(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 993 498**

(51) Int. Cl.:

A61B 5/1473 (2006.01)

A61B 5/1486 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.08.2021 E 21193787 (5)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.08.2024 EP 4140408**

(54) Título: **Membrana con polímero biodegradable**

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
02.01.2025

(73) Titular/es:

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (100.00%)
Grenzacherstrasse 124
4070 Basel, CH

(72) Inventor/es:

STECK, ALEXANDER

(74) Agente/Representante:

LINAGE GONZÁLEZ, Rafael

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

Membrana con polímero biodegradable

Campo técnico

La presente invención se refiere a un sensor de analitos que comprende un sustrato, al menos un primer electrodo, al menos un segundo electrodo y al menos una capa protectora que recubre el al menos un segundo electrodo. La presente invención se refiere además a un procedimiento para fabricar el sensor de analitos según la invención, así como a un sistema de sensor de analitos que comprende un sensor de analitos de acuerdo con la presente invención y una unidad de electrónica. El sensor de analitos de acuerdo con la presente invención se puede usar principalmente para realizar mediciones de analitos en un líquido corporal de un usuario.

Técnica anterior

Los biosensores para medir analitos en líquidos biológicos, en particular un sensor que se ha diseñado para su implantación o inserción subcutánea para medir líquidos corporales, debe cumplir una variedad de funciones: por un lado, el sensor debe proporcionar una medición específica y sensible sin interferencias de, por ejemplo, componentes particulares de líquidos corporales. Para este propósito, los biosensores se recubren con frecuencia con membranas que excluyen compuestos particulares para permitir el acceso a los sitios de detección reales solo para compuestos de bajo peso molecular. Si bien la especificidad de los biosensores se logra usando elementos de biorreconocimiento, tales como enzimas, la sensibilidad se adapta a menudo usando membranas limitantes de difusión. Finalmente, el sensor implantado debe ser biocompatible, por tanto, al no producirse una reacción inflamatoria del cuerpo, para este propósito se puede aplicar una membrana de biocompatibilidad adicional.

Además, con los sensores implantados, es preferente tener sensores que puedan permanecer en su lugar durante un largo período sin deterioro de la medición, para evitar que el paciente cambie frecuentemente el sensor.

Los sensores implantados, por ejemplo, comprenden sistemas de electrodos que facilitan las mediciones de analitos fisiológicamente significativos tales como, por ejemplo, los de glucosa en el cuerpo de un paciente. Los electrodos de trabajo de un sensor de este tipo tienen capas de enzimas eléctricamente conductoras en las que se unen moléculas de enzima que liberan portadores de carga por conversión catalítica de moléculas de analito. En este procedimiento se genera una corriente eléctrica como señal de medición con una amplitud que se correlaciona con la concentración de analito. Estos tipos de sensores también se denominan sensores electroquímicos.

El documento US 9.895.091 B2 divulga sensores electroquímicos. Estos sensores electroquímicos pueden comprender una capa dieléctrica impermeable encima de Ag/AgCl de un electrodo de referencia. Este revestimiento se usa para prolongar la vida útil del electrodo de referencia. El sensor electroquímico divulgado tiene una estructura en capas en la que el electrodo de referencia se sitúa encima de un electrodo de trabajo. El electrodo de trabajo está separado del electrodo de referencia por una capa aislante.

El documento US 10.470.691 B2 divulga un sensor de analitos que comprende un electrodo de trabajo y un electrodo de referencia. El sensor puede comprender un aislante formado por un material aislante. Se puede retirar una porción del aislante para exponer el electrodo de trabajo y/o el electrodo de referencia. Otros sensores de analitos se divulgan en los documentos WO 2012/158202 A2 y US 2015/352229 A1.

La fabricación de los sensores divulgados en la técnica anterior requiere mucho tiempo y dinero. Además, tienen desventajas con respecto a su estabilidad a largo plazo.

Problema que se va a resolver

Por lo tanto, un objetivo de la presente invención es proporcionar un sensor de analitos que evite al menos en parte determinadas desventajas de la técnica anterior, en particular con respecto a su capacidad de fabricación y también con respecto a su estabilidad a largo plazo.

Sumario de la invención

Este problema se resuelve mediante el sensor de analitos de acuerdo con la reivindicación independiente 1, así como mediante el procedimiento para fabricar este sensor de acuerdo con la reivindicación independiente 11 y mediante el sistema de sensor de analitos de acuerdo con la reivindicación 14. Los modos de realización preferentes de la invención, que se pueden conseguir de forma aislada o en cualquier combinación arbitraria, se divulgan en las reivindicaciones dependientes y a lo largo de la memoria descriptiva.

El sensor de analitos según la invención es en particular fácil de fabricar, ya que se puede producir mediante un

procedimiento rollo a rollo. Además, presenta una excelente estabilidad a largo plazo y una sensibilidad estable. En particular, el sensor de analitos según la invención permite que el sensor de analitos comprenda solo dos electrodos en lugar de tres, lo que hace que el sensor de analitos según la invención sea en particular rentable. En particular, el sensor de analitos según la invención permite una formación controlada de aberturas dentro de la capa protectora. Estas aberturas otorgan acceso al segundo electrodo, incrementando de este modo la estabilidad a largo plazo del sensor. Mediante una selección específica del polímero biodegradable, se puede ajustar la velocidad con la que se forman las aberturas. Además, el sensor de analitos tiene una biocompatibilidad mejorada. En un modo de realización preferente del sensor de analitos en el que la capa protectora comprende adicionalmente al menos un compuesto farmacéutico, disminuye el riesgo de respuestas inmunitarias.

Como se usa en lo que sigue, los términos "tener", "comprender" o "incluir" o cualquier variación gramatical arbitraria de los mismos se usan de manera excluyente. Por tanto, estos términos se pueden referir tanto a una situación en la que, además del rasgo característico introducido por estos términos, no están presentes otros rasgos característicos en la entidad descrita en este contexto como a una situación en la que están presentes uno o más rasgos característicos adicionales. Como ejemplo, las expresiones "A tiene B", "A comprende B" y "A incluye B" se pueden referir tanto a una situación en la que, además de B, ningún otro elemento está presente en A (es decir, una situación en la que A consiste única y exclusivamente en B) como a una situación en la que, además de B, uno o más elementos adicionales están presentes en la entidad A, tales como elemento C, elementos C y D o, incluso, otros elementos.

Además, cabe destacar que los términos "al menos uno", "uno o más" o expresiones similares que indican que un rasgo característico o elemento puede estar presente una vez o más de una vez, típicamente se usarán solo una vez cuando se introduce el rasgo característico o elemento respectivo. En lo que sigue, en la mayoría de los casos, cuando se hace referencia al rasgo característico o elemento respectivo, las expresiones "al menos uno" o "uno o más" no se repetirán, a pesar de que el rasgo característico o elemento respectivo pueda estar presente una vez o más de una vez.

Además, como se usa en lo que sigue, los términos "preferentemente", "más preferentemente", "en particular", "más en particular", "específicamente", "más específicamente" o términos similares se usan junto con rasgos característicos opcionales, sin restringir posibilidades alternativas. Por tanto, los rasgos característicos introducidos por estos términos son rasgos característicos opcionales y no pretenden restringir el alcance de las reivindicaciones de ninguna manera. La invención, como reconocerá el experto en la técnica, se puede realizar usando rasgos característicos alternativos. De forma similar, los rasgos característicos introducidos por "en un modo de realización de la invención" o expresiones similares pretenden ser rasgos característicos opcionales, sin ninguna restricción con respecto a modos de realización alternativos de la invención, sin ninguna restricción con respecto al alcance de la invención y sin ninguna restricción con respecto a la posibilidad de combinar los rasgos característicos introducidos de dicha manera con los rasgos característicos opcionales o no opcionales de la invención.

En un primer aspecto, no englobado por la redacción de las reivindicaciones pero útil para comprender la invención, se divulga un sensor de analitos para determinar al menos un analito, comprendiendo el sensor de analitos

- un sustrato que comprende al menos un primer material conductor y al menos un segundo material conductor,

- al menos un primer electrodo que se localiza en el al menos un primer material conductor,

- al menos un segundo electrodo que se localiza en el al menos un segundo material conductor, comprendiendo el al menos un segundo electrodo plata,

- al menos una capa protectora que recubre completamente el al menos un segundo electrodo, en el que la capa protectora comprende una mezcla de al menos un polímero biodegradable y al menos un polímero hidrófobo no biodegradable.

El término "sensor de analitos" dentro del contexto de la presente invención se puede referir a cualquier dispositivo configurado para la detección de un analito.

El término "analito" se puede referir a cualquier elemento, componente o compuesto arbitrario que puede estar presente en un líquido corporal y a la concentración que puede ser de interés para el usuario. Preferentemente, el analito puede ser o puede comprender una sustancia química o compuesto químico arbitrario que puede participar en el metabolismo del usuario, tal como al menos un metabolito. Como ejemplo, el analito se puede seleccionar del grupo que consiste en glucosa, cetonas, colesterol, triglicéridos y lactato. Adicionalmente o de forma alternativa, sin embargo, se pueden determinar otros tipos de analito y/o cualquier combinación de analitos. Preferentemente, el analito es glucosa.

Por tanto, el sensor de analitos es preferentemente un biosensor. Más preferentemente, el sensor de analitos es un sensor electroquímico. El término "sensor electroquímico" se refiere a un sensor que está adaptado para realizar al menos una medición electroquímica, en particular una pluralidad o serie de mediciones electroquímicas, para

detectar el analito comprendido dentro del líquido corporal usando un procedimiento amperométrico. Especialmente, el término "medición electroquímica" se refiere a la detección de una propiedad electroquímicamente detectable del analito, tal como una reacción de detección electroquímica, empleando procedimientos amperométricos. Por tanto, por ejemplo, la detección electroquímica se puede llevar a cabo mediante la aplicación y comparación de uno o más potenciales eléctricos. Específicamente, el sensor electroquímico se puede adaptar para generar al menos una señal medición eléctrica que puede indicar directa o indirectamente la presencia y/o ausencia de la reacción de detección electroquímica, tal como al menos una señal de corriente y/o al menos una señal de voltaje. La medición puede ser una medición cuantitativa y/o una cualitativa.

En un modo de realización preferente de la presente invención en particular, el sensor de analitos puede ser total o parcialmente implantable y se puede, por tanto, adaptar para llevar a cabo la detección del analito en el líquido corporal en el tejido subcutáneo, en particular un líquido intersticial. Como se usan en el presente documento, los términos "implantable" o "subcutáneo" se refieren a estar total o al menos parcialmente dispuesto dentro del tejido corporal del usuario que puede ser un ser humano o un animal, preferentemente parcialmente dispuesto dentro del tejido corporal del usuario. Para este propósito, el sensor de analitos puede comprender una porción insertable, en el que el término "porción insertable" se puede referir en general a una parte o componente de un elemento configurado para ser insertable en un tejido corporal arbitrario mientras que otras partes o componentes pueden permanecer fuera del tejido corporal. Preferentemente, el tejido corporal es piel. Preferentemente, la porción insertable puede comprender total o parcialmente una membrana biocompatible, es decir, una superficie que puede tener los menores efectos perjudiciales posibles sobre el usuario, el paciente o el tejido corporal, al menos durante la duración típica de uso.

Por tanto, preferentemente, el sensor de analitos de la presente invención es un sensor implantable.

Como se usa en general, el término "líquido corporal" se puede referir a un líquido, en particular un líquido que puede estar presente típicamente en un cuerpo o tejido corporal del usuario o del paciente y/o que puede ser producido por el cuerpo del usuario o el paciente. Preferentemente, el líquido corporal se puede seleccionar del grupo que consiste en sangre y líquido intersticial. Sin embargo, adicionalmente o de forma alternativa, se pueden usar uno o más de otros tipos de líquidos corporales, tales como saliva, líquido lagrimal, orina u otros líquidos corporales. Durante la detección del analito, el líquido corporal puede estar presente dentro del cuerpo o tejido corporal. Por tanto, el sensor de analitos se puede configurar para detectar el analito dentro del tejido corporal. En un modo de realización, el sensor de analitos es adecuado para una aplicación a corto plazo, por ejemplo, de 3 a 21 días, o para una aplicación a largo plazo, por ejemplo, de 1 a 12 meses. Durante su aplicación, el analito se puede determinar mediante mediciones continuas o discontinuas.

El sensor de analitos de la invención comprende al menos un primer electrodo y al menos un segundo electrodo. Por tanto, el sensor de analitos de la invención es preferentemente un sensor electroquímico. Preferentemente, el al menos un primer electrodo es al menos un electrodo de trabajo. Por lo tanto, es preferente un sensor de analitos en el que el al menos un primer electrodo sea al menos un electrodo de trabajo.

El sensor de analitos de la invención es preferentemente un sensor electroquímico que comprende al menos un electrodo de trabajo y al menos un segundo electrodo. Más preferentemente, el sensor es un sensor electroquímico amperométrico que comprende al menos un electrodo de trabajo y el al menos un segundo electrodo. El electrodo de trabajo es sensible al analito que se va a medir a un voltaje de polarización que se puede aplicar entre el al menos un electrodo de trabajo y el al menos un segundo electrodo y que se puede regular por un potenciostato. Se puede proporcionar una señal de medición como una corriente eléctrica entre al menos un primer electrodo, en particular el al menos un electrodo de trabajo, y el al menos un segundo electrodo.

El sensor de analitos según la invención comprende un sustrato que comprende al menos un primer material conductor y al menos un segundo material conductor.

Dentro del contexto de la presente invención, el término "sustrato" se puede referir específicamente, sin limitación, a cualquier clase de material o combinación de materiales que sea adecuada para formar una capa portadora para soportar el al menos un primer electrodo y el al menos un segundo electrodo. En particular, el sustrato puede comprender un material eléctricamente aislante. Dentro del contexto de la presente invención, "material eléctricamente aislante" es un término amplio y se le ha dado su significado normal y habitual para un experto en la técnica. El término "material eléctricamente aislante" también puede englobar un material dieléctrico. El término específicamente se puede referir, sin limitación, a un material o combinación de materiales que evitan la transferencia de cargas eléctricas y que no mantienen una corriente eléctrica significativa. Específicamente, sin limitar otras posibilidades, el al menos un material eléctricamente aislante puede ser o puede comprender al menos una resina aislante, tal como resinas epoxídicas aislantes usadas en la fabricación de placas de circuito impreso electrónicas. En particular, puede comprender o ser al menos un material termoplástico tal como un policarbonato, un poliéster, un poli(cloruro de vinilo), un poliuretano, un polietileno, un polipropileno, un poliestireno, un poliéter, una poliamida, una poliimida, politetrafluoroetileno, un poliacrilato o un copolímero de los mismos. En un modo de realización, el al menos un material eléctricamente aislante puede comprender o puede ser alúmina. Los poliésteres adecuados se seleccionan, por ejemplo, del grupo que consiste en poli(tereftalato de etileno) (PET),

poli(tereftalato de etileno) modificado con glicol y poli(naftalato de etileno). Un polietileno adecuado se selecciona, por ejemplo, del grupo que consiste en polietileno de alta densidad (HDPE) y polietileno de baja densidad (LDPE). Un poliestireno preferente es el poli(4-vinilpiridin-co-estireno).

Por tanto, en un modo de realización preferente, el sustrato comprende al menos un material eléctricamente aislante seleccionado del grupo que consiste en una resina epoxídica aislante, un policarbonato, un poliéster, un poli(cloruro de vinilo), un poliuretano, un polietileno, un polipropileno, poliestireno, un poliéter, una poliamida, una poliimida, poliacrilato, politetrafluoroetileno o un copolímero de los mismos, y alúmina.

Es preferente que el sustrato del sensor de analitos comprenda un primer y un segundo lado. Por tanto, es preferente un sensor de analitos en el que el sustrato comprenda un primer lado y un segundo lado.

Para el experto en la técnica está claro que el primer lado y el segundo lado son diferentes entre sí.

En un modo de realización, el primer lado y el segundo lado se sitúan en oposición entre sí. Por lo tanto, en un modo de realización, el sustrato comprende dos lados opuestos, el primer lado y el segundo lado opuesto al primer lado. Como se usa en general, el término "lado" se refiere a una superficie del sustrato. En el presente documento, los términos "primero" y "segundo" se consideran descriptivos sin especificar un orden y sin excluir un modo de realización en el que puedan estar presentes otros elementos de la misma clase.

Por tanto, es preferente que, en el sensor de analitos de acuerdo con la presente invención, el primer lado y el segundo lado del sustrato se sitúen en oposición entre sí.

Es preferente además que el sustrato comprenda un primer lado y un segundo lado y que el al menos un primer material conductor se localice en el primer lado del sustrato y que el al menos un segundo material conductor se localice en el segundo lado del sustrato.

El sustrato puede ser un sustrato plano. El sustrato puede tener una conformación alargada, tal como una conformación de tira o una conformación de barra. Como se usa en general, el término "conformación alargada" indica que cada una de las superficies del cuerpo plano tiene una extensión en una dirección a lo largo del alargamiento que excede una extensión perpendicular al mismo en al menos un factor de 2, al menos un factor de 5, al menos un factor de 10 o incluso al menos un factor de 20 o más. La dirección del sustrato que tiene la mayor extensión se denomina normalmente "longitud del sustrato". La dirección más pequeña que es perpendicular a la longitud del sustrato se denomina normalmente "grosor del sustrato". La dirección que es perpendicular a ambos, la longitud del sustrato y el grosor del sustrato, se denomina normalmente "anchura del sustrato".

Específicamente, el sustrato puede ser flexible y/o deformable. En particular, el sustrato puede ser amoldable. Por tanto, como ejemplo, el sustrato puede ser un sustrato delgado y flexible. Como ejemplo, el sustrato puede tener un grosor de 50 µm a 1 mm, específicamente un grosor de 80 µm a 500 µm, tal como de 110 µm a 250 µm.

El sustrato puede tener una longitud que es preferentemente inferior a 50 mm, tal como una longitud de 30 mm o menos, por ejemplo una longitud de 5 mm a 30 mm.

Si el sensor de analitos es un sensor implantable, preferentemente un sensor parcialmente implantable, entonces la longitud del sustrato se mide en la dirección de inserción del sensor de analitos. La longitud del sustrato se refiere a la longitud total del sustrato. La "longitud total del sustrato" es la longitud global del sustrato incluyendo la porción insertable del sustrato que está dentro del tejido corporal del usuario durante el uso del sensor de analitos y la porción del sustrato en el cuerpo. La "porción del sustrato en el cuerpo" es la parte del sustrato que se puede, por ejemplo, conectar a la unidad de electrónica.

Típicamente, el sustrato tiene una anchura en el intervalo de 100 µm a 1 mm, preferentemente en el intervalo de 300 µm a 800 µm.

El sustrato comprende al menos un primer material conductor y al menos un segundo material conductor. El al menos un primer material conductor y el al menos un segundo material conductor pueden preferentemente mantener una corriente eléctrica. Por tanto, el al menos un primer material conductor es en particular al menos un primer material eléctricamente conductor. El al menos un segundo material conductor es en particular al menos un segundo material eléctricamente conductor.

"Material eléctricamente conductor" dentro del contexto de la presente invención se refiere a un material que puede mantener una corriente eléctrica. Por tanto, se puede seleccionar un material eléctricamente conductor del grupo que consiste en metales y materiales eléctricamente conductores no metálicos.

Los metales adecuados son conocidos como tales y se seleccionan, por ejemplo, del grupo que consiste en oro, níquel, platino y paladio, en el que el oro es en particular preferente. También es adecuada la pasta de oro como material eléctricamente conductor.

Los materiales eléctricamente conductores no metálicos adecuados se seleccionan, por ejemplo, del grupo que consiste en carbono, pasta de carbono, óxidos metálicos dopados, tales como óxido de estaño dopado con flúor (FTO) y óxido de estaño dopado con indio (ITO), o polímeros conductores. Los polímeros conductores adecuados son, por ejemplo, polianilina y/o poli-3,4-etilendioxitiofeno (PEDOT). La pasta de carbono puede comprender, por ejemplo, carbono y un disolvente tal como éter butílico de dietilenglicol y al menos un aglutinante tal como copolímeros y terpolímeros de cloruro de vinilo. La pasta de carbono es conocida como tal.

Por tanto, el al menos un material eléctricamente conductor se selecciona preferentemente del grupo que consiste en oro, níquel, platino, paladio, carbono, pasta de carbono, polianilina y poli-3,4-etilendioxitiofeno (PEDOT), en particular preferente el al menos un material eléctricamente conductor se selecciona del grupo que consiste en oro, carbono y pasta de carbono. Más preferentemente, el al menos un material eléctricamente conductor consiste esencialmente en oro y/o carbono y/o pasta de carbono. En un modo de realización, el al menos un material eléctricamente conductor tiene una estructura en capas en la que una primera capa consiste en oro y una segunda capa consiste en carbono y/o pasta de carbono. En dicho modo de realización, preferentemente, el oro se sitúa encima del primer lado del sustrato y, encima del oro, se sitúa el carbono y/o pasta de carbono.

Los modos de realización y preferencias descritos para el al menos un material eléctricamente conductor se aplican independientemente entre sí para el al menos un primer material eléctricamente conductor y para el al menos un segundo material eléctricamente conductor.

El sustrato puede comprender el al menos un primer material conductor, en particular el al menos un primer material eléctricamente conductor, en forma de al menos una primera pista conductora. El sustrato puede comprender el al menos un segundo material conductor, en particular el al menos un segundo material eléctricamente conductor, en forma de al menos una segunda pista conductora.

El término "pista conductora" dentro del contexto de la presente invención se refiere, sin limitaciones, a una tira, capa o alambre eléctricamente conductor u otro tipo de conductor eléctrico. La pista conductora puede tener un grosor de al menos 0,05 µm, preferentemente de al menos 0,5 µm, más preferentemente de al menos 5 µm, específicamente de al menos 7 µm o al menos 10 µm. En el caso de que la pista conductora comprenda carbono o sea carbono, la pista conductora puede tener específicamente un grosor de al menos 7 µm, más específicamente de al menos 10 µm. Específicamente, en el caso de que la pista conductora sea oro, la pista conductora puede tener un grosor de al menos 50 nm, más específicamente de al menos 100 nm.

El al menos un material eléctricamente conductor se puede situar sobre el sustrato mediante cualquier procedimiento conocido, por ejemplo por medio de deposición química en fase de vapor (CVD), deposición física en fase de vapor (PVD) o un procedimiento de revestimiento en húmedo. Los procedimientos de revestimiento en húmedo son conocidos como tales. Un procedimiento de revestimiento en húmedo adecuado se selecciona, por ejemplo, del grupo que consiste en revestimiento por centrifugación, revestimiento por pulverización, deposición por cuchilla, impresión, dispensación, revestimiento mediante ranuras, revestimiento por inmersión y serigrafía.

El sensor de analitos comprende al menos un primer electrodo. El al menos un primer electrodo es preferentemente al menos un electrodo de trabajo. El sensor de analitos comprende al menos un primer electrodo situado preferentemente en el primer lado del sustrato. Preferentemente, el al menos un primer electrodo se sitúa solo en el primer lado del sustrato. Esto significa, dentro del contexto de la presente invención, que, en un modo de realización, el segundo lado no comprende al menos un primer electrodo.

El al menos un primer electrodo se adapta, preferentemente, para detectar el analito, en particular el al menos un primer electrodo es un electrodo del sensor de analitos que es sensible al analito. Por tanto, el al menos un primer electrodo también se denomina preferentemente al menos un electrodo de trabajo, en particular el al menos un primer electrodo es preferentemente el al menos un electrodo de trabajo. Por lo tanto, el al menos un primer electrodo comprende preferentemente al menos una enzima. El al menos un primer electrodo puede comprender exactamente una enzima o una mezcla de dos o más enzimas. Exactamente una enzima es preferente. Específicamente, la enzima puede catalizar una reacción química que convierte el analito, en particular la glucosa. Incluso más específicamente, la al menos una enzima se selecciona del grupo que consiste en una glucosa oxidasa (EC 1.1.3.4), una hexosa oxidasa (EC 1.1.3.5), una (S)-2 hidroxiácido oxidasa (EC 1.1.3.15), una colesterol oxidasa (EC 1.1.3.6), una glucosa deshidrogenada, una galactosa oxidasa (EC 1.1.3.9), una alcohol oxidasa (EC 1.1.3.13), una L-glutamato oxidasa (EC 1.4.3.11) o una L-aspartato oxidasa (EC 1.4.3.16). En particular, la al menos una enzima es una glucosa oxidasa (GOx) y/o modificaciones de la misma.

La al menos una enzima puede estar comprendida en un material sensor. El material sensor que comprende la al menos una enzima se puede localizar parcialmente en el primer material conductor. En particular, el material sensor puede recubrir una porción de la al menos una primera pista conductora. En particular, el material sensor forma preferentemente una capa sobre el al menos un primer material conductor, formando de este modo el al menos un primer electrodo.

El material sensor se puede aplicar mediante cualquier procedimiento conocido sobre el al menos un primer material conductor, por ejemplo mediante un procedimiento de revestimiento en húmedo. Un procedimiento de revestimiento en húmedo adecuado se selecciona, por ejemplo, del grupo que consiste en revestimiento por centrifugación, revestimiento por pulverización, deposición por cuchilla, impresión, dispensación, revestimiento mediante ranuras, revestimiento por inmersión y serigrafía. Después del procedimiento de revestimiento en húmedo, se puede tratar adicionalmente la capa del material sensor. Dichos tratamientos son, por ejemplo, tratamientos de secado, tratamientos de polimerización y/o tratamientos de ablación con láser. Dichos tratamientos son conocidos como tales.

El término "material sensor", como se usa en el presente documento, se puede referir específicamente, sin limitación, a un material que puede ser o puede comprender al menos un material polimérico; específicamente puede ser o puede comprender al menos un material polimérico y al menos un complejo que contiene metal. El complejo que contiene metal se puede seleccionar del grupo que consiste en complejos de elementos de metales de transición, específicamente el complejo que contiene metal se puede seleccionar de complejos de osmio, complejos de rutenio, complejos de vanadio, complejos de cobalto y complejos de hierro, tales como ferrocenos, tales como 2-aminoetilferroceno. Incluso más específicamente, el material sensor puede ser un complejo polimérico de metal de transición como se describe, por ejemplo, en el documento WO 01/36660 A2. En particular, el material sensor puede comprender una cadena principal de poli(vinilpiridina) modificada cargada con complejos de poli(biimidicil)Os acoplados covalentemente a través de un enlace bidentado. Un material sensor adecuado se describe adicionalmente en Feldmann *et al*., Diabetes Technology & Therapeutics, 5 (5), 2003, 769-779. Los materiales sensores adecuados pueden incluir además polímero redox modificado con viológeno a base de poliacrilamida que contiene ferroceno, pirrol-2,2'-acino-bis(ácido 3-etil-benzotiazolin-6-sulfónico)(ABTS)-pireno, naftoquinona-LPEI. El complejo polimérico de metal de transición puede representar un mediador redox incorporado en una red de polímero redox reticulado. Esto es ventajoso, ya que puede facilitar la transferencia de electrones entre la al menos una enzima o analito y la pista conductora. Para evitar una deriva del sensor, el mediador redox y la enzima se pueden incorporar covalentemente en una estructura polimérica.

En un modo de realización, el material sensor puede comprender un material polimérico y partículas de MnO_2 o cualquier otro material que catalice la reacción de oxidación del peróxido de hidrógeno, así como la al menos una enzima. Otro material que cataliza la reacción de oxidación del peróxido de hidrógeno es el Pt (platino).

Además, el material sensor puede comprender adicionalmente al menos un reticulante; el reticulante puede, por ejemplo, ser capaz de reticular al menos parte del material sensor. Específicamente, el material sensor puede comprender al menos un reticulante seleccionado de reticulantes polimerizables por UV y reticulantes químicos; más específicamente, el material sensor comprende un reticulante químico. De forma alternativa, el material sensor puede estar libre de cualquier reticulante. "Libre de cualquier reticulante", como se usa en el presente documento, se puede referir específicamente a una concentración de reticulante en el intervalo del 0 al 0,5 % en peso basado en el peso seco del material sensor. El término "peso seco", como se usa en el presente documento, se refiere a la materia seca del material respectivo, por ejemplo el material sin la adición de ninguna cantidad de agua u otro disolvente.

Los reticulantes químicos adecuados de acuerdo con la presente invención se seleccionan preferentemente del grupo que consiste en reticulantes basados en epóxido, tales como éteres diglicidílicos como éter diglicidílico de polietilenglicol (PEG-DGE) y éter diglicidílico de poli(propilenglicol); epóxidos trifuncionales de cadena corta; anhídridos; éteres diglicidílicos tales como éter diglicidílico de resorcinol, éter diglicidílico de bisfenol A, 1,2-ciclohexanodicarboxilato de diglicidilo, éter diglicidílico de poli(etilenglicol), éter diglicidílico de glicerol, éter diglicidílico de 1,4-butanodiol, éter diglicidílico de poli(propilenglicol), éter diglicidílico de bisfenol, éter diglicidílico de poli(dimetilsiloxano), éter diglicidílico de neopentilglicol, 1,2,7,8-diepoxioctano, 1,3-glicidoxipropil-1,1,3,3-tetrametildisiloxano; éteres triglicidílicos tales como N,N-diglicidil-4-glicidiloxianilina, éter triglicidílico de trimetilolpropano; y éteres tetraglicidílicos tales como tetraquisepoxi ciclosiloxano, éter tetraglicidílico de pentaeritritol, tetraglicidil-4,4'-metilenbisbencenamina.

El término "reticulante químico", como se usa en el presente documento, se puede referir específicamente, sin limitación, a un reticulante que puede iniciar una reacción química generando una red molecular reticulada y/o un polímero entrecruzado reticulado cuando se expone al calor. “Expuesto al calor” se puede referir a estar expuesto a una temperatura superior a 15 °C, específicamente a una temperatura superior a 20 °C; más específicamente a una temperatura en el intervalo de 20 °C a 50 °C e incluso más específicamente a una temperatura en el intervalo de 20 °C a 25 °C. Más específicamente, los reticulantes químicos pueden iniciar la reticulación del material sensor cuando se exponen al calor.

El término "reticulante polimerizable por UV", como se usa en el presente documento, se puede referir específicamente, sin limitación, a la capacidad de una sustancia química de iniciar una reacción fotoquímica generando una red molecular reticulada y/o un polímero reticulado cuando se irradia con luz en el intervalo del espectro UV. Más específicamente, los reticulantes polimerizables por UV pueden iniciar la reticulación de la capa del material sensor cuando se irradian con luz UV.

Los reticulantes polimerizables por UV adecuados de acuerdo con la presente invención incluyen: benzofenona, diacirina y acida. Los reticulantes polimerizables por UV en particular adecuados se seleccionan, por ejemplo, del grupo que consiste en reticulantes que comprenden benzofenona, poli(di(2-hidroxi-3-aminobenzofenonapropilen)glicol), 1,2-ciclohexanodicarboxilato de dibenzofenona, bis[2-(4-acidosalicilamido)etil]disulfuro, productos de reacción de la reacción de 4-aminobenzofenona con uno cualquiera de los anteriores para el reticulante químico descritos como reticulantes de diglicidilo, reticulantes de triglicidilo y reticulantes de tetraglicidilo; un ejemplo de dicho producto de reacción es 2,4,6,8-tetrametil-2,4,6,8-tetraquis(2-hidroxi-3-aminopropilbenzofenona)-ciclotetrasiloxano, y productos de reacción de la reacción del éster N-succinimidílico del ácido 4-benzoilbenzoico con una diamina o una jeffamine.

El sensor de analitos comprende además al menos un segundo electrodo que se localiza en el al menos un segundo material conductor. En un modo de realización, el al menos un segundo electrodo, y por tanto también el al menos un segundo material conductor, se sitúa en el mismo lado del sustrato que el al menos un primer electrodo. En otro modo de realización, el al menos un segundo electrodo se localiza en el segundo lado del sustrato. En dicho modo de realización, es preferente que el al menos un segundo electrodo se sitúe solo en el segundo lado del sustrato. Esto significa, dentro del contexto de la presente invención, que, en un modo de realización, el primer lado no comprende al menos un segundo electrodo. En un modo de realización, un segundo electrodo se sitúa exactamente en el segundo lado del sustrato. Preferentemente, el al menos un segundo electrodo no comprende una enzima. Por tanto, preferentemente, el al menos un segundo electrodo está libre de la al menos una enzima. Preferentemente, el segundo lado del sustrato está libre de enzima.

El al menos un segundo electrodo se puede seleccionar del grupo que consiste en un contraelectrodo, un electrodo de referencia y una combinación contraelectrodo/electrodo de referencia. Preferentemente, el al menos un segundo electrodo es una combinación contraelectrodo/electrodo de referencia.

Por tanto, es preferente que el al menos un segundo electrodo del sensor de analitos se seleccione del grupo que consiste en un contraelectrodo, un electrodo de referencia y una combinación contraelectrodo/electrodo de referencia.

El al menos un segundo electrodo comprende plata. "Plata", dentro del contexto de la presente invención, no solo engloba plata elemental (Ag), sino también cualquier compuesto que comprende plata. Por lo tanto, el al menos un segundo electrodo comprende plata elemental y/o al menos un compuesto que comprende plata. Un compuesto que comprende plata preferente es cloruro de plata (AgCl). Por ejemplo, el al menos un segundo electrodo comprende plata elemental y/o cloruro de plata. En particular, el al menos un segundo electrodo comprende plata elemental y cloruro de plata. En particular, el al menos un segundo electrodo comprende plata/cloruro de plata (Ag/AgCl). En un modo de realización, el al menos un segundo electrodo solo comprende AgCl cuando se fabrica el sensor de analitos. No se añade Ag elemental cuando se fabrica el sensor de analitos. Durante el uso del sensor de analitos, entonces se puede formar Ag elemental a partir de AgCl, de modo que, durante el uso, el sensor de analitos comprenda Ag/AgCl. La reacción de AgCl para formar Ag elemental es conocida por el experto en la técnica como tal.

Por tanto, es preferente un sensor de analitos que comprende al menos un segundo electrodo que comprende Ag, AgCl o Ag/AgCl.

Por ejemplo, la carga de AgCl del al menos un segundo electrodo está en el intervalo de 20 µg a 150 µg. Si se comprenden dos o más segundos electrodos, entonces la carga de AgCl del al menos un segundo electrodo se refiere a la suma de la carga de AgCl de los dos o más segundos electrodos. La carga de AgCl del al menos un segundo electrodo se refiere a la carga cuando se fabrica el sensor de analitos. Para el experto en la técnica está claro que la carga puede cambiar durante el uso del sensor de analitos, por ejemplo debido a la formación de Ag elemental a partir de AgCl.

Por tanto, es preferente un sensor de analitos en el que la carga de AgCl del al menos un segundo electrodo está en el intervalo de 20 µg a 150 µg.

La carga mínima de AgCl del al menos un segundo electrodo se puede calcular de acuerdo con la siguiente fórmula.

$$m(AgCl) = \frac{\mathrm{M}(AgCl) * I * t}{z * F}$$

en la que

I es la corriente más alta posible en A mientras el sensor de analitos está en uso

t es el tiempo total de desgaste del sensor en s

F es la constante de Faraday en C/mol

z es el número de carga de la plata (z = 1)

M(AgCl) es la masa molar de AgCl

m(AgCl) es la carga de AgCl del al menos un segundo electrodo.

Ag/AgCl que comprende el al menos un segundo electrodo en un modo de realización puede estar comprendido en un aglutinante. Los aglutinantes adecuados son conocidos como tales y se seleccionan, por ejemplo, del grupo que consiste en aglutinantes metálicos, aglutinantes cerámicos y aglutinantes poliméricos. Son preferentes los aglutinantes poliméricos, en particular aglutinantes poliméricos que se unen físicamente y/o aglutinantes poliméricos que se unen químicamente.

Por ejemplo, Ag/AgCl que comprende el al menos un segundo electrodo comprende en el intervalo del 50 al 70 % en peso de Ag, en el intervalo del 20 al 40 % en peso de AgCl y en el intervalo del 1 al 20 % en peso de un aglutinante, en el que los % en peso son en cada caso en base a la suma de los % en peso de Ag, AgCl y el aglutinante.

El al menos un segundo electrodo tiene una anchura y una longitud. La dirección de la anchura del segundo electrodo corresponde a la dirección de la anchura del sustrato. La dirección de la longitud del segundo electrodo corresponde a la dirección de la longitud del sustrato.

La anchura del al menos un segundo electrodo es preferentemente más pequeña que la anchura del sustrato. Por tanto, es preferente un sensor de analitos en el que el sustrato tiene una anchura y en el que la anchura del al menos un segundo electrodo es más pequeña que la anchura del sustrato.

La anchura del al menos un segundo electrodo puede ser esencialmente constante a lo largo de su longitud. En este caso, la proyección del al menos un segundo electrodo en el plano del sustrato puede tener, por ejemplo, la conformación de un rectángulo. Sin embargo, también es posible que la anchura del al menos un segundo electrodo varíe a lo largo de su longitud. En este caso, la proyección del al menos un segundo electrodo en el plano del sustrato puede tener, por ejemplo, la conformación de un reloj de arena, una mancuerna, una mariposa o un trapezoide.

Por ejemplo, el al menos un segundo electrodo puede tener una anchura en el intervalo de 300 µm a 700 µm, preferentemente en el intervalo de 400 µm a 600 µm, con la condición de que la anchura sea como máximo idéntica a la anchura del sustrato. preferentemente la anchura es más pequeña que la anchura del sustrato. En particular, la anchura del al menos un segundo electrodo puede estar en el intervalo del 50 % al 90 % de la anchura del sustrato.

En caso de que el al menos un segundo electrodo tenga una anchura que varía a lo largo de su longitud, el al menos un segundo electrodo puede tener una primera anchura en el intervalo de 300 µm a 700 µm y una segunda anchura en el intervalo de 50 µm a 200 µm.

El al menos un segundo electrodo puede tener una longitud en el intervalo de 1 mm a 5 mm, preferentemente en el intervalo de 3 mm a 4 mm.

Por tanto, al menos un segundo electrodo puede tener cualquier conformación, tal como una conformación rectangular, una conformación trapezoidal, una conformación de reloj de arena y una conformación de punto.

Es preferente que la plata que comprende el al menos un segundo electrodo se localice en el al menos un segundo material conductor. Por tanto, es preferente que Ag/AgCl se localice en al menos un segundo material conductor, por ejemplo, encima de la estructura en capas del al menos un segundo material eléctricamente conductor.

La plata que comprende el al menos un segundo electrodo típicamente forma una capa. El grosor de la capa está, por ejemplo, en el intervalo de 5 µm a 30 µm.

La plata, en particular Ag/AgCl, comprendida en al menos un segundo electrodo se puede aplicar sobre el al menos un segundo material conductor del sustrato, en particular sobre la al menos una segunda pista conductora, mediante los mismos procedimientos que los procedimientos por los que se puede aplicar el material sensor del al menos un primer electrodo sobre el al menos un primer material conductor del sustrato. Por tanto, son válidos los modos de realización y preferencias descritos anteriormente. El procedimiento para aplicar plata, en particular Ag/AgCl, comprendida en el al menos un segundo electrodo y el procedimiento para aplicar el material sensor comprendido preferentemente en el al menos un primer electrodo se pueden seleccionar independientemente uno del otro.

El sensor de analitos de la presente invención comprende al menos una capa protectora que recubre

completamente el al menos un segundo electrodo. La al menos una capa protectora comprende una mezcla de al menos un polímero biodegradable y al menos un polímero hidrófobo no biodegradable. La al menos una capa protectora puede ser cualquier capa que recubra el al menos un segundo electrodo. En particular, el término "capa protectora" se refiere a un tipo de capa que se aplica para controlar el acceso a otra capa que está completamente recubierta por la capa protectora. Como se usa en el presente documento, el término "completamente" se refiere a una interrupción completa del acceso a la otra capa. El término "recubrir completamente", dentro del contexto de la presente invención, significa que el al menos un segundo electrodo, cuando el sensor de analitos se implanta en un usuario, no tiene contacto directo con el líquido corporal del paciente, excepto con la región del polímero biodegradable. Por tanto, en un modo de realización, la al menos una capa protectora controla el acceso al al menos un segundo electrodo. La al menos una capa protectora puede ser en particular una membrana. En un modo de realización, el término "membrana", dentro del contexto de la presente invención, se refiere a una capa de al menos un material que proporciona una barrera selectiva. Por tanto, en general dicha membrana puede permitir selectivamente que una o más moléculas y/o compuestos pasen a través de la membrana, mientras que su permeabilidad para otras moléculas y/o compuestos se reduce significativamente. Por ejemplo, la membrana permite la transferencia de agua y/o aniones cloruro a través de la membrana y restringe la transferencia de cationes de plata y/o cloruro de plata a través de la membrana.

Además, la al menos una capa protectora puede tener un grosor en el intervalo de 1 µm a 100 µm, preferentemente de desde 2 µm a 25 µm, más preferentemente de desde 5 µm a 20 µm.

Es preferente que el al menos un primer electrodo no comprenda la al menos una capa protectora. Por tanto, preferentemente el primer electrodo está libre de la al menos una capa protectora. Por lo tanto, en un modo de realización es preferente un sensor de analitos en el que la capa protectora no recubre el primer electrodo.

Por tanto, es preferente un sensor de analitos en el que la capa protectora no está en contacto directo con el primer electrodo.

La al menos una capa protectora comprende una mezcla de un polímero biodegradable y un polímero hidrófobo no biodegradable. Dentro del contexto de la presente invención, el término "mezcla" se refiere en general a una combinación de un polímero biodegradable y un polímero hidrófobo no biodegradable. En general, el polímero biodegradable y el polímero hidrófobo no biodegradable no están químicamente unidos entre sí en la mezcla. Por tanto, se pueden separar entre sí sin romper enlaces químicos entre el polímero biodegradable y el polímero hidrófobo no biodegradable. Sin embargo, pueden estar unidos por enlaces físicos, tales como los enlaces de hidrógeno. La mezcla del polímero biodegradable y el polímero hidrófobo no biodegradable puede formar una combinación del polímero biodegradable y el polímero hidrófobo no biodegradable. En un modo de realización, el polímero hidrófobo no biodegradable puede formar una membrana que comprende aberturas como se describe adicionalmente a continuación. En este caso, el polímero biodegradable puede llenar las aberturas. El polímero biodegradable solo puede llenar las aberturas. Sin embargo, también es posible que el polímero biodegradable forme una membrana encima del polímero hidrófobo no biodegradable. Esta membrana puede entonces, en particular, llenar las aberturas.

La capa protectora que comprende una mezcla de un polímero biodegradable y un polímero hidrófobo no biodegradable es en particular ventajosa, ya que el polímero biodegradable se puede disolver y/o degradar durante el uso del sensor de analitos, otorgando de este modo un acceso incrementado al segundo electrodo para el líquido corporal que comprende el analito. Mientras el polímero biodegradable se disuelve y/o degrada, abre pasos para el líquido corporal que comprende el analito.

La capa protectora comprende, por ejemplo, en el intervalo de >0 % en volumen al 50 % en volumen, tal como del 0,1 % en volumen al 50 % en volumen, del polímero biodegradable y <100 % en volumen al 50 % en volumen, tal como del 99,9 % en volumen al 50 % en volumen, del polímero hidrófobo no biodegradable, en cada caso en base al volumen total de la capa protectora.

La capa protectora comprende un polímero biodegradable. El término "biodegradable", dentro del contexto de la presente invención, en un modo de realización se refiere a la propiedad de un compuesto de ser degradable por un sistema vivo, en particular un sujeto, tal como un usuario y/o un paciente. Los mecanismos de degradación son conocidos como tales y se seleccionan en particular del grupo que consiste en hidrólisis, oxidación, degradación enzimática y degradación física. Dentro del contexto de la presente invención, el término "hidrólisis" se refiere a una reacción, es decir, degradación, de un compuesto, en particular del polímero biodegradable, con agua, en particular con agua dentro del tejido corporal. El término "oxidación", dentro del contexto de la presente invención, se refiere en particular a una reacción, es decir, degradación, de un compuesto, en particular del polímero biodegradable, con oxidantes, en particular con oxidantes comprendidos dentro de o producidos por el tejido corporal. El término "degradación enzimática" se refiere en particular a una reacción, es decir, degradación, de un compuesto, en particular el polímero biodegradable, con enzimas, en particular con enzimas comprendidas en el tejido corporal. La enzima de la degradación enzimática es preferentemente diferente de la al menos una enzima que puede estar comprendida en el primer electrodo. El término "degradación física" se refiere en general a la degradación debida a fenómenos físicos, tales como hinchamiento por agua, carga mecánica y/o desgaste.

En un modo de realización, la degradación va acompañada de una reducción de la masa molecular del compuesto, en particular del polímero biodegradable.

El polímero biodegradable puede tener cualquier semivida de degradación. En un modo de realización, el polímero biodegradable tiene una semivida de degradación de, como máximo, 60 días, tal como en el intervalo de 0,5 a 8 semanas. Los procedimientos para determinar la semivida de un polímero biodegradable son conocidos como tales y se divulgan, por ejemplo, para poli(D,L-lactida-co-glicolida) en Farahani *et al.* (2005), Iranian Polymer Journal 14 (8): 753-763. En un modo de realización, dicha semivida de degradación se determina después de la implantación subcutánea de una masa esférica de 0,1 g del compuesto, en un modo de realización en un ratón.

El polímero biodegradable puede tener una absorción de agua del 0 al 20 % en peso, basado en el peso total del polímero biodegradable medido el día 1 sometido a prueba según ASTM D570.

Adicionalmente o de forma alternativa, "biodegradable", dentro del contexto de la presente invención, se refiere a un polímero que es hidrófilo, en particular que tiene una absorción de agua en el intervalo del 7 al 30 % en peso, en un modo de realización en el intervalo del 10 al 20 % en peso, basado en el peso total del polímero y medido después de 24 horas de acuerdo con ASTM D570.

Cualquier polímero biodegradable conocido puede estar comprendido en la capa protectora. En particular, el polímero biodegradable se puede seleccionar del grupo que consiste en polianhídridos biodegradables, poliacetales biodegradables, poliortoésteres biodegradables, poliésteres alifáticos biodegradables, poliuretanos biodegradables, policarbonatos biodegradables, poliamidas biodegradables, poli(éter-ésteres) biodegradables y polisacáridos.

Está claro para el experto en la técnica que los poliuretanos biodegradables difieren de los poliuretanos termoplásticos, que en un modo de realización de la presente invención se usan como polímeros hidrófobos no biodegradables.

De forma particularmente preferente, el al menos un polímero biodegradable comprendido en la capa protectora se selecciona del grupo que consiste en polianhídridos biodegradables, poliortoésteres biodegradables, poliacetales biodegradables, poli(éter-ésteres) biodegradables y poliésteres alifáticos biodegradables.

Por tanto, es preferente un sensor de analitos en el que el polímero biodegradable se selecciona del grupo que consiste en polianhídridos biodegradables, poliortoésteres biodegradables, poliacetales biodegradables, poli(éter-ésteres) biodegradables y poliésteres alifáticos biodegradables.

De forma particularmente preferente, el polímero biodegradable se selecciona del grupo que consiste en poliésteres alifáticos. Los poliésteres alifáticos adecuados se seleccionan en particular del grupo que consiste en polihidroxialcanoatos, poli(ácido D,L-láctico), poliglicolida y polihidroxibutirato.

Los polianhídridos biodegradables adecuados son en particular polianhídridos alifáticos biodegradables, tales como poli(ácido adípico) y/o poli(ácido pimélico).

Un poli(éter-éster) biodegradable adecuado es, por ejemplo, polidioxanona.

El polímero hidrófobo no biodegradable comprendido en la capa protectora también se denominará polímero hidrófobo a lo largo de toda la memoria descriptiva. Por tanto, los términos "polímero hidrófobo no biodegradable" y "polímero hidrófobo" se usan como sinónimos a lo largo de toda la presente memoria descriptiva y, por lo tanto, tienen el mismo significado.

Típicamente, el polímero hidrófobo no biodegradable no puede ser degradado por un sistema vivo. En un modo de realización, el polímero hidrófobo no biodegradable puede ser degradable por un sistema vivo. En este caso, la semivida de degradación del polímero hidrófobo no biodegradable es significativamente mayor que la semivida de degradación del polímero biodegradable. Por ejemplo, la semivida de degradación del polímero hidrófobo no biodegradable puede ser de hasta varios años, tal como, por ejemplo, en el intervalo de más de 4 semanas a 1 año, en particular de más de 8 semanas a 1 año.

Preferentemente, el polímero hidrófobo es esencialmente impermeable. "Esencialmente impermeable" significa que el polímero hidrófobo tiene una absorción de agua en el intervalo del 0 al 5 % en peso, en un modo de realización de menos del 2 % en peso, basado en el peso total del al menos un polímero hidrófobo, medido de acuerdo con ASTM D570 después de 24 horas.

"Hidrófobo", dentro del contexto de la presente invención, significa que el polímero tiene una absorción de agua en el intervalo del 0 al 5 % en peso, en un modo de realización una absorción de agua de menos del 2 % en peso, basado en el peso total del polímero hidrófobo, medido de acuerdo con ASTM D570 después de 24 horas.

Por tanto, es preferente un sensor de analitos en el que la al menos una capa protectora comprende al menos un polímero hidrófobo que tiene una absorción de agua de menos del 2 % en peso basado en el peso total del al menos un polímero hidrófobo.

El polímero hidrófobo es preferentemente un polímero hidrófobo termoplástico.

El polímero hidrófobo, por ejemplo, tiene una temperatura de transición vítrea en el intervalo de -100 °C a 100 °C, preferentemente en el intervalo de -70 °C a -50 °C. La temperatura de transición vítrea se puede medir por medio de calorimetría diferencial de barrido usando una variación de 10 °C/min para calentamiento y enfriamiento. La temperatura de transición vítrea se mide durante el segundo ciclo de calentamiento. Esto significa que primero, el polímero hidrófobo se calienta con una variación de 10 °C/min, a continuación se enfría con una variación de 10 °C/min y a continuación se calienta nuevamente con una variación de 10 °C/min para determinar la temperatura de transición vítrea.

Esta temperatura de transición vítrea es en particular ventajosa, ya que da como resultado una estabilidad suficientemente alta de la capa protectora. Si se dobla el sensor, en particular durante su uso, la capa protectora no se dañará o se dañará solo en pequeña medida.

El polímero hidrófobo, por ejemplo, tiene una temperatura de cristalización en el intervalo de 10 °C a 150 °C, por ejemplo en el intervalo de 75 °C a 85 °C. La temperatura de cristalización se mide por medio de calorimetría diferencial de barrido usando los mismos parámetros que para la temperatura de transición vítrea.

El al menos un polímero hidrófobo se selecciona en un modo de realización del grupo que consiste en poliuretanos, poliureas, poliolefinas, poli(met)acrilatos, poliésteres, poliéteres, poliamidas, poli(cloruros de vinilo), polímeros de fluorocarbono, polivinilbutiral-co-alcohol vinílico-co-acetato de vinilo y resinas endurecibles por UV. De forma particularmente preferente, son poliuretanos y/o resinas endurecibles por UV.

Por tanto, es preferente un sensor de analitos en el que el polímero hidrófobo no biodegradable se selecciona del grupo que consiste en poliuretanos, poliureas, poliolefinas, poli(met)acrilatos, poliésteres, poliéteres, poliamidas, poli(cloruros de vinilo), polímeros de fluorocarbono, polivinilbutiral-co-alcohol vinílico-co-acetato de vinilo y resinas de endurecimiento por UV. De forma particularmente preferente, son poliuretanos y/o resinas endurecibles por UV.

Las poliureas son conocidas como tales. Las poliureas en particular adecuadas se seleccionan del grupo que consiste en poliureas termoplásticas hidrófobas.

Las poliolefinas son conocidas como tales. Las poliolefinas en particular adecuadas se seleccionan del grupo que consiste en poliolefinas alifáticas y poliolefinas aromáticas, en particular se seleccionan del grupo que consiste en polietileno, polipropileno, polibutileno y poliestireno.

Los poli(met)acrilatos son conocidos como tales. El término "poli(met)acrilatos", dentro del contexto de la presente invención, se refiere a poliacrilatos y a polimetacrilatos. Los polimetacrilatos en particular adecuados son, por ejemplo, butilmetacrilatos.

Los poliésteres son conocidos como tales. Los poliésteres en particular adecuados se seleccionan del grupo que consiste en poli(tereftalato de etileno) (PET) y policarbonatos.

Los poliéteres son conocidos como tales. Los poliéteres en particular adecuados se seleccionan del grupo que consiste en politetrahidrofurano (PTHF) y poliacetal, que también es conocido como polioximetileno (POM).

Las resinas endurecibles por UV son conocidas como tales. Las resinas endurecibles por UV en particular adecuadas se seleccionan del grupo que consiste en siliconas acriladas, uretanos acrilados, epóxidos acrilados y resinas de ésteres polimerizables por UV, tales como los poliésteres acrilados.

Los poliuretanos son conocidos como tales. Los poliuretanos en particular adecuados se seleccionan del grupo que consiste en poliuretanos hidrófobos, en particular poliuretanos termoplásticos (TPU) hidrófobos.

El poliuretano termoplástico hidrófobo puede comprender segmentos duros y segmentos blandos en diversas proporciones. Los segmentos duros adecuados comprenden normalmente un producto de polimerización de un diisocianato y un poliol. Un diisocianato adecuado puede ser un diisocianato alifático o un diisocianato aromático, preferentemente un diisocianato alifático.

Los diisocianatos aromáticos adecuados son, por ejemplo, diisocianato de 4,4'-metilendifenilo y/o toluen-2,4-diisocianato.

Los diisocianatos alifáticos adecuados son, por ejemplo, diisocianato de hexametileno y/o isoforona-diisocianato.

Un poliol adecuado es preferentemente un diol, tal como 1,4-butanodiol, 1,5-pentanodiol, 1,6-hexanodiol y/o 1,10-decanodiol.

Los segmentos blandos adecuados pueden comprender poliéteres y/o poliésteres. Los poliéteres adecuados son, por ejemplo, poli(óxido de etileno) y/o politetrahidrofurano, mientras que los poliésteres adecuados son, por ejemplo, poli(tereftalato de etileno) y/o poli(naftalato de etileno).

En un modo de realización, el al menos un polímero hidrófobo no biodegradable comprendido en la al menos una capa protectora forma una capa, tal como una membrana. Dicha capa recubre preferentemente el segundo electrodo. En este modo de realización, es preferente que la capa del al menos un polímero hidrófobo no biodegradable comprendido en la capa protectora comprenda al menos una abertura. El al menos un polímero biodegradable comprendido en la capa protectora puede llenar la al menos una abertura.

Por tanto, es preferente un sensor de analitos en el que el polímero hidrófobo no biodegradable comprendido en la capa protectora forma una capa y dicha capa comprende al menos una abertura, en el que el polímero biodegradable comprendido en la capa protectora llena la abertura.

El término "abertura", dentro del contexto de la presente invención, se refiere a un orificio, una perforación y/o una ranura en la capa del polímero hidrófobo, permitiendo de este modo el paso de una o más moléculas y/o compuestos a través de la abertura, en particular permitiendo la etapa del al menos un analito, y más en particular del líquido corporal que comprende el al menos un analito, hacia el al menos un segundo electrodo.

La al menos una abertura se puede distribuir de manera igual o de manera desigual sobre la expansión aérea de una capa del al menos un polímero hidrófobo no biodegradable. En un modo de realización, el borde de la capa del al menos un polímero hidrófobo no comprende aberturas. Preferentemente, la región central de la capa del al menos un polímero hidrófobo comprende la al menos una abertura.

Por ejemplo, el área total de las aberturas comprendidas en la capa del al menos un polímero hidrófobo es, como máximo, de 0,4 mm^2 (milímetros cuadrados), en particular de, como máximo, 0,2 milímetros cuadrados (mm^2), preferentemente de, como máximo, 0,1 mm^2. En un modo de realización, el área total de las aberturas comprendidas en la capa del polímero hidrófobo no biodegradable está en el intervalo de 0,005 mm^2 a 0,2 mm^2, preferentemente en el intervalo de 0,005 mm^2 a 0,1 mm^2.

Por tanto, es preferente un sensor de analitos en el que la al menos una abertura tenga un área total de, como máximo, 0,4 mm^2.

Dentro del contexto de la presente invención, el término "área total" se refiere a la suma del área superficial de las aberturas comprendidas en la capa del polímero hidrófobo no biodegradable.

En un modo de realización, la capa protectora puede comprender adicionalmente al menos un compuesto farmacéutico. La capa protectora puede comprender, en particular, el al menos un compuesto farmacéutico en el polímero biodegradable.

Esto es en particular ventajoso, ya que el compuesto farmacéutico se puede liberar cuando se degrada el polímero biodegradable. Es en particular ventajoso si la capa protectora comprende adicionalmente al menos un compuesto farmacéutico, ya que este compuesto farmacéutico puede mejorar la tolerancia del sensor de analitos en el cuerpo de un sujeto. Por tanto, en un modo de realización, se puede omitir una membrana de biocompatibilidad adicional.

Por ejemplo, el compuesto farmacéutico puede ser un compuesto que mejora la tolerancia de un elemento implantable, en particular del sensor de analitos, en el cuerpo de un sujeto. En un modo de realización, "mejorar la tolerancia" significa al menos uno de reducir el rechazo inmunitario, reducir la cicatrización y/o reducir el crecimiento de agentes infecciosos. En principio, son conocidos en la técnica compuestos farmacéuticos apropiados para mejorar la tolerancia. En un modo de realización, el compuesto farmacéutico es un agente inmunosupresor, un agente antialérgico y/o un agente antiinflamatorio.

Por tanto, es preferente un sensor de analitos en el que la capa protectora comprende adicionalmente al menos un compuesto farmacéutico seleccionado del grupo que consiste en un agente inmunosupresor, un agente antialérgico y un agente antiinflamatorio.

El compuesto farmacéutico se puede seleccionar en particular del grupo que consiste en un glucorticoide, tal como cortisona y/o un derivado de la misma, dexametasona, betametasona, una sal, derivado y/o profármaco de los mismos.

El compuesto farmacéutico puede comprender adicionalmente anhídridos de ácido como agentes de control de la velocidad de la erosión. Esto se describe, por ejemplo, en el documento EP 0 100 424 B1.

La betametasona tiene el nombre IUPAC (8S,9R,10S,11S,13S,14S,16S,17R)-9-fluoro-11,17-dihidroxi-17-(2-hidroxiacetil)-10,13,16-trimetil-6,7,8,11,12,14,15,16-octahidro-ciclopenta[a]fenantren-3-ona (número CAS: 378-44-9). La dexametasona, que tiene el nombre IUPAC (8S,9R,10S,11S,13S,14S,16R,17R)-9-fluoro-11,17-dihidroxi-17-(2-hidroxiacetil)-10,13,16-trimetil-6,7,8,11,12,14,15,16-octahidro-ciclopenta[a]fenantren-3-ona (número CAS: 50-02-2).

En un modo de realización, el derivado de betametasona o dexametasona se selecciona de la lista que consiste en 17-oxo-betametasona, clorhidrato de betametasona, 21-acetato de betametasona, 17-propionato de betametasona, 21-propionato de betametasona, fosfato de betametasona, 17-valerato de betametasona, 21-valerato de betametasona, 17-benzoato de betametasona, 17,21-dipropionato de betametasona, acibutato de betametasona, fosfato sódico de betametasona, propionato butirato de betametasona, tripropionato de betametasona, 3-hidroxidexametasona, 6-hidroxidexametasona, 17-acetato de dexametasona, 17-carboxamida de dexametasona, 17-propionato de dexametasona, 21-valerato de dexametasona, 21-acetato de dexametasona, 21-beta-D-glucósido de dexametasona, 21-linolato de dexametasona, 21-mesilato de dexametasona, 21-O-b-D-galactopiranosa de dexametasona, 21-palmitato de dexametasona, 21-propionato de dexametasona, 21-hidrogenofosfato de sodio de dexametasona, 21-sulfato de dexametasona, 21-tributilacetato de dexametasona, acefurato de dexametasona, ácido 17-carboxílico de dexametasona, beta-D-glucurónido de dexametasona, dipropionato de dexametasona, hemisuccinato de dexametasona, laurato de dexametasona, fosfato de dexametasona, fosfato de sodio de dexametasona, tridecilato de dexametasona, valerato de dexametasona, 21-isonicotinato de dexametasona; en un modo de realización se selecciona de la lista que consiste en 21-acetato de betametasona, 17-propionato de betametasona, 21-propionato de betametasona, 17-valerato de betametasona, 21-valerato de betametasona, propionato butirato de betametasona, tripropionato de betametasona, 17-acetato de dexametasona, 17-carboxamida de dexametasona, 17-propionato de dexametasona, 21-valerato de dexametasona, 21-acetato de dexametasona, 21-linolato de dexametasona, 21-mesilato de dexametasona, 21-palmitato de dexametasona, 21-propionato de dexametasona, 21-tributilacetato de dexametasona, acefurato de dexametasona, dipropionato de dexametasona, laurato de dexametasona, tridecilato de dexametasona, valerato de dexametasona.

El sensor de analitos puede comprender al menos un tercer electrodo. En un modo de realización, el sensor de analitos no comprende al menos un tercer electrodo.

Si al menos un tercer electrodo está comprendido en el sensor de analitos, entonces el al menos un segundo electrodo se selecciona preferentemente del grupo que consiste en un contraelectrodo y un electrodo de referencia. El al menos un tercer electrodo se selecciona también entonces preferentemente del grupo que consiste en un contraelectrodo y un electrodo de referencia. Si el al menos un segundo electrodo es un contraelectrodo, entonces el al menos un tercer electrodo es un electrodo de referencia y viceversa.

En caso de que el sensor de analitos comprenda al menos un tercer electrodo, es preferente que el al menos un segundo electrodo sea un electrodo de referencia y que el tercer electrodo sea un contraelectrodo. En este modo de realización, es preferente además que el primer electrodo y el segundo electrodo, así como el primer material conductor y el segundo material conductor, se sitúen en un primer lado del sustrato mientras que el tercer electrodo se sitúe en un segundo lado del sustrato.

El sensor de analitos puede comprender además al menos una membrana limitante del flujo.

La al menos una membrana limitante del flujo se sitúa al menos específicamente encima del al menos un primer electrodo. Preferentemente, la al menos una membrana limitante del flujo también se sitúa encima de la capa protectora.

El término "membrana limitante del flujo", como se usa en el presente documento, es un término amplio y se le ha de dar su significado normal y habitual para un experto en la técnica y no se ha de limitar a un significado especial o personalizado. El término se puede referir específicamente, sin limitación, a una capa de al menos un material, que proporciona una barrera selectiva. Por tanto, la membrana limitante del flujo en general puede permitir selectivamente el paso de una o más moléculas y/o compuestos, mientras que la membrana limitante del flujo detiene otras moléculas y/o compuestos. Por tanto, la membrana limitante del flujo es permeable al al menos un analito que se va a detectar. Por tanto, como ejemplo, la membrana limitante del flujo puede ser permeable a uno o más de glucosa, lactato, colesterol u otros tipos de analitos. Por lo tanto, la al menos una membrana limitante del flujo puede funcionar como una barrera de difusión que controla la difusión del analito desde el exterior, por ejemplo, el líquido corporal que rodea el sensor de analitos, hacia el primer electrodo, preferentemente hacia el material sensor, es decir, la al menos una enzima que puede estar comprendida en el primer electrodo. Además, la al menos una membrana limitante del flujo puede funcionar como una capa de membrana de biocompatibilidad como se menciona en otra parte del presente documento.

La al menos una membrana limitante del flujo, como ejemplo, puede tener un grosor suficiente para proporcionar estabilidad mecánica. La al menos una membrana limitante del flujo específicamente puede tener un grosor de

1 µm a 150 µm. Para la al menos una membrana limitante del flujo, como se explica en el presente documento, se pueden usar varios materiales, de forma independiente o en combinación. Por tanto, como ejemplo, la membrana limitante del flujo puede comprender específicamente al menos un material polimérico. Los materiales poliméricos adecuados se pueden seleccionar, por ejemplo, del grupo que consiste en un copolímero basado en polivinilpiridina, un poliuretano y un hidrogel. Son en particular adecuados los copolímeros basados en polivinilpiridina.

Los hidrogeles adecuados son, en particular, copolímeros de polietilenglicol (copolímeros de PEG), copolímeros de poli(acetato de vinilo) (copolímeros de PVA), copolímeros de poli(2-alquil-2-oxazolina), copolímeros de poliacrilato y/o metacrilato-acrilato o copolímeros en bloque, en particular copolímeros de poliacrilato y/o metacrilato-acrilato o copolímeros en bloque que comprenden grupos laterales hidrófilos. Por tanto, como ejemplo, se pueden seleccionar hidrogeles adecuados del grupo que consiste en homopolímeros de (hidroxietil)metacrilato (HEMA), copolímeros de HEMA, hidrogeles de silicio y polímeros de HEMA-co-N-vinilpirrolidona, cada uno de los cuales puede comprender grupos laterales seleccionados del grupo que consiste en ácido metacrílico, metacrilato de glicerol, N,N-dimetilacrilamida y fosfarilcolina.

Estos tipos de membranas limitantes del flujo son en general conocidos en la técnica. Como ejemplo, se pueden usar membranas limitantes del flujo como se divulgan en, por ejemplo, los documentos EP2697388 A1, WO 2007/071562 A1 y/o en WO 2005/078424 A1. Específicamente, el material polimérico puede tener un peso molecular promedio en peso (PM) de más de 10.000 kDa. Más específicamente, el material polimérico puede tener un peso molecular promedio en peso (PM) de más de 50.000 kDa, o incluso más de 100.000 kDa. Son en particular adecuados los materiales poliméricos con un peso molecular promedio en peso (PM) de 10.000 a 500.000 kDa. El material polimérico de la membrana limitante del flujo puede ser el mismo que o puede ser diferente del material polimérico del material sensor.

El sensor de analitos puede comprender además al menos una membrana de biocompatibilidad.

La al menos una membrana de biocompatibilidad se sitúa al menos específicamente encima del al menos un primer electrodo. Preferentemente, la al menos una membrana de biocompatibilidad también se sitúa encima de la capa protectora. En particular, la al menos una membrana de biocompatibilidad se sitúa encima de la membrana limitante del flujo que, en un modo de realización de la presente invención, está comprendida en el sensor de analitos. Específicamente, la membrana de biocompatibilidad recubre completamente la al menos una membrana limitante del flujo. El término "recubre completamente", dentro del contexto de la presente invención, significa que, específicamente, la membrana limitante del flujo no está en contacto directo con un líquido corporal si el sensor de analitos está en uso, sino que solo la membrana de biocompatibilidad está en contacto directo con el líquido corporal. Esto significa que al menos la porción insertable del sensor de analitos está preferentemente completamente cubierta por la al menos una membrana de biocompatibilidad.

El término "membrana de biocompatibilidad", también indicada como capa de biocompatibilidad, como se usa en el presente documento, se refiere a una capa, en particular una capa exterior del sensor de analitos o parte del mismo, que consiste en un material biocompatible. Específicamente, la capa de biocompatibilidad tiene un grosor de desde 1 nm a 10 µm, en un modo de realización de desde 3 nm a 6 µm. Más específicamente, la capa de biocompatibilidad recubre el sensor de analitos al menos parcialmente o completamente. Aún más específicamente, la capa de biocompatibilidad puede ser la capa más externa del sensor de analitos. Por tanto, incluso más específicamente, al menos una parte de la capa de biocompatibilidad entra en contacto con un líquido corporal de un sujeto. Por ejemplo, la capa de biocompatibilidad puede no limitar la difusión del analito como se especifica en otra parte del presente documento. Por ejemplo, la capa de biocompatibilidad puede no limitar la difusión de moléculas pequeñas que tienen un peso molecular de memos de 2000 Da, en un modo de realización de menos de 1000 Da. Por ejemplo, la capa de biocompatibilidad puede no comprender una enzima añadida. Por ejemplo, la capa de biocompatibilidad puede no comprender un polipéptido añadido. Como entenderá el experto en la técnica, esto no excluye que las moléculas de enzima o polipéptido difundan hacia la capa de biocompatibilidad desde capas, tejidos o líquidos corporales contiguos.

El término "material biocompatible", como se usa en el presente documento, se refiere a un material adecuado para su uso con tejido vivo o un sistema vivo que no sea o sea en menor medida tóxico, perjudicial o fisiológicamente reactivo y/o que cause en menor medida o no cause rechazo inmunológico. En un modo de realización, el material biocompatible es un material que no induce una respuesta corporal, por ejemplo, un material inerte o un material que comprende compuestos químicos que impiden que se produzcan respuestas corporales en las proximidades de la capa de biocompatibilidad. En otro modo de realización, el material biocompatible es un material que impide que las células se unan a dicha capa de biocompatibilidad. La membrana de biocompatibilidad puede ser o puede comprender al menos un material seleccionado del grupo que consiste en polímeros y copolímeros basados en metacrilato, tales como copolímeros basados en acrilamida-metacrilato, polisacáridos biodegradables tales como ácido hialurónico (HA), agarosa, dextrano y quitosano. Otros materiales biocompatibles se divulgan en el documento WO 2019/166394 A1 e incluyen hidrogeles sintéticos no biodegradables, tales como hidrogeles preparados a partir de la copolimerización de metacrilato de 2-hidroxietilo (HEMA), metacrilato de 2-hidroxipropilo (HPMA), acrilamida (AAm), ácido acrílico (AAc), N-isopropilacrilamida (NIPAm) y monoacrilato de

polietilenglicol (PEG) metoxilo (mPEGMA o PEGMA), con reticulantes, tales como N,N'-metilenbis(acrilamida) (MBA), diacrilato de etilenglicol (EGDA) y diacrilato de PEG (PEGDA), polímeros Pluronic® con estructura de poli(óxido de etileno) (PEO)-poli(óxido de propileno) (PPO)-PEO, reticulación química de poli(alcohol vinílico) (PVA) modificado, poli(4-vinilpiridina), PEG.

Otro objetivo de la presente invención es un procedimiento para producir el

sensor de analitos según la invención, comprendiendo el procedimiento las etapas:

a) proporcionar un sustrato en bruto, comprendiendo el sustrato en bruto al menos un primer material conductor y al menos un segundo material conductor,

b) preparar al menos un primer electrodo en el al menos un primer material conductor,

c) aplicar una capa que comprende plata de manera que recubra parcialmente el al menos un segundo material conductor para obtener al menos un segundo electrodo,

d) aplicar al menos una capa protectora de manera que recubra completamente la capa que comprende plata aplicada en la etapa c),

e) cortar el sustrato en bruto para obtener el sensor de analitos.

Las etapas a) a e) del procedimiento se pueden llevar a cabo en el orden indicado. Sin embargo, también es posible llevar a cabo las etapas en diferentes órdenes. En particular, el orden de las etapas b) y c) puede ser diferente. Son factibles otras etapas del procedimiento. También es posible llevar a cabo al menos una de las etapas a) a e) del procedimiento más de una vez. Por ejemplo, la etapa d) y/o la etapa e) se pueden llevar a cabo más de una vez de modo que se aplique más de una capa de la capa protectora y/o el sustrato en bruto se corte más de una vez.

En la etapa a) del procedimiento para fabricar un sensor de analitos se proporciona un sustrato en bruto.

Dentro del contexto de la presente invención, el término "sustrato en bruto" se puede referir específicamente, sin limitación, a cualquier clase de material o combinación de materiales que sea adecuada para formar una capa portadora para soportar el al menos un primer electrodo y el al menos un segundo electrodo. A partir del sustrato en bruto, se fabrica el sustrato del sensor de analitos según la invención cortando el sustrato en bruto. En particular, el sustrato en bruto puede comprender un material eléctricamente aislante. Para el material eléctricamente aislante son válidos los modos de realización y preferencias descritos anteriormente para el material eléctricamente aislante del sustrato.

Por tanto, en un modo de realización preferente, el sustrato en bruto comprende al menos un material eléctricamente aislante seleccionado del grupo que consiste en una resina epoxídica aislante, un policarbonato, un poliéster, un poli(cloruro de vinilo), un poliuretano, un poliéter, un polietileno, una poliamida, una poliimida, un poliacrilato, un polimetacrilato, un politetrafluoroetileno o un copolímero de los mismos, y alúmina.

Un poliéster adecuado es, por ejemplo, poli(tereftalato de etileno).

Sin embargo, la longitud y la anchura del sustrato en bruto pueden, en general, diferir considerablemente de la longitud y la anchura del sustrato comprendido por el sensor de analitos. La longitud y la anchura del sustrato en bruto, dentro del contexto de la presente invención, se definen con referencia a la anchura y la longitud del sustrato del sensor de analitos. Por tanto, la dirección de la longitud del sustrato en bruto dentro del contexto de la presente invención corresponde a la dirección de la longitud del sustrato del sensor de analitos que se corta a partir del sustrato en bruto. De manera correspondiente, la dirección de la anchura del sustrato en bruto dentro del contexto de la presente invención corresponde a la dirección de la anchura del sustrato del sensor de analitos que se corta a partir del sustrato en bruto.

Preferentemente, el sustrato en bruto puede tener una anchura de 1 cm a 1 km, más preferentemente de 10 cm a 100 m, y una longitud de 1 cm a 10 cm, más preferentemente de 2 cm a 8 cm. En un modo de realización preferente, el sustrato en bruto se puede proporcionar como un rollo, en particular diseñado para usarse en un procedimiento rollo a rollo.

El sustrato en bruto comprende al menos un primer material conductor y al menos un segundo material conductor. Para el al menos un primer material conductor y el al menos un segundo material conductor, se aplican los modos de realización y preferencias como se describen anteriormente para el primer material conductor y el segundo material conductor del sensor de analitos.

Proporcionar el sustrato en bruto en la etapa a) puede comprender las siguientes etapas:

a1) proporcionar un sustrato en bruto,

a2) aplicar al menos un primer material conductor al sustrato en bruto, preferentemente a un primer lado del sustrato en bruto,

a3) aplicar al menos un segundo material conductor al sustrato en bruto, preferentemente a un segundo lado del sustrato en bruto,

a4) obtener el sustrato en bruto que comprende al menos un primer material conductor y al menos un segundo material conductor.

El primer material conductor se puede aplicar al sustrato en bruto en la etapa a2) mediante cualquier procedimiento conocido, por ejemplo por medio de deposición química en fase de vapor (CVD), deposición física en fase de vapor (PVD) o un procedimiento de revestimiento en húmedo. Los procedimientos de revestimiento en húmedo son conocidos como tales. Un procedimiento de revestimiento en húmedo adecuado se selecciona, por ejemplo, del grupo que consiste en revestimiento por centrifugación, revestimiento por pulverización, deposición por cuchilla, impresión, dispensación, revestimiento mediante ranuras, revestimiento por inmersión y serigrafía.

El segundo material conductor se puede aplicar al sustrato en bruto en la etapa a3) mediante cualquier procedimiento conocido, por ejemplo mediante deposición química de vapor (CVD), deposición física de vapor (PVD) o un procedimiento de revestimiento en húmedo. Los procedimientos de revestimiento en húmedo son conocidos como tales. Un procedimiento de revestimiento en húmedo adecuado se selecciona, por ejemplo, del grupo que consiste en revestimiento por centrifugación, revestimiento por pulverización, deposición por cuchilla, impresión, dispensación, revestimiento mediante ranuras, revestimiento por inmersión y serigrafía.

El sustrato en bruto puede comprender un primer lado y un segundo lado. Para el experto en la técnica está claro que el primer lado y el segundo lado son diferentes entre sí.

En un modo de realización, el primer lado y el segundo lado se sitúan en oposición entre sí. Por lo tanto, en un modo de realización, el sustrato en bruto comprende dos lados opuestos, el primer lado y el segundo lado opuesto al primer lado.

El sustrato en bruto puede ser un sustrato plano. Específicamente, el sustrato en bruto puede ser flexible y/o deformable. Por tanto, como ejemplo, el sustrato en bruto puede ser un sustrato en bruto delgado y flexible. Como ejemplo, el sustrato en bruto puede tener un grosor de 50 µm a 1 mm, específicamente un grosor de 80 µm a 500 µm, tal como de 110 µm a 250 µm.

El sustrato en bruto se puede proporcionar mediante cualquier procedimiento conocido por el experto en la técnica. Por ejemplo, el sustrato en bruto se puede proporcionar como un rollo. Esto es en particular ventajoso, ya que el sustrato en bruto se puede usar a continuación en un procedimiento rollo a rollo.

En un modo de realización, el sustrato en bruto se corta en láminas antes de preparar el primer electrodo. Las láminas pueden tener cualquier anchura, tal como, por ejemplo, en el intervalo de 100 mm a 300 mm.

En la etapa b) se prepara al menos un primer electrodo en el al menos un primer material conductor. Para el al menos un primer electrodo se aplican los modos de realización y preferencias descritos anteriormente. Por tanto, el al menos un primer electrodo es preferentemente al menos un electrodo de trabajo.

Preferentemente, la etapa b) comprende las siguientes etapas:

b1) aplicar al menos una capa de un material sensor de manera que recubra parcialmente el al menos un primer material conductor para obtener el al menos un primer electrodo,

b2) opcionalmente aplicar al menos una capa de un polímero de la membrana limitante del flujo de manera que recubra completamente el al menos un primer electrodo.

Por tanto, también es preferente un procedimiento para producir un sensor de analitos en el que la etapa b) comprende las etapas:

b1) aplicar al menos una capa de un material sensor de manera que recubra parcialmente el al menos un primer material conductor para obtener el al menos un primer electrodo,

b2) opcionalmente aplicar al menos una capa de un polímero de la membrana limitante del flujo de manera que recubra completamente el al menos un primer electrodo.

Para el material sensor aplicado en la etapa b1) se aplican los modos de realización y preferencias descritos anteriormente.

El material sensor se puede aplicar mediante cualquier procedimiento conocido sobre el al menos un primer material conductor, por ejemplo mediante un procedimiento de revestimiento en húmedo. Un procedimiento de revestimiento en húmedo adecuado se selecciona, por ejemplo, del grupo que consiste en revestimiento por centrifugación, revestimiento por pulverización, deposición por cuchilla, impresión, dispensación, revestimiento mediante ranuras, revestimiento por inmersión y serigrafía. Después del procedimiento de revestimiento en húmedo, se puede tratar adicionalmente la capa del material sensor. Dichos tratamientos son, por ejemplo, tratamientos de secado, tratamientos de polimerización y/o tratamientos de ablación con láser. Dichos tratamientos son conocidos como tales.

El primer electrodo, en particular el material sensor, se aplica al primer material conductor de modo que recubra parcialmente el primer material conductor; también se puede superponer con el primer material conductor. El material sensor se puede aplicar al primer material conductor en cualquier conformación. Por ejemplo, en la conformación de una o una pluralidad de líneas, uno o una pluralidad de puntos, una o una pluralidad de tiras. También es posible retirar parcialmente el material sensor del al menos un primer material conductor después de su aplicación. Los procedimientos para retirar parcialmente el material sensor del al menos un primer material conductor son conocidos como tales. Por ejemplo, una porción del material sensor se puede irradiar con luz, en particular mediante un láser, eliminando de este modo parcialmente el material sensor. También es posible irradiar una porción del material sensor, reticulando de este modo el material sensor y posteriormente eliminando por lavado la porción no irradiada.

La al menos una capa de un polímero de la membrana limitante del flujo se puede aplicar mediante cualquier procedimiento conocido al al menos un primer electrodo, por ejemplo mediante un procedimiento de revestimiento en húmedo. Un procedimiento de revestimiento en húmedo adecuado se selecciona, por ejemplo, del grupo que consiste en revestimiento por centrifugación, revestimiento por pulverización, deposición por cuchilla, impresión, dispensación, revestimiento mediante ranuras, revestimiento por inmersión y serigrafía. Después del procedimiento de revestimiento en húmedo, se puede tratar adicionalmente la capa del polímero de la membrana limitante del flujo. Dichos tratamientos son, por ejemplo, tratamientos de secado, tratamientos de polimerización y/o tratamientos de ablación con láser. Dichos tratamientos son conocidos como tales.

Si se aplica el al menos un polímero de la membrana limitante del flujo, entonces se aplica típicamente de manera que recubra completamente el al menos un primer electrodo. Esto significa que, típicamente, el primer electrodo no tiene contacto directo con el líquido corporal cuando el sensor de analitos está en uso, sino que el contacto con el líquido corporal se produce únicamente por medio de la membrana limitante del flujo.

En la etapa c) se aplica una capa que comprende plata de manera que recubra parcialmente el al menos un segundo material conductor para obtener al menos un segundo electrodo.

El segundo electrodo obtenido en la etapa c) comprende específicamente todos los componentes que forman parte del al menos un segundo electrodo del sensor de analitos.

Para el al menos un segundo electrodo obtenido en el procedimiento según la invención se aplican las preferencias y modos de realización como se describen anteriormente para el al menos un segundo electrodo del sensor de analitos.

La capa que comprende plata se aplica típicamente en forma de una composición de plata. La composición de plata puede ser cualquier composición conocida por el experto en la técnica. En particular, la composición de plata comprende plata. "Plata", dentro del contexto de la composición de plata de la presente invención, no solo engloba plata elemental sino también compuestos de plata. En particular, la composición de plata comprende Ag/AgCl y un aglutinante polimérico. Para el aglutinante polimérico y para Ag/AgCl son válidas las preferencias y modos de realización descritos anteriormente.

La capa que comprende plata se puede aplicar al segundo material conductor mediante cualquier procedimiento conocido, por ejemplo mediante un procedimiento de revestimiento en húmedo. Un procedimiento de revestimiento en húmedo adecuado se selecciona, por ejemplo, del grupo que consiste en revestimiento por centrifugación, revestimiento por pulverización, deposición por cuchilla, impresión, dispensación, revestimiento mediante ranuras, revestimiento por inmersión y serigrafía. Después del procedimiento de revestimiento en húmedo, se puede tratar adicionalmente la capa que comprende plata. Dichos tratamientos son, por ejemplo, tratamientos de secado, tratamientos de polimerización y/o tratamientos de ablación con láser. Dichos tratamientos son conocidos como tales.

La capa que comprende plata se aplica al segundo material conductor de modo que recubra parcialmente el segundo material conductor; también se puede superponer con el segundo material conductor. La capa que comprende plata se puede aplicar al segundo material conductor en cualquier conformación. Por ejemplo, en la

conformación de una o una pluralidad de líneas, uno o una pluralidad de puntos, una o una pluralidad de tiras y/o en la conformación de una o una pluralidad conformaciones de reloj de arena. También es posible retirar parcialmente la capa que comprende plata del al menos un segundo material conductor después de su aplicación. Los procedimientos para retirar parcialmente la capa que comprende plata del al menos un segundo material conductor son conocidos como tales. Por ejemplo, una porción de la capa que comprende plata se puede irradiar con luz, en particular mediante un láser, eliminando de este modo parcialmente el material sensor. También es posible irradiar una porción de la capa que comprende plata, reticulando de este modo la capa que comprende plata y posteriormente eliminando por lavado la porción no irradiada.

De forma particularmente preferente, en la etapa c) se aplica la capa que comprende plata en forma de múltiples campos sobre el al menos un segundo material conductor. Preferentemente, los múltiples campos están separados entre sí, en los que cada uno de los múltiples campos tiene una anchura y una longitud. Para la anchura y la longitud de los múltiples campos se aplican los modos de realización y preferencias como se describen anteriormente para la anchura y la longitud del al menos un segundo electrodo. Se debe entender que los múltiples campos que tienen una anchura y una longitud también se pueden obtener mediante la retirada parcial de la capa que comprende plata después de su aplicación.

Por tanto, es preferente un procedimiento para fabricar un sensor de analitos en el que, en la etapa c), se aplica la capa que comprende plata en forma de múltiples campos sobre el al menos un segundo material conductor, preferentemente los múltiples campos están separados entre sí, en los que cada uno de los campos múltiples tiene una anchura y una longitud.

El término "separados entre sí", dentro del contexto de la presente invención, significa que los múltiples campos no tienen contacto directo entre sí. Por tanto, preferentemente los múltiples campos no se tocan entre sí. Sin embargo, los múltiples campos pueden estar en contacto, en particular en contacto eléctrico, entre sí, por ejemplo por medio del al menos un segundo material conductor.

En la etapa d) se aplica al menos una capa protectora de manera que recubra completamente la capa que comprende plata aplicada en la etapa c). Para la al menos una capa protectora aplicada en el procedimiento, se aplican los modos de realización y preferencias descritos para la capa protectora del sensor de analitos. Por tanto, la al menos una capa protectora comprende una mezcla de al menos un polímero biodegradable y al menos un polímero hidrófobo no biodegradable.

Típicamente, la al menos una capa protectora no se aplica al al menos un primer electrodo.

La al menos una capa protectora se puede aplicar a la capa que comprende plata mediante cualquier procedimiento conocido, por ejemplo mediante un procedimiento de revestimiento en húmedo. Un procedimiento de revestimiento en húmedo adecuado se selecciona, por ejemplo, del grupo que consiste en revestimiento por centrifugación, revestimiento por pulverización, deposición por cuchilla, impresión, dispensación, revestimiento mediante ranuras, revestimiento por inmersión y serigrafía. Después del procedimiento de revestimiento en húmedo, se puede tratar adicionalmente la capa de la capa protectora. Dichos tratamientos son, por ejemplo, tratamientos de secado, tratamientos de polimerización y/o tratamientos de ablación con láser. Dichos tratamientos son conocidos como tales.

Típicamente, la al menos una capa protectora tiene una longitud y una anchura. En un modo de realización preferente, la longitud de la al menos una capa protectora es mayor que la longitud de los múltiples campos de la capa que comprende plata.

Por tanto, es preferente un procedimiento en el que la al menos una capa protectora tiene una longitud que es mayor que la longitud de cada uno de los múltiples campos de la capa que comprende plata.

La capa protectora se puede aplicar como una línea ancha que tiene una longitud que es mayor que la longitud de cada uno de los múltiples campos de la capa que comprende plata. Sin embargo, también es posible que la capa protectora se aplique en forma de múltiples campos. En este caso, la capa protectora tiene preferentemente una anchura que es mayor que la anchura del al menos un segundo electrodo y una longitud que es mayor que la longitud del al menos un segundo electrodo.

En relación con el procedimiento para producir un sensor de analitos, los términos "anchura" y "longitud" se definen correspondientes al sensor de analitos que se va a fabricar. Por tanto, la longitud se mide en la dirección de la longitud del sensor de analitos que se va a fabricar y la anchura se mide perpendicularmente a la misma.

La etapa d), aplicar la al menos una capa protectora, puede comprender las siguientes etapas:

d1) aplicar un polímero hidrófobo no biodegradable de manera que recubra completamente la capa que comprende plata,

d2) irradiar el polímero hidrófobo no biodegradable aplicado en la etapa d1) con al menos un rayo láser para formar al menos una abertura, de modo que la abertura se diseña para proporcionar acceso al al menos un segundo electrodo para el al menos un analito,

d3) aplicar el polímero biodegradable de manera que rellene las aberturas formadas en la etapa d2).

Por tanto, es preferente un procedimiento para producir un sensor de analitos en el que la etapa d) comprende las etapas:

d1) aplicar un polímero hidrófobo no biodegradable de manera que recubra completamente la capa que comprende plata,

d2) irradiar el polímero hidrófobo no biodegradable aplicado en la etapa d1) con al menos un rayo láser para formar al menos una abertura, de modo que la abertura se diseña para proporcionar acceso al al menos un segundo electrodo para el al menos un analito,

d3) aplicar el polímero biodegradable de manera que rellene las aberturas formadas en la etapa d2).

El polímero hidrófobo no biodegradable se aplica, en particular, en la etapa d1) en forma de una capa. Se puede aplicar a la capa que comprende plata mediante cualquier procedimiento conocido, por ejemplo mediante un procedimiento de revestimiento en húmedo. Un procedimiento de revestimiento en húmedo adecuado se selecciona, por ejemplo, del grupo que consiste en revestimiento por centrifugación, revestimiento por pulverización, deposición por cuchilla, impresión, dispensación, revestimiento mediante ranuras, revestimiento por inmersión y serigrafía. Después del procedimiento de revestimiento en húmedo, se puede tratar adicionalmente la capa del polímero hidrófobo.

Dichos tratamientos son, por ejemplo, tratamientos de secado, tratamientos de polimerización y/o tratamientos de ablación con láser. Dichos tratamientos son conocidos como tales.

En la etapa d2), el polímero hidrófobo no biodegradable, en particular la capa del polímero hidrófobo no biodegradable, se irradia con al menos un rayo láser para formar al menos una abertura, de modo que la abertura se diseña para proporcionar acceso al al menos un segundo electrodo para el al menos un analito. Para la al menos una abertura formada en la etapa d2) se aplican los modos de realización y preferencias descritos anteriormente para la al menos una abertura del sensor de analitos.

El al menos un rayo láser puede irradiar el al menos un polímero hidrófobo continuamente, de modo que la al menos una abertura se pueda formar como una ranura. Sin embargo, también es posible que el al menos un rayo láser irradie el al menos un polímero hidrófobo de manera semicontinua, de modo que se formen, por ejemplo, orificios individuales. En particular, es preferente que, si el al menos un segundo electrodo se aplica en forma de múltiples campos en la etapa c), las aberturas se formen de manera que proporcionen acceso a cada uno de los múltiples campos. Por tanto, la al menos una abertura se forma de manera que se proporciona acceso a cada uno del al menos un segundo electrodo.

En la etapa d3) se aplica el polímero biodegradable de manera que rellene las aberturas formadas en la etapa d2). El polímero biodegradable se aplica en particular en la etapa d3) en forma de una capa, en particular encima de la capa del polímero no biodegradable, rellenando de este modo las aberturas. Se puede aplicar mediante cualquier procedimiento conocido, por ejemplo mediante un procedimiento de revestimiento en húmedo. Un procedimiento de revestimiento en húmedo adecuado se selecciona, por ejemplo, del grupo que consiste en revestimiento por centrifugación, revestimiento por pulverización, deposición por cuchilla, impresión, dispensación, revestimiento mediante ranuras, revestimiento por inmersión y serigrafía. Después del procedimiento de revestimiento en húmedo, se puede tratar adicionalmente la capa del polímero biodegradable. Dichos tratamientos son, por ejemplo, tratamientos de secado, tratamientos de polimerización y/o tratamientos de ablación con láser. Dichos tratamientos son conocidos como tales.

En la etapa e) se corta el sustrato en bruto para obtener el sensor de analitos. El sustrato en bruto se corta preferentemente a lo largo de su longitud de modo que se formen tiras. Estas tiras pueden corresponder al sensor de analitos. Es posible que, antes o después de cortar el sustrato en bruto a lo largo de su longitud, se corte al menos una vez a lo largo de su anchura.

Si el al menos un segundo electrodo se aplica como múltiples campos, entonces el sustrato en bruto se corta preferentemente entre al menos dos de los múltiples campos. Por tanto, es preferente que el segundo electrodo no se corte.

Por tanto, es preferente un procedimiento para producir un sensor de analitos en el que, en la etapa e), el sustrato en bruto se corta entre dos de los múltiples campos de la capa que comprende plata.

El sustrato en bruto se puede cortar mediante cualquier procedimiento conocido por el experto en la técnica. Por ejemplo, se puede cortar mediante procedimientos mecánicos tales como con un cuchillo y/o una sierra. También es posible cortar el sustrato en bruto con un rayo láser. Es preferente dicho modo de realización.

Por tanto, es preferente un procedimiento para producir un sensor de analitos en el que, en la etapa e), el sustrato en bruto se corta usando un rayo láser.

Preferentemente, en la etapa e) no se forman aberturas. Por tanto, preferentemente, el corte del sustrato en bruto no da como resultado aberturas en la capa protectora, en particular no se obtienen aberturas en la región de corte. Sin embargo, es posible que las aberturas se formen en la misma etapa del procedimiento en la que también se realiza el corte del sustrato en bruto. En este caso, preferentemente no se obtienen aberturas en la región de corte.

Se pueden llevar a cabo etapas de procesamiento adicionales. Por ejemplo, en una etapa f) se puede aplicar una membrana limitante del flujo.

Por tanto, en un modo de realización del procedimiento según la invención se lleva a cabo la siguiente etapa f):

f) aplicar una membrana limitante del flujo al sensor de analitos obtenido en la etapa e) para obtener un sensor de analitos recubierto.

Para la membrana limitante del flujo son válidas las preferencias y modos de realización descritos anteriormente. En particular, la membrana limitante del flujo, preferentemente el al menos un material polimérico comprendido en la membrana limitante del flujo, se puede aplicar, por ejemplo, mediante un procedimiento de revestimiento en húmedo. Un procedimiento de revestimiento en húmedo adecuado se selecciona, por ejemplo, del grupo que consiste en revestimiento por centrifugación, revestimiento por pulverización, deposición por cuchilla, impresión, dispensación, revestimiento mediante ranuras, revestimiento por inmersión y serigrafía.

Por ejemplo, en una etapa g) se puede aplicar una membrana de biocompatibilidad.

Por tanto, en un modo de realización del procedimiento según la invención se lleva a cabo la siguiente etapa g):

g) aplicar una membrana de biocompatibilidad al sensor de analitos obtenido en la etapa e).

Si se lleva a cabo la etapa f), entonces la membrana de biocompatibilidad típicamente se aplica al sensor de analitos recubierto obtenido en la etapa f).

Por tanto, en caso de que se lleve a cabo la etapa f), en un modo de realización se lleva a cabo la siguiente etapa g):

g) aplicar una membrana de biocompatibilidad al sensor de analitos recubierto obtenido en la etapa f).

Para la membrana de biocompatibilidad son válidas las preferencias y modos de realización descritos anteriormente. En particular, la membrana de biocompatibilidad normalmente consiste en un material biocompatible. Por tanto, preferentemente, en la etapa g) se aplica un material biocompatible. La membrana de biocompatibilidad, preferentemente el material biocompatible, se puede aplicar mediante cualquier procedimiento conocido, en particular mediante un procedimiento de revestimiento en húmedo. Un procedimiento de revestimiento en húmedo adecuado se selecciona, por ejemplo, del grupo que consiste en revestimiento por centrifugación, revestimiento por pulverización, deposición por cuchilla, impresión, dispensación, revestimiento mediante ranuras, revestimiento por inmersión y serigrafía.

Por lo tanto, otro objetivo de la presente invención es también un sensor de analitos obtenible mediante el procedimiento según la invención para fabricar un sensor de analitos.

En un modo de realización se puede llevar a cabo la siguiente etapa h) adicional:

h) conectar electrónicamente el sensor de analitos con una unidad de electrónica para obtener un sistema de sensor de analitos que comprende el sensor de analitos y la unidad de electrónica.

Otro objetivo de la presente invención es un sistema de sensor de analitos que comprende:

- el sensor de analitos según la invención y
- una unidad de electrónica, estando la unidad de electrónica conectada electrónicamente al sensor de analitos.

Para el sensor de analitos comprendido en el sistema de sensor de analitos son válidos los modos de realización y preferencias descritos anteriormente para el sensor de analitos según la invención.

El término "unidad de electrónica", como se usa en el presente documento, es un término amplio y se le debe dar su significado común y habitual para un experto en la técnica y no se debe limitar a un significado especial o personalizado. El término se puede referir específicamente, sin limitación, a una unidad, tal como una unidad que se puede manipular como una única pieza, que se configura para realizar al menos una función electrónica. Específicamente, la unidad de electrónica puede tener al menos una interfaz para conectarse al sensor de analitos, en la que la unidad de electrónica puede proporcionar al menos una función electrónica que interactúa con el sensor de analitos, tal como al menos una función de medición. La unidad de electrónica se puede configurar específicamente para medir al menos un voltaje y/o para medir al menos una corriente, interactuando de este modo con el sensor de analitos. La unidad de electrónica puede comprender además al menos un circuito integrado, tal como un procesador y/o una batería. El término "procesador", como se usa en general en el presente documento, es un término amplio y se le debe dar su significado común y habitual para un experto en la técnica y no se debe limitar a un significado especial o personalizado. El término se puede referir específicamente, sin limitación, a un circuito lógico arbitrario configurado para realizar operaciones básicas de un ordenador o sistema y/o, en general, a un dispositivo que se configura para realizar cálculos u operaciones lógicas. En particular, el procesador se puede configurar para procesar una señal electrónica, tal como una corriente o un voltaje, específicamente una señal electrónica del sensor de analitos. Específicamente, el procesador puede ser o puede comprender una unidad de microcontrolador (MCU). Adicionalmente o de forma alternativa, el procesador puede ser o puede comprender un microprocesador, por tanto, específicamente los elementos del procesador pueden estar contenidos en un chip de circuito integrado (IC) único. Adicionalmente o de forma alternativa, el procesador puede ser o puede comprender uno o más circuitos integrados específicos de la aplicación (ASIC) y/o una o más matrices de puertas programables en campo (FPGA) o similares. El procesador se puede configurar específicamente, tal como por programación de programa informático, para realizar una o más operaciones de evaluación. Por tanto, el procesador se puede configurar para procesar y/o evaluar la señal electrónica del sensor de analitos y, por ejemplo, emitir una señal que indique la concentración de analito medida por el sensor de analitos. La unidad de electrónica puede comprender además al menos un dispositivo de medición para medir al menos uno de un voltaje y una corriente, tal como un potenciostato. Además, la unidad de electrónica puede comprender un microcontrolador, específicamente configurado para controlar una o más funciones electrónicas de la unidad de electrónica.

La unidad de electrónica puede comprender específicamente al menos un alojamiento de unidad de electrónica, en la que el sensor de analitos, por ejemplo con un extremo proximal y/o un extremo que proporciona contactos eléctricos para entrar en contacto con el sensor de analitos, puede sobresalir dentro del alojamiento de la unidad de electrónica y se puede conectar eléctricamente con al menos un componente electrónico dentro del alojamiento de la unidad de electrónica. Como ejemplo, el extremo proximal y/o al menos una porción de contacto del sensor de analitos pueden sobresalir dentro del alojamiento de la unidad de electrónica y, allí, se pueden conectar eléctricamente a al menos un componente electrónico, tal como a al menos una placa de circuito impreso y/o al menos una porción de contacto de la unidad de electrónica, por ejemplo, por uno o más de una conexión de soldadura, una conexión de unión, un enchufe, una conexión de apriete o similar. La unidad de electrónica se puede usar y/o configurar específicamente como un transmisor para transmitir datos de medición a al menos un dispositivo externo, tal como a al menos un receptor, por ejemplo, de forma inalámbrica.

La unidad de electrónica se conecta electrónicamente al sensor de analitos. Por tanto, existe una conexión eléctrica entre el sensor de analitos y la unidad de electrónica. La unidad de electrónica comprendida en el sistema de sensor de analitos está en contacto con el sensor de analitos. Por ejemplo, el primer material conductor y el segundo material conductor del sensor de analitos pueden formar cada uno una conexión eléctrica con la unidad de electrónica. Típicamente, el sensor de analitos comprende la porción de contacto en un extremo proximal y el primer electrodo y el segundo electrodo en un extremo distal. Por tanto, se puede transmitir una señal eléctrica, tal como una corriente eléctrica y/o un voltaje eléctrico, por medio de la conexión electrónica desde el sensor de analitos hasta la unidad de electrónica. Por medio de la conexión eléctrica, la unidad de electrónica puede interactuar con el sensor de analitos para realizar al menos una medición electroquímica. Específicamente, la conexión eléctrica, como se explica anteriormente, se puede establecer por al menos una porción de conexión del sensor de analitos que sobresale dentro de un alojamiento de la unidad de electrónica.

Breve descripción de las figuras

Se pueden obtener detalles adicionales de la invención a partir de la siguiente divulgación de modos de realización preferentes.

La invención no se restringe a los modos de realización. Los modos de realización se representan esquemáticamente en las figuras. Las figuras no están a escala. Los números de referencia idénticos en las figuras se refieren a elementos idénticos o elementos funcionalmente idénticos o elementos que se corresponden entre sí con respecto a sus funciones.

En las figuras:

Figura 1: ilustra esquemáticamente una vista aérea de un modo de realización de un sensor de analitos

de acuerdo con la presente invención;

Figura 2: ilustra esquemáticamente un procedimiento para producir un sensor de analitos de acuerdo con la presente invención;

Figuras 3a a 3e: ilustran esquemáticamente etapas seleccionados para producir un sensor de analitos de acuerdo con un modo de realización de la presente invención.

Descripción detallada de los modos de realización

En las figuras, números de referencia idénticos representan rasgos característicos idénticos.

La Figura 1 ilustra esquemáticamente una vista aérea de la parte insertable de un sensor de analitos 110 de acuerdo con la presente invención. Por tanto, la figura muestra el extremo distal del sensor de analitos. No se muestra el extremo proximal del sensor de analitos. La figura no muestra las partes del sensor de analitos que permanecen fuera del cuerpo de un usuario. Las líneas onduladas indican dónde se localiza la parte del sensor de analitos que no se muestra. Se destaca en particular que las dimensiones usadas en la figura 1 no están a escala.

El sensor de analitos 110 representado en la figura 1 puede ser, en particular, un sensor plano que puede ser parcialmente implantable para monitorizar continuamente el analito, en particular realizando una medición continua de uno o más analitos en un tejido subcutáneo, preferentemente en un líquido corporal, especialmente en un líquido intersticial o en sangre. Para este propósito, el sensor de analitos 110 se puede configurar para convertir el uno o más analitos en una entidad eléctricamente cargada usando una enzima. Específicamente, el uno o más analitos pueden comprender glucosa que se puede convertir en una entidad eléctricamente cargada usando al menos una enzima seleccionada del grupo que consiste en glucosa oxidasa (GOD) y glucosa deshidrogenasa (GDH). Sin embargo, el sensor de analitos 110 también puede ser aplicable a otros analitos y/o a otros procedimientos para monitorizar un analito.

Como se ilustra en la figura 1, el sensor de analitos 110 comprende un sustrato eléctricamente aislante 112. El sustrato 112 puede ser en particular un sustrato plano alargado 112 que tiene una conformación de tira o barra que puede, preferentemente, ser flexible y/o deformable y/o amoldable, y está diseñado para soportar las capas como se describe a continuación. El uso del sustrato plano 112 puede, en particular, facilitar la provisión de un sensor de analitos plano 110. El sustrato 112 puede comprender al menos un material eléctricamente aislante seleccionado preferentemente del grupo como se indica anteriormente, especialmente para evitar corrientes no deseadas entre elementos eléctricamente conductores transportados por el sustrato 112, en particular para evitar corrientes no deseadas entre el primer material conductor 122 y el segundo material conductor 124.

Como se representa además en la figura 1, el sustrato plano 112 tiene un primer lado 114 y un segundo lado 116, en el que el primer lado 114 y el segundo lado 116 se sitúan en oposición entre sí. En el modo de realización ejemplar del sensor de analitos 110 mostrado en la figura 1, un primer electrodo 118, en particular un electrodo de trabajo, se localiza en el primer material conductor 122 y en el primer lado 114 del sustrato 112. El segundo electrodo 120, que comprende plata, se localiza en el segundo material conductor 124 y en el segundo lado 116 del sustrato 112. El segundo material conductor 124 comprende además una capa de resistencia a la soldadura 132. Además, el primer material conductor 122 puede comprender una capa de resistencia a la soldadura (no mostrada en la figura 1). Esto es en general conocido.

El segundo electrodo 120 puede ser, preferentemente, un contraelectrodo, un electrodo de referencia y/o una combinación contraelectrodo/electrodo de referencia. De forma particularmente preferente, el segundo electrodo 120 puede ser o comprender una única combinación contraelectrodo/electrodo de referencia, de modo que el sensor de analitos 110 podría ser considerablemente pequeño para usarse como sensor implantable 110. Como se muestra en la figura 1, el segundo electrodo tiene conformación rectangular. Sin embargo, son factibles otras conformaciones.

El primer material conductor 122 y el segundo material conductor 124 comprenden preferentemente un material eléctricamente conductor, preferentemente seleccionado de un metal noble, especialmente oro, o, de forma particularmente preferente, de un material de carbono eléctricamente conductor; sin embargo, también pueden ser factibles otros tipos de materiales eléctricamente conductores. Como alternativa, el primer material conductor 122 y/o el segundo material conductor 124 pueden comprender una estructura en capas tal como se describe anteriormente con más detalle.

Como se ilustra adicionalmente en la figura 1, el segundo electrodo 120 comprende plata, en particular una capa que comprende plata 126. Como ya se describió anteriormente, el segundo electrodo 120 puede comprender, preferentemente, Ag/AgCl. La figura 1 representa además que una capa protectora 148 recubre el segundo electrodo 120. La capa protectora 148 comprende una mezcla de un polímero hidrófobo no biodegradable 128 y un polímero biodegradable 130. En el modo de realización representado en la figura 1, el polímero hidrófobo no biodegradable 128 es una capa del polímero hidrófobo no biodegradable 128. Esta capa comprende aberturas

136. Las aberturas 136 tienen conformación de orificios. El polímero biodegradable 130 rellena las aberturas 136. Por tanto, la capa del polímero hidrófobo no biodegradable 128 que comprende aberturas 136 conjuntamente con el polímero biodegradable 130 que rellena las aberturas 136 forman la capa protectora 148.

La capa protectora 148 tiene una anchura 142 que es preferentemente mayor que la anchura 138 del segundo electrodo 120 y la capa protectora 148 tiene una longitud 144 que es preferentemente mayor que la longitud 140 del segundo electrodo 120. La capa protectora 148 tiene preferentemente la misma anchura 142 que la anchura 134 del sustrato 112.

La figura 2 ilustra esquemáticamente un procedimiento para producir un sensor de analitos 110 de acuerdo con la presente invención.

Se proporciona un sustrato en bruto 152 en una etapa de provisión 154 de acuerdo con la etapa a). Como ya se indicó anteriormente, el sustrato en bruto 152 comprende el mismo material aislante y tiene el mismo grosor que el sustrato 112, pero difiere del sustrato en longitud y/o anchura. Los sensores de analitos individuales 110 que comprenden cada uno el sustrato 112 se pueden aislar del sustrato en bruto 152 usando un procedimiento de corte como se describe anteriormente con más detalle. Para facilitar el procesamiento, el sustrato en bruto 152 se puede designar para su uso en un procedimiento rollo a rollo y, en particular, proporcionarse como un rollo. El sustrato en bruto 152 puede comprender en particular el primer material conductor 122 y el segundo material conductor 124.

En la etapa de preparación 156, el primer electrodo 118 se prepara sobre el primer material conductor 122 de acuerdo con la etapa b) del procedimiento según la invención.

La capa que comprende plata 126 se aplica en la etapa de aplicación 158 de acuerdo con la etapa c) de manera que recubra parcialmente el segundo material conductor 124 para obtener el segundo electrodo 120.

En una segunda etapa de aplicación 160 de acuerdo con la etapa d) del procedimiento según la invención, la capa protectora 128 se aplica de manera que recubra completamente la capa que comprende plata 126.

En un modo de realización de la invención, la segunda etapa de aplicación 160 comprende las etapas 159, 161 y 163 como se muestra en la figura 2.

En la etapa de aplicación del polímero hidrófobo 159 de acuerdo con la etapa d1) de un modo de realización del procedimiento según la invención, el polímero hidrófobo no biodegradable 128 se aplica, en particular en forma de una capa, de manera que recubra completamente la capa que comprende plata 126.

En la etapa de irradiación 161 de acuerdo con la etapa d2) de un modo de realización del procedimiento según la invención, el polímero hidrófobo no biodegradable 128, en particular la capa del polímero hidrófobo no biodegradable 128, se irradia con un rayo láser para formar aberturas 136.

En la etapa de aplicación del polímero biodegradable 163 de acuerdo con la etapa d3) de un modo de realización del procedimiento según la invención, el polímero biodegradable 130 se aplica, en particular al polímero hidrófobo no biodegradable 128, de manera que rellene las aberturas formadas en la etapa de irradiación 161 de acuerdo con la etapa d2).

En la etapa de corte 164 de acuerdo con la etapa e, el sustrato en bruto 152 se corta para obtener el sensor de analitos 110.

La figura 2 muestra además la etapa f) 166 opcional en la que se puede aplicar una membrana limitante del flujo y la etapa g) 168 opcional en la que se puede aplicar una membrana de biocompatibilidad para obtener el sensor de analitos 110. En el procedimiento mostrado en la figura 2, las etapas f) 166 y g) 168 se llevan a cabo después de la etapa de corte 164 de acuerdo con la etapa e). También es posible y en un modo de realización incluso preferente que la etapa f) 166 se lleve a cabo después de la etapa b) 156 en el que se prepara el primer electrodo 118. Es además posible que la etapa f) 166 se lleve a cabo después de la etapa b) 156 y después de la etapa e) 164.

Las figuras 3a a 3e ilustran esquemáticamente etapas de procedimiento seleccionados de un modo de realización ejemplar de un procedimiento para producir un sensor de analitos 110 de acuerdo con la presente invención. Las etapas de procedimiento mostradas solo muestran las etapas de fabricación del segundo electrodo 120 y la aplicación de la capa protectora 148. No se muestra la fabricación del primer electrodo 118.

Como se representa en la figura 3a, el sustrato en bruto 152 que comprende un material aislante y que comprende un segundo material conductor 124 se proporciona de acuerdo con la etapa a) 154. Preferentemente, el sustrato en bruto 152 está completamente recubierto por el segundo material conductor 124.

Como se representa en la figura 3b, la capa que comprende plata 126 se aplica al segundo material conductor 124 de modo que recubra parcialmente el segundo material conductor 124 de acuerdo con la etapa c) 158. En el modo

de realización de la figura 3b, la capa que comprende plata 126 se aplica en una conformación rectangular.

Como se representa en la figura 3c, el polímero hidrófobo no biodegradable 128 se aplica de manera que recubra completamente la capa que comprende plata 126 de acuerdo con la etapa d1) 159.

En la etapa d2) 161, el polímero hidrófobo no biodegradable 128 se irradia con un rayo láser para formar aberturas 136. En la etapa d3) 163, el polímero biodegradable 130 se aplica de modo que rellene las aberturas 136, formando de este modo la capa protectora 148 conjuntamente con el polímero hidrófobo no biodegradable 128. Esta situación se muestra en la figura 3d).

La figura 3e representa los sensores de analitos 110 que se obtienen cortando el sustrato en bruto 152 de acuerdo con la etapa e) 164.

Lista de números de referencia

110	sensor de analitos
112	sustrato
114	primer lado
116	segundo lado
118	primer electrodo
120	segundo electrodo
122	primer material conductor
124	segundo material conductor
126	capa que comprende plata
128	polímero hidrófobo no biodegradable
130	polímero biodegradable
132	máscara para soldadura
134	anchura del sustrato
136	abertura
138	anchura del segundo electrodo
140	longitud del segundo electrodo
142	anchura de la capa protectora
144	longitud de la capa protectora
146	anchura del sustrato en bruto
148	capa protectora
152	sustrato en bruto
154	etapa de procedimiento a)
156	etapa de procedimiento b)
158	etapa de procedimiento c)
159	etapa de procedimiento d1)
160	etapa de procedimiento d)

161 etapa de procedimiento d2)

163 etapa de procedimiento d3)

164 etapa de procedimiento e)

166 etapa de procedimiento f)

168 etapa de procedimiento g)

REIVINDICACIONES

1. Un sensor de analitos (110) para determinar al menos un analito, comprendiendo el sensor de analitos:

- un sustrato (112) que comprende al menos un primer material conductor (122) y al menos un segundo material conductor (124),

- al menos un primer electrodo (118) que se localiza en el al menos un primer material conductor,

- al menos un segundo electrodo (120) que se localiza en el al menos un segundo material conductor, comprendiendo el al menos un segundo electrodo plata,

- al menos una capa protectora (148) que recubre completamente el al menos un segundo electrodo, en el que la capa protectora comprende una mezcla de al menos un polímero biodegradable (130) y al menos un polímero hidrófobo no biodegradable (128), **caracterizado porque** el polímero hidrófobo no biodegradable comprendido en la capa protectora forma una capa y dicha capa comprende al menos una abertura (136), en el que el polímero biodegradable comprendido en la capa protectora rellena la abertura.

2. El sensor de analitos de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el sustrato comprende un primer lado y un segundo lado y en el que el al menos un primer material conductor se localiza en el primer lado del sustrato y el al menos un segundo material conductor se localiza en el segundo lado del sustrato.

3. El sensor de analitos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en el que el al menos un primer electrodo es al menos un electrodo de trabajo.

4. El sensor de analitos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el al menos un segundo electrodo es un contraelectrodo, un electrodo de referencia o una combinación contraelectrodo/electrodo de referencia.

5. El sensor de analitos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que el al menos un segundo electrodo comprende Ag elemental, AgCl o Ag/AgCl.

6. El sensor de analitos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que la capa protectora no está en contacto directo con el primer electrodo.

7. El sensor de analitos de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la al menos una abertura tiene un área total de como máximo 0,4 mm^2.

8. El sensor de analitos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que el polímero hidrófobo no biodegradable se selecciona del grupo que consiste en poliuretanos, poliureas, poliolefinas, poli(met)acrilatos, poliésteres, poliéteres, poliamidas, poli(cloruros de vinilo), polímeros de fluorocarbono, polivinilbutiral-co-alcohol vinílico-co-acetato de vinilo y resinas de endurecimiento por UV.

9. El sensor de analitos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que el polímero biodegradable se selecciona del grupo que consiste en polianhídridos biodegradables, poliortoésteres biodegradables, poliacetales biodegradables, poli(éter-ésteres) biodegradables y poliésteres alifáticos biodegradables.

10. El sensor de analitos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que la capa protectora comprende adicionalmente al menos un compuesto farmacéutico seleccionado del grupo que consiste en un agente inmunosupresor, un agente antialérgico y un agente antiinflamatorio.

11. Un procedimiento para producir un sensor de analitos (110) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, comprendiendo el procedimiento las etapas:

a) proporcionar un sustrato en bruto (112), comprendiendo el sustrato en bruto al menos un primer material conductor (122) y al menos un segundo material conductor (124),

b) preparar al menos un primer electrodo (118) en el al menos un primer material conductor,

c) aplicar una capa que comprende plata (126) de manera que recubra parcialmente el al menos un segundo material conductor para obtener al menos un segundo electrodo (120),

d) aplicar la al menos una capa protectora de manera que recubra completamente la capa que comprende plata aplicada en la etapa c),

e) cortar el sustrato en bruto para obtener el sensor de analitos.

12. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 11, en el que la etapa d) comprende las etapas:

d1) aplicar un polímero hidrófobo no biodegradable de manera que recubra completamente la capa que comprende plata,

d2) irradiar el polímero hidrófobo no biodegradable aplicado en la etapa d1) con al menos un rayo láser para formar al menos una abertura, de modo que la abertura se diseña para proporcionar acceso al al menos un segundo electrodo para el al menos un analito,

d3) aplicar el polímero biodegradable de manera que rellene las aberturas formadas en la etapa d2).

13. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 11 o 12, en el que la etapa b) comprende las etapas:

b1) aplicar al menos una capa de un material sensor de manera que recubra parcialmente el al menos un primer material conductor para obtener el al menos un primer electrodo,

b2) opcionalmente aplicar al menos una capa de un polímero de la membrana limitante del flujo de manera que recubra completamente el al menos un primer electrodo.

14. Un sistema de sensor de analitos que comprende

- un sensor de analitos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10,

- una unidad de electrónica, estando configurada la unidad de electrónica para conectarse eléctricamente al sensor de analitos.

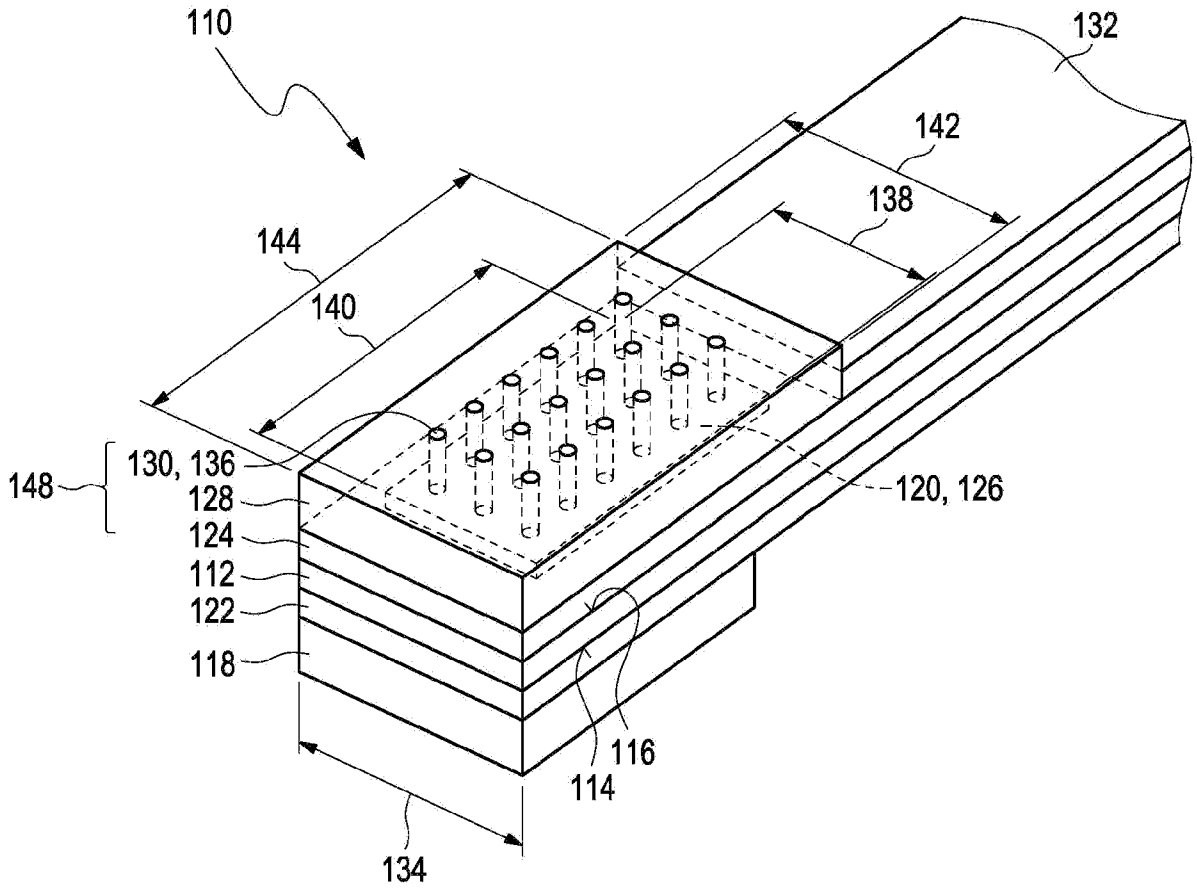

110
132
142
138
144
140
148
130, 136
128
124
112
122
118
120, 126
116
114
134

Fig. 1

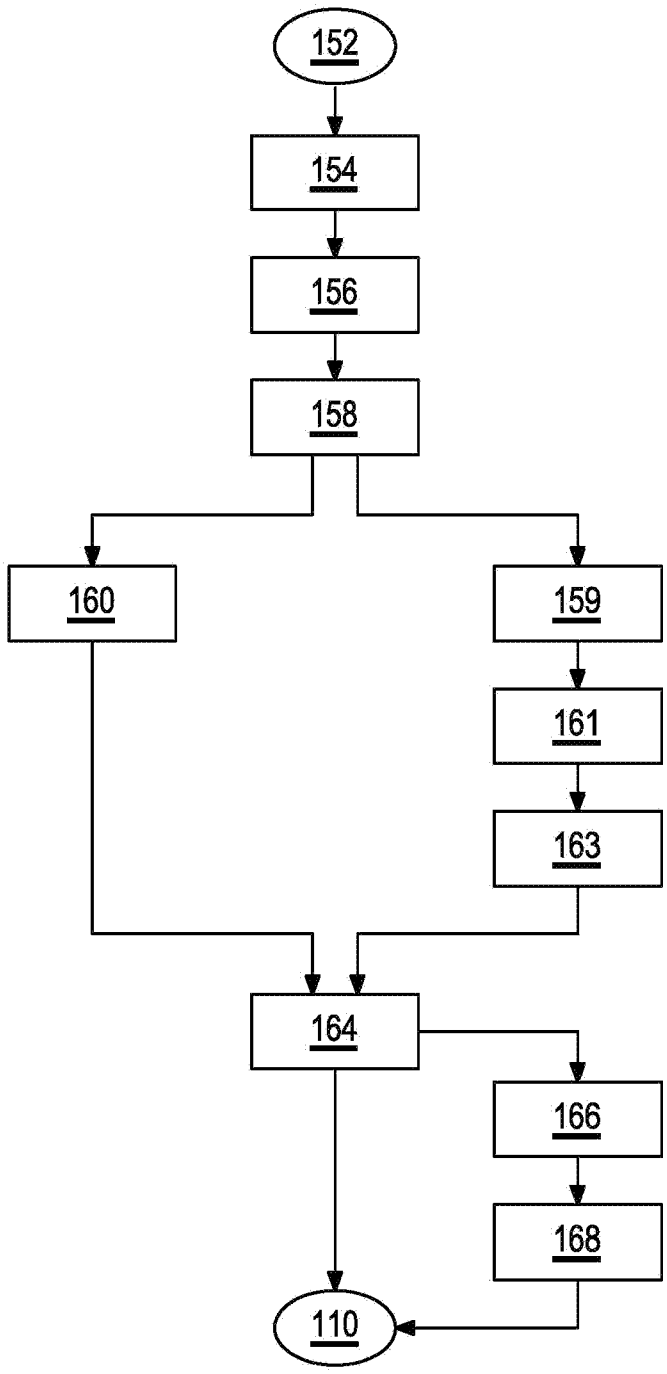


Fig. 2

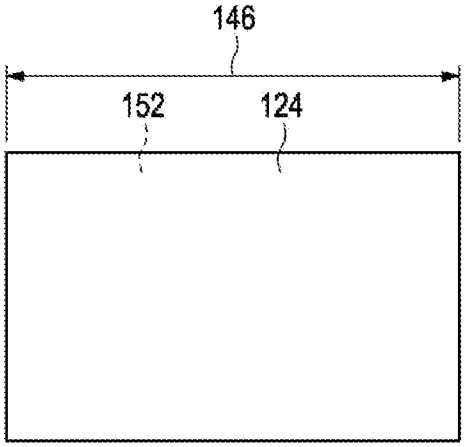


Fig. 3 a

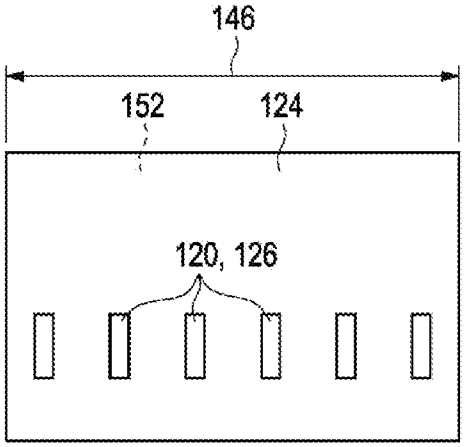


Fig. 3 b

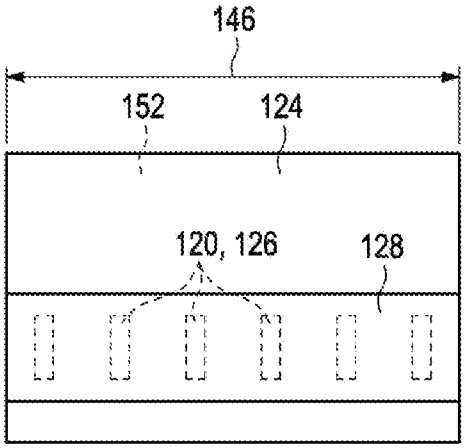


Fig. 3 c

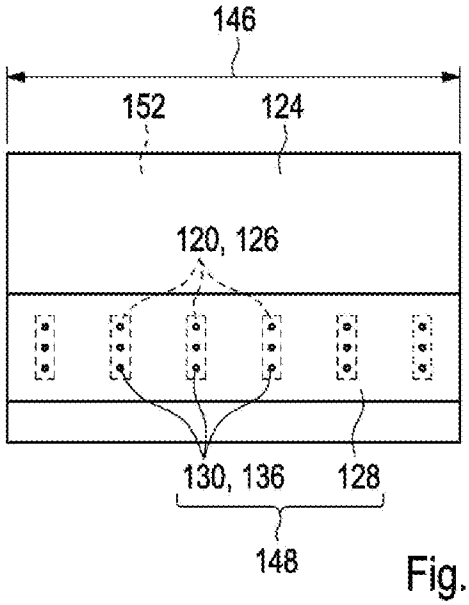


Fig. 3 d

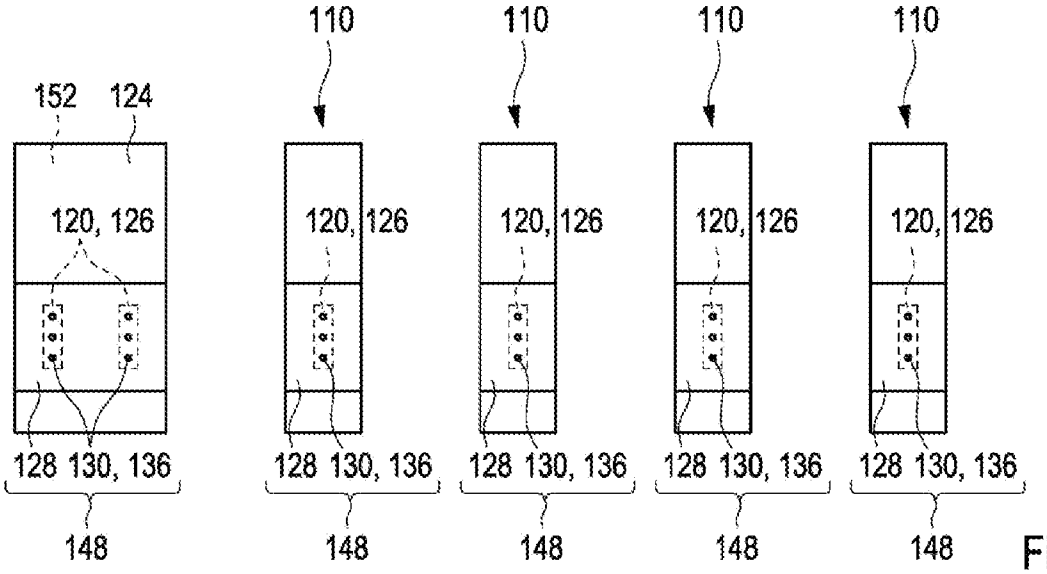


Fig. 3 e