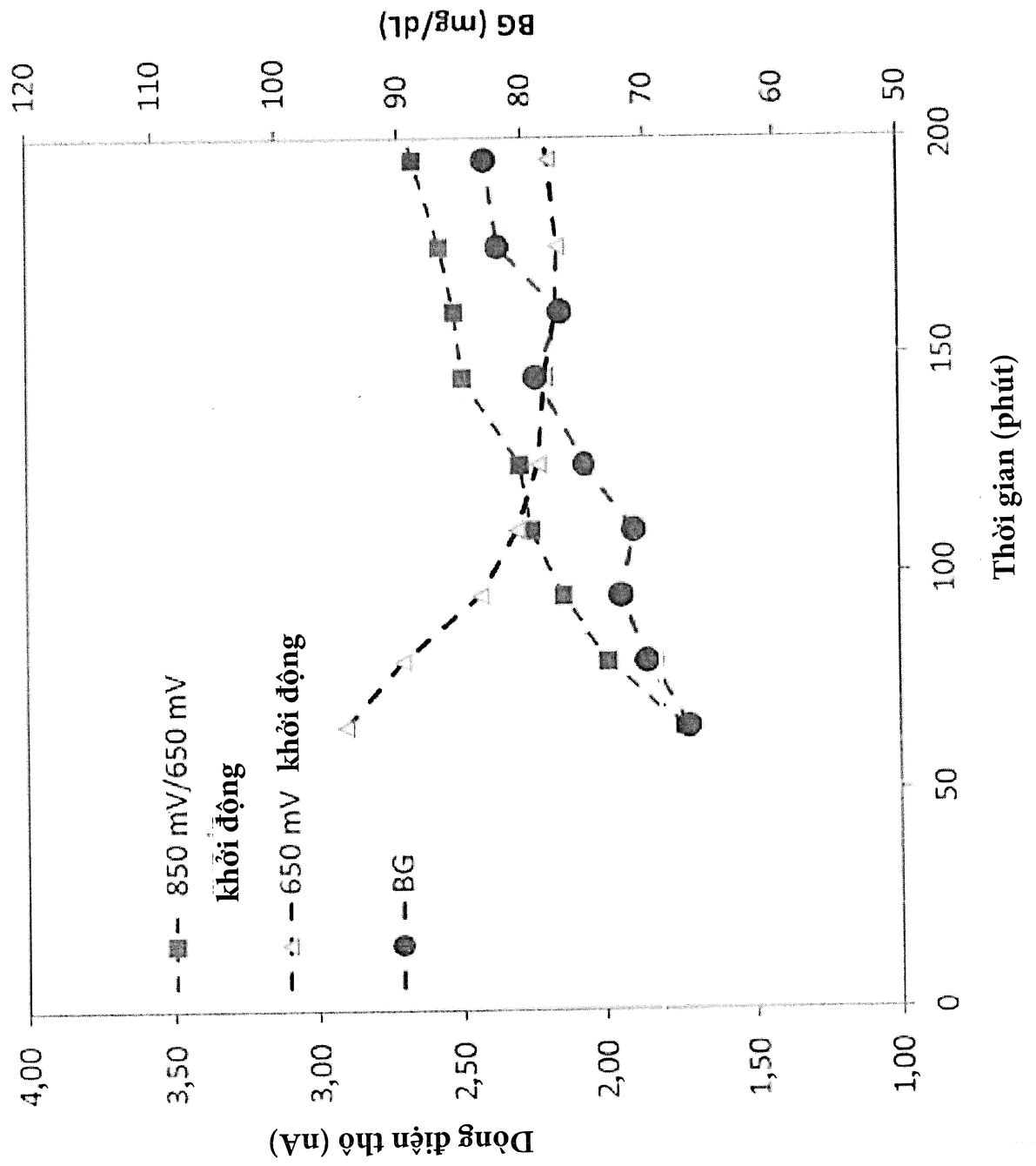


Fig. 5

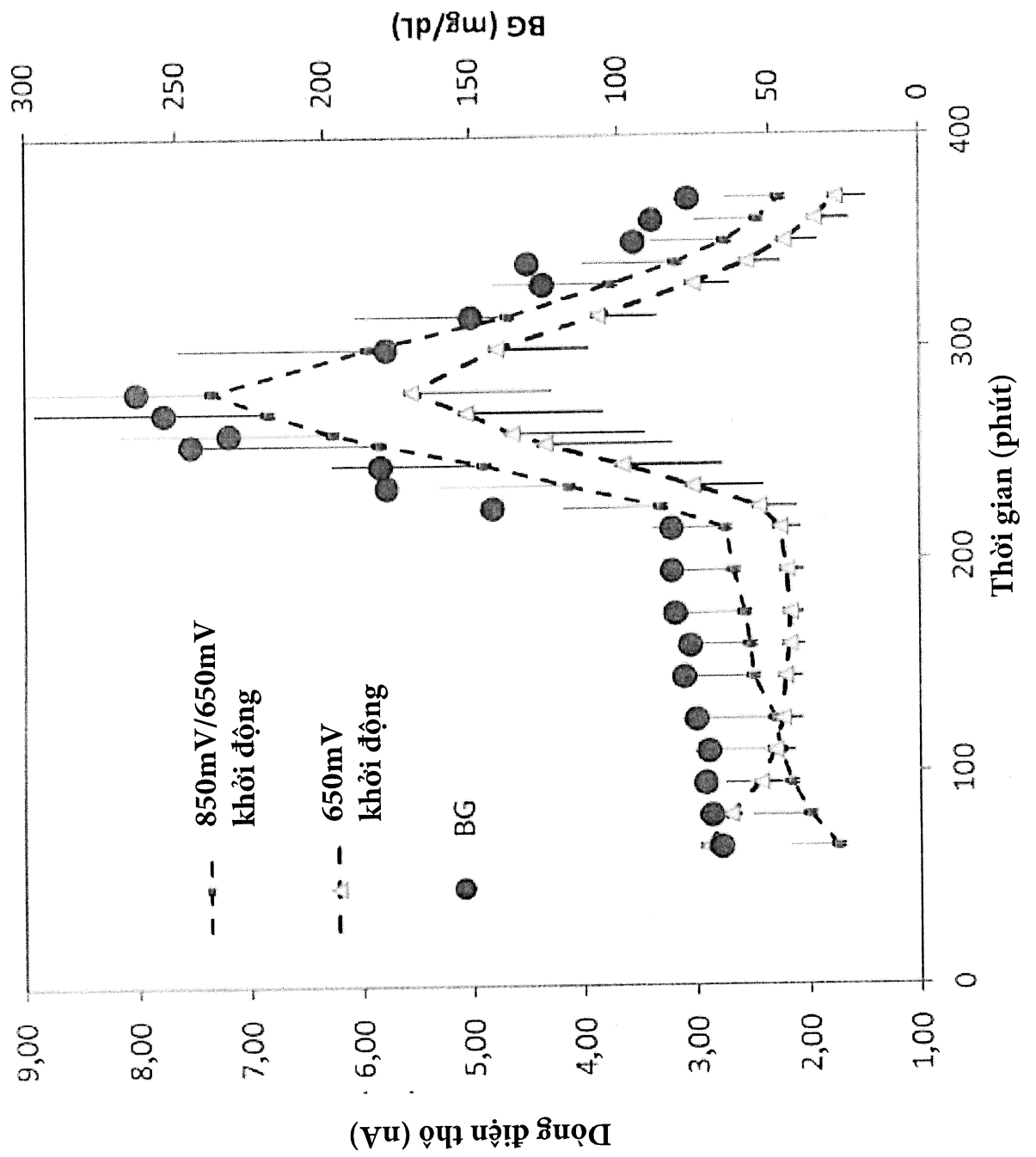


Fig. 6

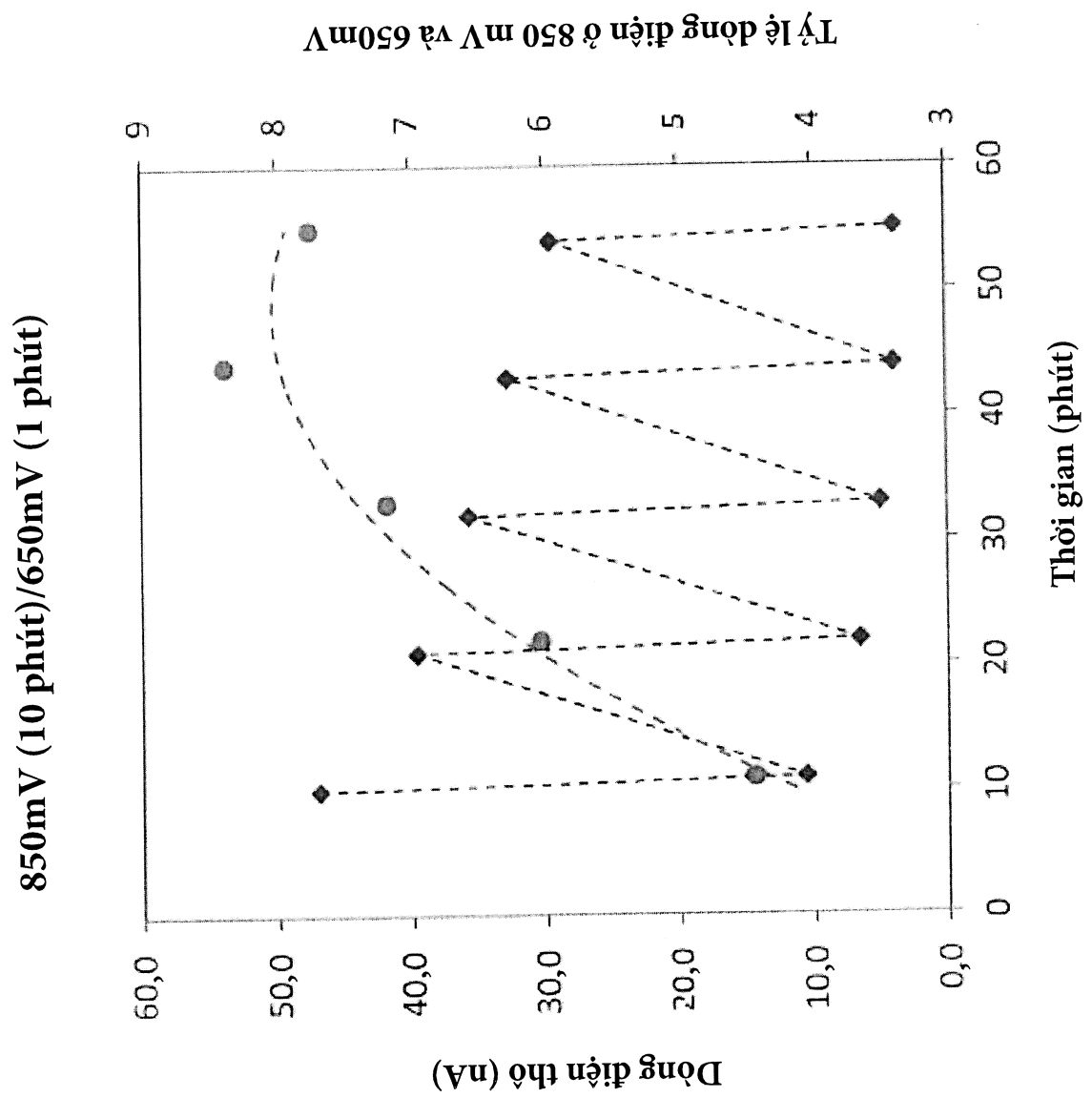


Fig. 7

950mV (10 phút)/650mV (2 phút)

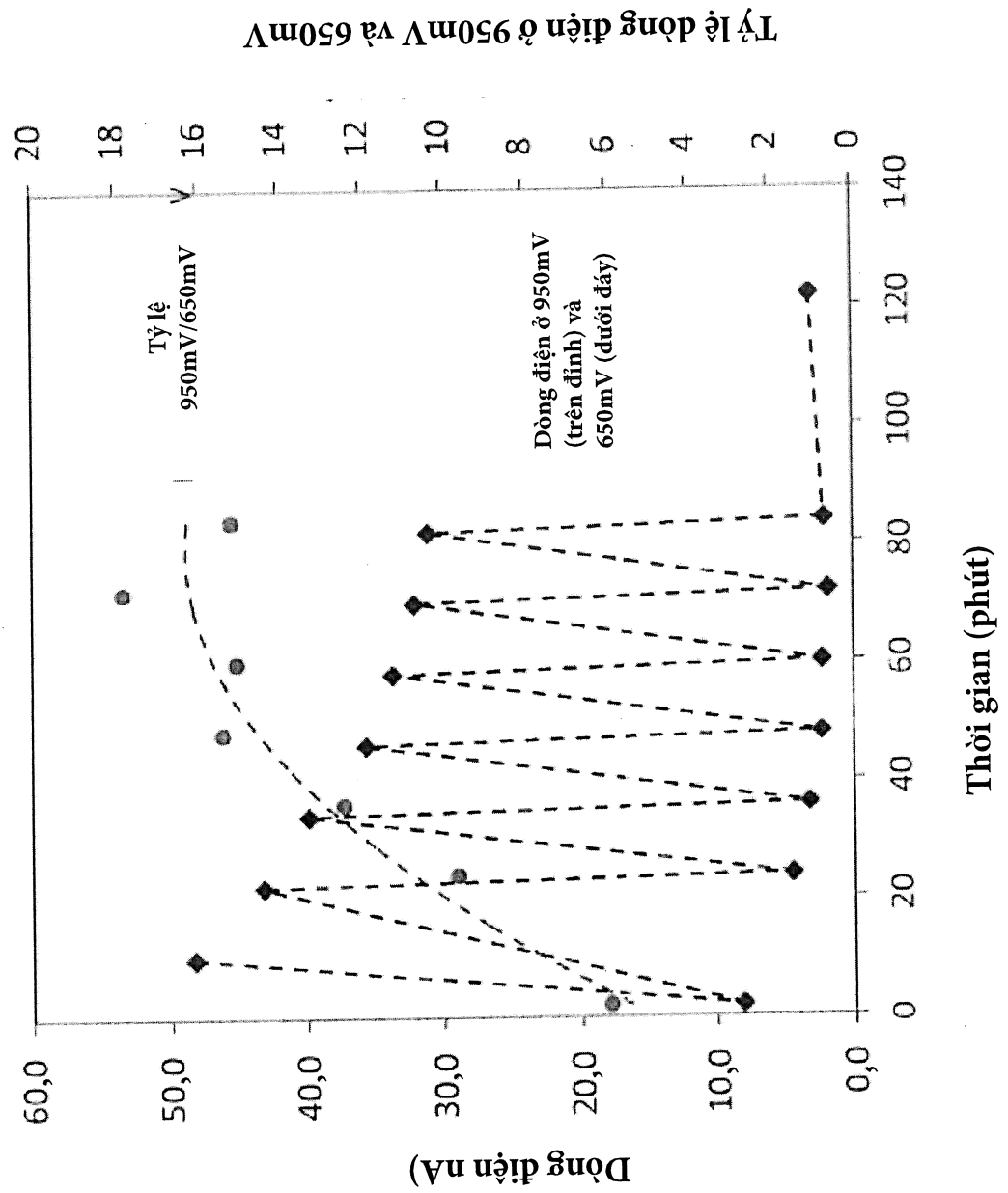


Fig. 8

Kết quả đọc của bộ cảm biến và BG theo thời gian đối với các bộ cảm biến đã được điều chỉnh trước với các chu kỳ 850mV/650mV
 Hiệu chuẩn một điểm dự kiến ở 80 phút

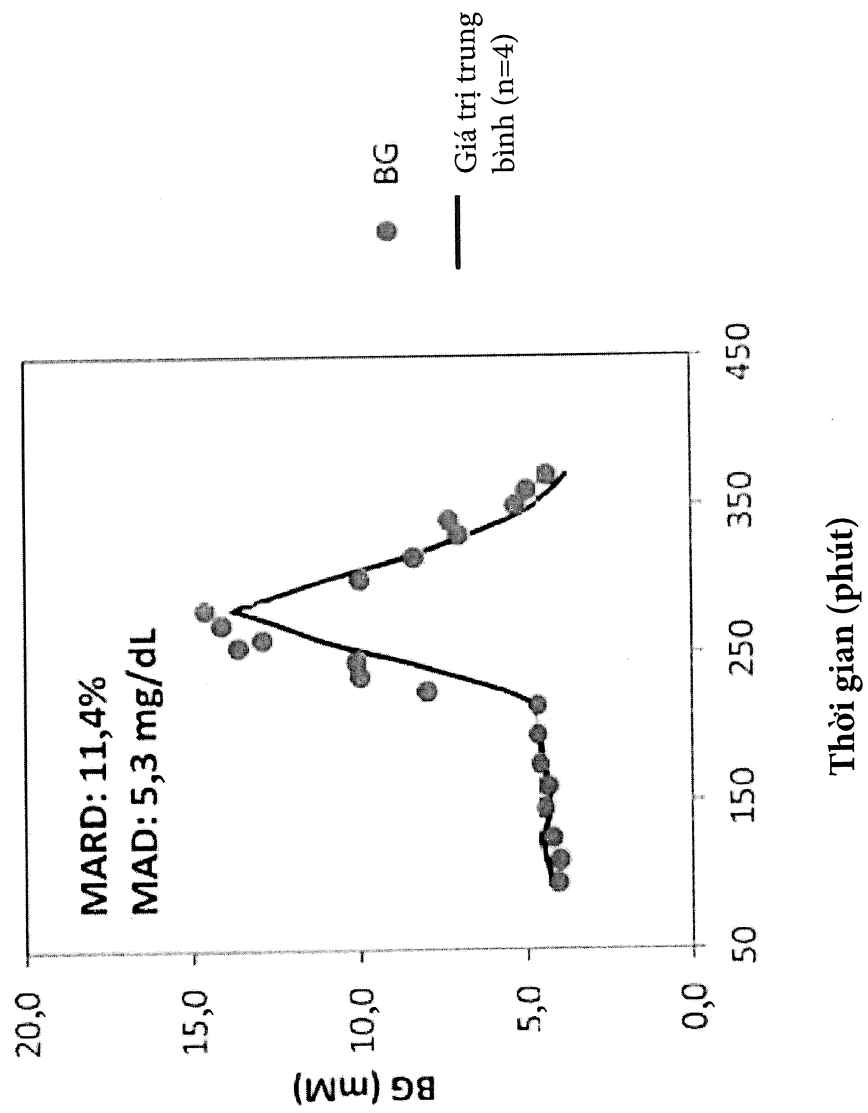


Fig. 9

Kết quả đọc của bộ cảm biến và BG theo thời gian
 đối với bộ cảm biến không được điều chỉnh trước
 Hiệu chuẩn một điểm dự kiến ở 80 phút

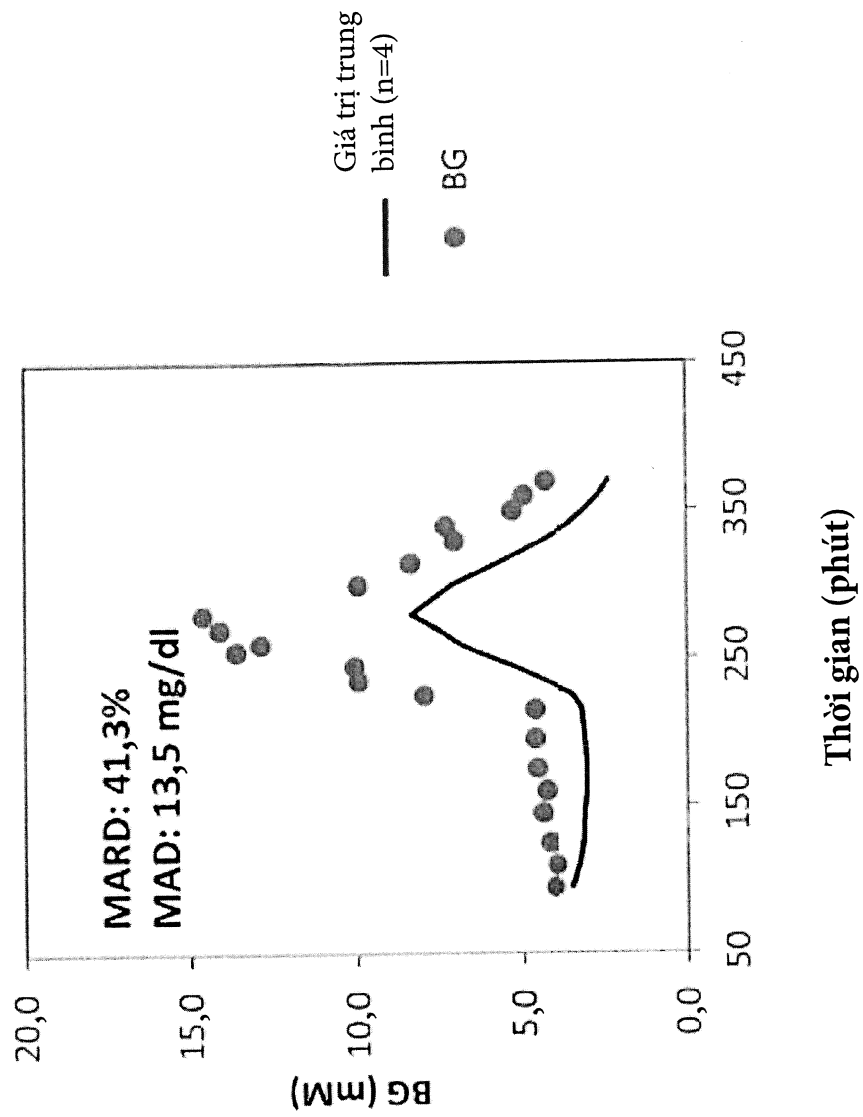


Fig. 10

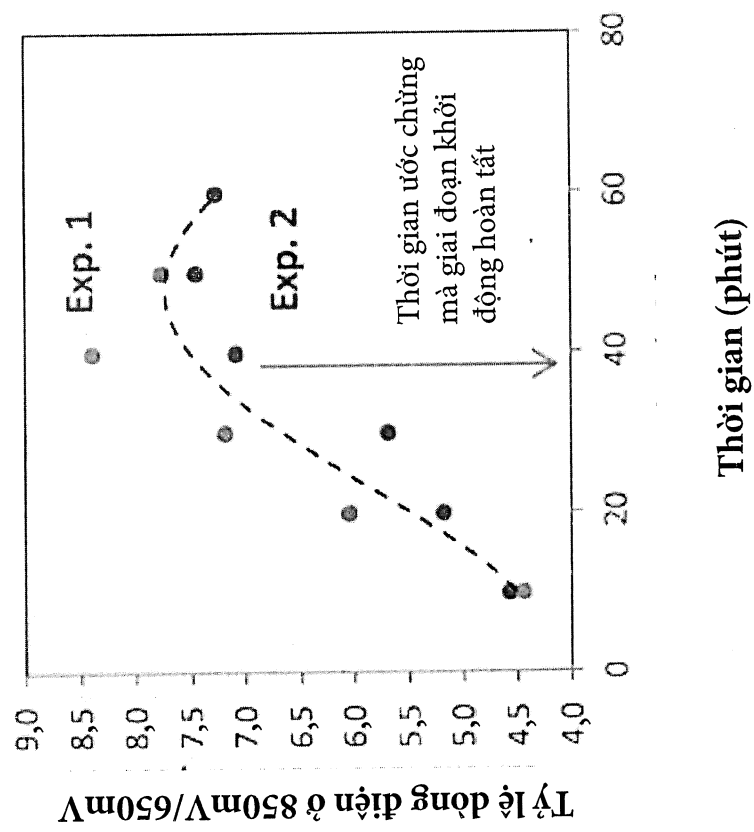
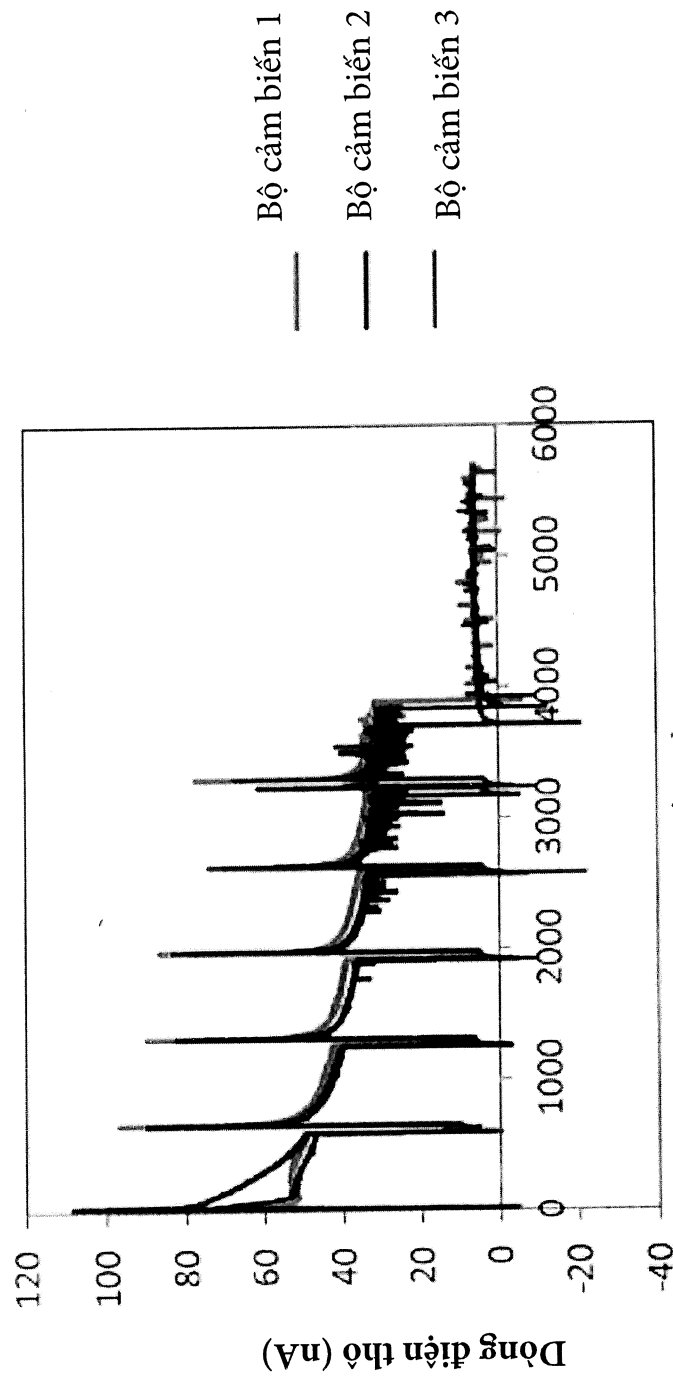


Fig. 11



Thời gian (phút)

Tỷ lệ dòng điện ở 850mV và 650mV là hàm
số theo thời gian mà bộ cảm biến cần trong
quá trình phân cực ở 850mV

Fig. 12

