

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **3 010 357**

51 Int. Cl.:

A61B 5/0537 (2011.01)

A61B 5/145 (2006.01)

G01N 27/327 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.08.2021** **E 21191836 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.12.2024** **EP 4137046**

54 Título: **Sensor de analito y procedimiento para su producción**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
02.04.2025

73 Titular/es:
F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (100.00%)
Grenzacher Strasse 124
4070 Basel, CH

72 Inventor/es:
SLIOZBERG, KIRILL

74 Agente/Representante:
LINAGE GONZÁLEZ, Rafael

ES 3 010 357 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Sensor de analito y procedimiento para su producción

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a un sensor de analito para determinar al menos un analito y un procedimiento para producir dicho sensor de analito. El sensor de analito se puede usar principalmente para determinar una concentración de al menos un analito en un líquido corporal, en particular de un nivel de glucemia. Sin embargo, también pueden ser factibles otras aplicaciones.

Técnica relacionada

La determinación de la concentración de uno o más analitos en un líquido corporal, en particular de un nivel de glucemia, desempeña un papel importante en la prevención y tratamiento de diversas enfermedades. Sin restringir otras posibles aplicaciones, la invención se describe a continuación con referencia a la glucosa en un líquido intersticial. Sin embargo, la invención también se puede aplicar a otros tipos de analitos. El seguimiento de glucemia se puede realizar, específicamente, usando sensores de analito electroquímicos además de mediciones ópticas. Los ejemplos de sensores de analito electroquímicos para medir glucosa, específicamente en sangre u otros líquidos corporales, son conocidos a partir de los documentos US 5.413.690 A, US 5.762.770 A, US 5.798.031 A, US 6.129.823 A o US 2005/0013731 A1.

El documento WO 2012/045425 A1 divulga un sensor electroquímico que emplea múltiples áreas de electrodo que se exponen para el contacto con un líquido corporal, por ejemplo, cuando el sensor se inserta subcutáneamente en la piel de un paciente. Las áreas de electrodos expuestas se disponen simétricamente, de modo que se produce una distribución de potencial simétrica cuando se aplica una señal de CA al sensor. En un modo de realización particular, solo se cubre un electrodo de referencia con Ag/AgCl mientras que los otros electrodos de referencia permanecen en blanco.

El documento US 9.936.909 B2 divulga dispositivos para la medición de una concentración de analito, por ejemplo, glucosa en un huésped. En el presente documento, se usa un electrodo de referencia/contraelectrodo combinado formado a partir de plata/cloruro de plata. Además, se usa ablación láser para exponer las superficies electroactivas.

La solicitud de patente internacional PCT/EP2021/055725, presentada el 8 de marzo de 2021, divulga un procedimiento de medición transitorio rápido para determinar propiedades de membrana en un sensor de analito. El procedimiento de medición transitorio rápido como se divulga en la misma se puede usar, en particular, para medir una resistencia en serie equivalente (ESR) del sensor de analito, en el que la ESR medida puede comprender, típicamente, una resistencia de una membrana comprendida por el sensor de analito. En el presente documento, una conductividad iónica de la membrana se puede correlacionar con una permeabilidad de la membrana para un analito que se va a determinar y, en consecuencia, con una sensibilidad del sensor de analito. La ESR medida se puede usar para corregir un cambio de sensibilidad en el sensor de analito, tal como provocado por una temperatura variable, pero también se puede usar para detectar una carga mecánica en un sitio de inserción del sensor en el cuerpo de un usuario, específicamente, dado que la permeabilidad de la membrana puede depender, en particular, de una temperatura, un entorno químico o una carga mecánica de la membrana, pero no de las dimensiones de la membrana.

El documento US 2006/263763 A1 describe una biointerfaz de detección de analito que comprende un electrodo de detección incorporado dentro de una matriz no conductora que comprende una pluralidad de pasos que se extienden a través de la matriz hasta el electrodo de detección. También se describen procedimientos para fabricar una biointerfaz de detección y procedimientos para detectar un analito dentro de tejido de un huésped usando una biointerfaz de detección de analito.

Además de la resistencia de la membrana, la ESR medida puede depender además de una geometría del sensor de analito, especialmente de un tamaño de electrodos o una distancia entre los electrodos, así como de al menos un recubrimiento como se aplica a los electrodos que se puede considerar como una porción fija de la ESR. Restando la porción fija de ESR de la ESR medida se puede obtener una porción variable de ESR que, en su mayoría, se puede asignar a efectos de membrana.

Sin embargo, un sensor de analito que comprende un recubrimiento protector que se aplica para aislar una porción principal de un electrodo para minimizar un área de superficie del electrodo que se expone al líquido corporal que comprende el analito puede dar lugar, típicamente, a un incremento en la ESR medida. En consecuencia, la porción variable de la ESR que se puede asignar a efectos de membrana puede ser, en particular, considerablemente más pequeña en comparación con la porción fija de la ESR. Un intervalo reducido de señal frente a fondo disminuye la resolución eficaz cuando se determinan propiedades de membrana en el sensor de analito a partir de la ESR medida. Como se observa, la ESR medida depende en gran medida del área de superficie del electrodo que se

expone al líquido corporal que comprende el analito, lo que da como resultado valores considerablemente diferentes para el fondo que surgen de no homogeneidades durante la producción del sensor. Como se observa además, la ESR medida no se puede usar además durante un tiempo considerable debido al período de rodaje considerablemente largo de la ESR medida.

5

La solicitud de patente internacional PCT/EP2021/068429, presentada el 5 de julio de 2021, divulga un sensor de analito que comprende un sustrato, al menos un electrodo de trabajo, al menos un segundo electrodo y una membrana, en el que la membrana se localiza en la parte superior del al menos un segundo electrodo.

10

La solicitud de patente europea 20 207 218.7, presentada el 12 de noviembre de 2020, divulga un procedimiento para producir un sensor de analito, un sensor de analito obtenible por este procedimiento y un uso del sensor de analito. El procedimiento comprende las etapas de a) proporcionar un primer sustrato que tiene un primer lado y un segundo lado, en el que el segundo lado tiene una primera capa que comprende un primer material conductor; b) proporcionar un segundo sustrato que tiene un primer lado, en el que el primer lado tiene una segunda capa que comprende un segundo material conductor, y un segundo lado, en el que el segundo lado tiene una tercera capa que comprende un tercer material conductor; c) aplicar una capa de una preparación conductora sobre al menos uno del primer lado del primer sustrato o la tercera capa o una porción de la misma, en el que la preparación conductora comprende una pluralidad de partículas conductoras y al menos un aglutinante polimérico; d) laminar el primer lado del primer sustrato con el segundo lado del segundo sustrato; y e) obtener el sensor de analito.

20

La solicitud de patente europea 21 172 512.2, presentada el 6 de mayo de 2021, divulga un sensor de analito para determinar al menos un analito y un procedimiento para producir un sensor de analito. El sensor de analito comprende: un sustrato; un electrodo de trabajo y una capa conductora localizados en diferentes sitios sobre el sustrato; una capa que comprende plata que cubre parcialmente la capa conductora; y una capa protectora que cubre la capa que comprende plata totalmente aparte de al menos un área accesible a al menos un líquido corporal que comprende al menos un analito, y una porción de la capa conductora.

25

Problema que se va a resolver

30

Por lo tanto, un objetivo de la presente invención es proporcionar un sensor de analito para determinar al menos un analito y un procedimiento para producir un sensor de analito para determinar al menos un analito, que eviten al menos parcialmente las deficiencias de sensores de analito conocidos y procedimientos relacionados y que aborden al menos parcialmente los retos mencionados anteriormente.

35

En particular, se desea proporcionar un sensor de analito que tiene un tamaño total reducido, en el que el sensor de analito tiene un área de superficie disponible limitada de los electrodos, en el que, no obstante, se proporciona espacio suficiente para una capa que comprende plata recubierta por una capa protectora, y en el que, al mismo tiempo, quede otro espacio suficiente que no se cubre ni por la capa que comprende plata ni por la capa protectora.

40

Sumario de la invención

45

Este problema se resuelve por un sensor de analito para determinar al menos un analito y un procedimiento para producir un sensor de analito para determinar al menos un analito que tiene los rasgos característicos de las reivindicaciones independientes. Los modos de realización preferentes de la invención se divulgan en las reivindicaciones dependientes.

En un primer aspecto de la presente invención, se divulga un sensor de analito para determinar al menos un analito, en el que el sensor de analito comprende:

50

- un sustrato;

- un electrodo de trabajo y una capa conductora localizados en diferentes sitios sobre el sustrato;

55

- una capa que comprende plata que cubre parcialmente la capa conductora; y

- una capa protectora, que

- o comprende al menos un material eléctricamente conductor; y

60

- o cubre la capa que comprende plata excepto al menos un orificio que proporciona acceso para al menos un líquido corporal que comprende el al menos un analito a la capa que comprende plata.

Como se usa en general, el término "sensor de analito" se refiere a un dispositivo arbitrario que se configura para realizar una detección de un analito adquiriendo al menos una señal de medición. Como es en particular preferente, el sensor de analito puede ser un sensor de analito parcialmente implantable que, en particular, se puede adaptar para realizar la detección del analito en un líquido corporal de un usuario en un tejido subcutáneo, en particular en

65

un líquido intersticial. Como se usa en el presente documento, el término "sensor de analito parcialmente implantable" se refiere a un sensor de analito designado para introducirse en el tejido corporal de un paciente o usuario de forma que una primera porción del sensor de analito implantable se puede recibir por el tejido corporal mientras que otra porción no se puede recibir por el tejido corporal. Para este propósito, el sensor de analito puede comprender una porción insertable. En el presente documento, el término "porción insertable" en general se refiere a una parte o componente del sensor de analito que se configura para ser insertable en un tejido corporal arbitrario. Otras partes o componentes del sensor de analito, en particular almohadillas de contacto, pueden permanecer fuera del tejido corporal.

Como se usa en general, ambos términos, "usuario" y "paciente", se refieren a un ser humano o un animal, independientemente del hecho de que el ser humano o animal, respectivamente, pueda estar en un estado saludable o pueda padecer una o más enfermedades. Como ejemplo, el usuario o el paciente puede ser un ser humano o un animal que padece diabetes. Sin embargo, adicionalmente o de forma alternativa, la invención se puede aplicar a otros tipos de usuarios, pacientes o enfermedades.

Como se usa además en el presente documento, el término "líquido corporal", en general, se refiere a un fluido, en particular un líquido, que típicamente está presente en un cuerpo o un tejido corporal del usuario o del paciente y/o se puede producir por el cuerpo del usuario o del 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 al menos un analito, el líquido corporal puede estar presente dentro del cuerpo o tejido corporal. Por tanto, el sensor de analito, específicamente, se puede configurar para detectar el al menos un analito dentro del tejido corporal.

Como se usa además en el presente documento, el término "analito" se refiere a un elemento, componente o compuesto arbitrario que está presente en el líquido corporal, en el que la presencia y/o la concentración del analito puede ser de interés para el usuario, el paciente o personal médico, tal como un médico. En particular, el analito puede ser o puede comprender al menos una sustancia química o compuesto químico arbitrario que puede participar en el metabolismo del usuario o del paciente, tal como al menos un metabolito. Como ejemplo, el al menos un analito se puede seleccionar del grupo que consiste en glucosa, colesterol, triglicéridos, lactato. Adicionalmente o de forma alternativa, sin embargo, se pueden usar otros tipos de analito y/o se puede determinar cualquier combinación de analitos. La detección del al menos un analito específicamente puede ser, en particular, una detección específica de analito. Sin restringir otras posibles aplicaciones, la presente invención se describe en el presente documento con referencia particular a un seguimiento de glucosa en un fluido intersticial.

En particular, el sensor de analito puede ser un sensor electroquímico. Como se usa en el presente documento, el término "sensor electroquímico" se refiere a un sensor de analito que se adapta para una detección de una propiedad electroquímicamente detectable del analito, tal como una reacción de detección electroquímica. Por tanto, por ejemplo, la reacción de detección electroquímica se puede detectar aplicando y comparando uno o más potenciales de electrodo. Específicamente, el sensor electroquímico se puede adaptar para generar la al menos una señal de medición que puede indicar, directa o indirectamente, una presencia y/o una extensión 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 cualitativa y/o una cuantitativa. Todavía son factibles otros modos de realización.

El sensor electroquímico como se usa en el presente documento se dispone en forma de una celda electroquímica que emplea al menos un par de electrodos. Como se usa en general, el término "electrodo" se refiere a un elemento que se adapta para entrar en contacto con el líquido corporal, directamente o bien por medio de al menos una capa o membrana semipermeable, en el que cada electrodo se incorpora de forma que se produce una reacción electroquímica en al menos una superficie del electrodo. En particular, los electrodos se pueden incorporar de manera que puedan tener lugar procedimientos oxidativos y/o procedimientos reductores en superficies seleccionadas de los electrodos. En general, el término "procedimiento oxidativo" se refiere a una primera reacción química o bioquímica durante la que se libera un electrón de una primera sustancia, tal como un átomo, un ion o una molécula, que se oxida de este modo. Otra reacción química o bioquímica por la que otra sustancia puede aceptar el electrón liberado se denomina, en general, por el término "procedimiento reductor". Conjuntamente, la primera reacción y la otra reacción también se pueden denominar "reacción redox". Como resultado, se puede generar una corriente eléctrica que se refiere a cargas eléctricas en movimiento. En el presente documento, el curso detallado de la reacción redox se puede ver influenciado por la aplicación de un potencial eléctrico.

Además, cada electrodo comprende un material eléctricamente conductor. Como se usa en general, el término "material eléctricamente conductor" se refiere a una sustancia que se diseña para conducir una corriente eléctrica a través de la sustancia. Para este propósito, es preferente un material altamente conductor que tiene una resistencia eléctrica baja, en particular para evitar una disipación de energía eléctrica transportada por la corriente eléctrica dentro de la sustancia. En general, el material eléctricamente conductor se puede seleccionar de un metal noble, especialmente oro; o de un material de carbono eléctricamente conductor; sin embargo, también pueden ser factibles otros tipos de materiales conductores.

Como se usa además en el presente documento, el término "determinar" se refiere a un procedimiento para generar al menos un resultado representativo, en particular, evaluando la al menos una señal de medición como se adquiere por el sensor de analito. En el presente documento, el término "evaluar" se puede referir a una aplicación de procedimientos para mostrar la al menos una señal de medición y derivar el al menos un resultado representativo de la misma. La al menos una señal de medición, específicamente, puede ser o comprender al menos una señal electrónica, tal como al menos una señal de voltaje y/o al menos una señal de corriente. La al menos una señal puede ser o puede comprender al menos una señal analógica y/o puede ser o puede comprender al menos una señal digital. Especialmente en sistemas eléctricos, se puede requerir aplicar una señal preespecificada a un dispositivo específico para poder registrar la señal de medición deseada. A modo de ejemplo, medir una señal de corriente puede requerir la aplicación de una señal de voltaje al dispositivo, o viceversa.

Como se usa además en el presente documento, el término "seguimiento" se refiere a un procedimiento de adquirir continuamente datos y recibir información deseada a partir de los mismos sin interacción del usuario. Para este propósito, se generan y evalúan una pluralidad de señales de medición, a partir de las que se determina la información deseada. En el presente documento, la pluralidad de señales de medición se puede registrar dentro de intervalos de tiempo fijos o variables o, de forma alternativa o además, en aparición de al menos un acontecimiento preespecificado. En particular, el sensor de analito como se usa en el presente documento se puede configurar, especialmente, para un seguimiento continuo de uno o más analitos, en particular de glucosa, tal como para la gestión, seguimiento y control de un estado de diabetes.

En general, el sensor de analito puede comprender un cuerpo de sensor, en particular, un sustrato. Como se usa en el presente documento, el término "sustrato" se refiere a un elemento arbitrario diseñado para transportar uno o más de otros elementos dispuestos sobre el mismo o en su interior. Específicamente, el sustrato puede ser flexible y/o deformable. En particular, el sustrato puede ser doblable. En particular preferente, el sustrato puede ser un sustrato planar. Como se usa en general, el término "planar" se refiere a un cuerpo que comprende extensiones en dos dimensiones, típicamente indicadas como "superficie" del cuerpo planar, que exceden la extensión en una tercera dimensión, típicamente indicada como "espesor" del cuerpo planar, en 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. Como ejemplo, el sustrato puede tener un espesor de 50 µm a 1 mm, específicamente de 80 µm a 500 µm, tal como de 110 µm a 250 µm. Usar un sustrato planar, en particular, puede facilitar proporcionar un sensor plano. Como se usa en general, el término "sensor plano" se refiere a un tipo particular de sensor de analito que comprende un sustrato planar que proporciona un portador para los otros elementos, preferentemente los electrodos, del sensor de analito que se van a proporcionar, preferentemente, en forma de capas, depositadas directa o indirectamente sobre el sustrato.

El sustrato puede tener, específicamente, una conformación alargada, tal como una conformación de tira o una conformación de barra; sin embargo, también pueden ser factibles otros tipos de conformaciones. Como se usa en general, el término "conformación alargada" indica que cada superficie del cuerpo planar 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.

Específicamente, el sustrato planar puede tener un primer lado y un segundo lado, en el que el primer lado y el segundo lado difieren entre sí. Como se usa en general, el término "lado" se refiere a una superficie del cuerpo de sensor. En el presente documento, los términos "primero" y "segundo" se consideran como descripción sin especificar un orden y sin excluir un modo de realización en el que puedan estar presentes otros elementos de la misma clase. En un modo de realización preferente, el primer lado y el segundo lado se pueden situar de forma opuesta uno con respecto al otro sobre el sustrato.

El sustrato, preferentemente, puede ser o comprender al menos parcialmente, preferentemente completamente, al menos un material eléctricamente aislante, especialmente para evitar corrientes no deseadas entre elementos eléctricamente conductores como como se transporta por el sustrato. En un modo de realización preferente, el al menos un material eléctricamente aislante se puede seleccionar del grupo que consiste en una resina epoxi 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 del mismo, y alúmina; sin embargo, también pueden ser factibles otros tipos de materiales eléctricamente aislantes. En este caso, un poliéster adecuado puede ser poli(tereftalato de etileno) (PET).

De acuerdo con la presente invención, el sensor de analito comprende un electrodo de trabajo y al menos otro electrodo, en el que el electrodo de trabajo y el al menos otro electrodo se localizan en diferentes sitios sobre el sustrato, preferentemente en el primer lado y en el segundo lado del sustrato, en el que el primer lado y el segundo lado se pueden localizar, preferentemente, en lados opuestos del sustrato. En un modo de realización en particular preferente, el electrodo de trabajo y el al menos otro electrodo se pueden localizar en lados opuestos del sustrato de manera que un resalto geométrico del sitio del electrodo de trabajo sobre el lado del sustrato en el que el al menos otro electrodo se puede localizar no da como resultado superposición entre el resalto geométrico del sitio del electrodo de trabajo y el sitio del al menos otro electrodo. Sin embargo, también puede ser factible aplicar el electrodo de trabajo y el al menos otro electrodo en sitios diferentes en el mismo lado del sustrato, tal como tanto en el primer lado como en el segundo lado del sustrato.

El al menos otro electrodo puede ser, preferentemente, un contraelectrodo, un electrodo de referencia y/o un electrodo de referencia/contraelectrodo combinado. Como es en particular preferente, el al menos otro electrodo puede ser o comprender solo un único electrodo de referencia/contraelectrodo combinado, específicamente para proporcionar un sensor de analito que tiene una expansión espacial considerablemente pequeña configurado en particular para usarse como sensor implantable. Si el sensor de analito tiene solo dos electrodos, típicamente comprende un único electrodo de trabajo y un único electrodo de referencia/contraelectrodo combinado. En el presente documento, el electrodo de trabajo puede tener una capa de reactivo que comprende un componente de biorreconocimiento, específicamente una enzima que tiene un cofactor enzimático activo redox adaptado para soportar una oxidación del analito en el líquido corporal. En un modo de realización en particular preferente, cada electrodo puede tener una extensión lateral de 0,2 mm a 10 mm, preferentemente de 0,5 mm a 5 mm, más preferente de 0,7 mm a 2 mm, y un espesor de 1 μ m a 10 μ m, preferentemente de 2 μ m a 5 μ m. Sin embargo, también pueden ser factibles otros modos de realización de los electrodos.

Como se indica anteriormente, el al menos otro electrodo comprende una capa conductora, una capa que comprende plata que cubre parcialmente la capa conductora; y una capa protectora que cubre la capa que comprende plata y una porción de la capa conductora. Otras porciones de un lado particular del sustrato se pueden cubrir, parcial o completamente, por una capa aislante como se describe a continuación con más detalle. Como se usa en el presente documento, el término "capa" se refiere a un volumen que comprende un material que tiene extensiones en dos dimensiones laterales, típicamente indicadas como "extensión lateral" o simplemente "extensión" de la capa, que exceden la extensión en una tercera dimensión, normalmente indicada como "espesor" de la capa, en 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. En el presente documento, la capa se puede transportar por el respectivo sustrato, en particular, para proporcionar estabilidad e integridad a la capa. La capa puede tener, específicamente, una conformación alargada, tal como una conformación de tira o una conformación de barra; sin embargo, también pueden ser factibles otros tipos de conformaciones. Como se describe a continuación con más detalle, cada capa, preferentemente, se puede producir en un procedimiento aditivo aplicando un material deseado al sustrato o a una capa ya depositada; sin embargo, también puede ser factible usar otro procedimiento. Para más detalles, se puede hacer referencia a la descripción del procedimiento a continuación.

La capa conductora es una capa eléctricamente conductora. Como se usa en general, el término "eléctricamente conductor" se refiere a la propiedad de una sustancia de conducir una corriente eléctrica a través de la sustancia. Preferentemente, la capa conductora puede comprender un material eléctricamente conductor. Como ya se define anteriormente, el término "material eléctricamente conductor" se refiere a una sustancia que se diseña para conducir una corriente eléctrica a través de la sustancia. El material eléctricamente conductor, como es en particular preferente, se puede seleccionar de un material de carbono eléctricamente conductor; sin embargo, también puede ser factible otro tipo de material conductor, tal como un metal noble, especialmente oro.

En otro modo de realización, la capa conductora puede ser o comprender una capa estructurada, tal como se divulga en la solicitud de patente europea 20 207 218.7, presentada el 12 de noviembre de 2020. En consecuencia, el material eléctricamente conductor se puede seleccionar 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.

Además, el al menos otro electrodo tiene una capa que comprende plata. Como se usa en el presente documento, el término "capa que comprende plata" se refiere a un tipo particular de capa que comprende una sustancia que comprende plata, seleccionada específicamente de al menos uno de plata elemental (Ag) y un compuesto que comprende plata, en el que el compuesto que comprende plata puede ser, preferentemente, cloruro de plata (AgCl). En un modo de realización preferente, la capa que comprende plata puede comprender solo AgCl en un momento en que se produce el sensor de analito, en el que no se puede añadir Ag elemental en ese momento. Sin embargo, durante el uso del sensor de analito, se puede formar a continuación Ag elemental a partir del AgCl de forma que, durante el uso, el sensor de analito puede comprender, posteriormente, Ag/AgCl. Un sensor de analito que tiene una capa que comprenda plata que comprende Ag/AgCl es, en particular, preferente.

En un modo de realización particular, el Ag/AgCl puede estar comprendido como una pluralidad de partículas conductoras en un aglutinante dentro de la capa que comprende plata. Como se usa en general, el término "aglutinante" se refiere a una sustancia designada para mantener la pluralidad de las partículas conductoras dentro de una preparación al menos parcialmente, preferentemente completamente, juntas. Las partículas conductoras se pueden dispersar, en particular, dentro del al menos un aglutinante. Especialmente, las partículas conductoras se pueden dispersar homogéneamente dentro del al menos un aglutinante. En el presente documento, el al menos un aglutinante se puede seleccionar 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. A modo de ejemplo, la Ag/AgCl dentro de la capa que comprende plata puede comprender de un 50 a un 70 % en peso de Ag, de un 20 a un 40 % en

peso de AgCl y de un 1 a un 20 % en peso de un aglutinante, en el que cada % en peso se basa en una suma del % en peso de Ag, AgCl y el aglutinante. Sin embargo, también puede ser factible otro tipo de preparación de la capa que contiene plata.

Como se indica además anteriormente, la capa que comprende plata cubre parcialmente la capa conductora. Como se usa en el presente documento, el término "parcialmente" se refiere a una sección de una superficie accesible de la capa conductora que se cubre por la capa que comprende plata, en la que una sección restante de la superficie accesible de la capa conductora no se cubre por la capa que comprende plata. Como se usa además en el presente documento, el término "superficie accesible" se refiere a una superficie particular de una capa, tal como la capa que comprende plata o de la capa conductora, que ya no es colindante a otra superficie y, por tanto, está lista para cubrirse por otra capa. En este caso, la sección de la capa conductora que se cubre por la capa que comprende plata puede ser, preferentemente, de un 2 % a un 50 %, más preferente de un 5 % a un 40 %, en particular de un 10 % a un 30 %, de la superficie accesible de la capa conductora.

Además, el electrodo que contiene plata comprende una capa protectora. Como se usa en general, el término "capa protectora" se refiere a un tipo particular de capa que se aplica para controlar el acceso a otra capa que se cubre parcial o totalmente por la capa protectora. Como se usa en el presente documento, el término "totalmente" se refiere a una interrupción completa del acceso a la otra capa, mientras que el término "parcialmente" se refiere a una barrera selectiva que proporciona acceso selectivo a la otra capa.

Como se indica además anteriormente, la capa protectora cubre la capa que comprende plata, preferentemente, proporcionando una cobertura completa. Como se usa en el presente documento, el término "cobertura total" se refiere a cubrir totalmente superficies accesibles de la capa que comprende plata por la capa protectora, en la que solo una sección restante insignificante de las superficies accesibles de la capa que comprende plata puede que no se cubra por la capa protectora. Para el término "superficie accesible" se puede hacer referencia a la definición como se proporciona anteriormente. En particular, la porción de la capa que comprende plata que se puede cubrir por la capa protectora puede ser, preferentemente, de un 90 % a un 100 %, más preferente de un 95 % a un 99,9 %. Además, la capa protectora puede tener un espesor de 1 μm a 100 μm , preferentemente de 2 μm a 50 μm , más preferente de 5 μm a 40 μm .

Como se indica además anteriormente, la capa protectora comprende al menos un orificio, en el que el al menos un orificio se diseña para proporcionar acceso a la capa que comprende plata para el al menos un líquido corporal que comprende el al menos un analito. Como se usa en general, el término "orificio" se refiere a una abertura y/o perforación en la capa protectora, permitiendo de este modo un paso de una o más moléculas y/o compuestos a través del al menos un orificio, con lo que se proporciona el acceso selectivo deseado a la capa que comprende plata para el líquido corporal. En el presente documento, el tamaño total de los orificios no puede sumar más de 0,01 mm^2 , de modo que el al menos un orificio puede presentar un tamaño individual de 0,0005 mm^2 a 0,01 mm^2 , preferentemente de 0,001 mm^2 a 0,005 mm^2 , especialmente cuando se usa ablación láser para generar el al menos un orificio. Como se usa además en el presente documento, el término "tamaño de un orificio" se refiere a un área de superficie de cada orificio como se comprende por la capa protectora. Además, el número de orificios se puede limitar, especialmente, por el procedimiento de fabricación usado para generar los orificios. Específicamente, cuando se usa la ablación láser para este propósito, el número de orificios puede ser de 1 a 10, preferentemente de 2 a 5. Para otros procedimientos de fabricación, la capa protectora puede comprender de 1 a 250 orificios, preferentemente de 1 a 50 orificios, más preferente de 1 a 10 orificios; sin embargo, también puede ser factible un número diferente de orificios. Además, el al menos un orificio puede presentar una conformación arbitraria, en el que la conformación de dos orificios individuales puede ser idéntica o diferir entre sí. En particular, el al menos un orificio puede presentar una conformación de línea de ablación continua a través de la capa que comprende plata; sin embargo, también se pueden concebir otras conformaciones.

En un modo de realización en particular preferente, el al menos un orificio en la capa protectora se puede generar usando un procedimiento ablativo. Como se usa en general, los términos "ablación", "procedimiento de ablación" y "procedimiento ablativo" se refieren a estructurar una capa, tal como generar un orificio a través de la capa, usando un procedimiento que se designa para retirar una porción de la capa, especialmente para lograr el resultado deseado. Con respecto al presente sensor de analito, el al menos un orificio en la capa protectora se puede generar, preferentemente, usando ablación láser. Como se usa en general, el término "ablación láser" se refiere a un procedimiento ablativo en el que se retira una porción de la capa usando al menos un elemento láser.

Como se indica además anteriormente, la capa protectora comprende al menos un material eléctricamente conductor. Como ya se define anteriormente, el término "material eléctricamente conductor" se refiere a una sustancia que se diseña para conducir una corriente eléctrica a través de la sustancia. El material eléctricamente conductor, como es en particular preferente, se puede seleccionar de un material de carbono eléctricamente conductor; sin embargo, también puede ser factible otro tipo de material conductor, tal como un metal noble, especialmente oro.

En un modo de realización particular, la capa protectora puede comprender el mismo material que la capa conductora y, por lo tanto, se puede considerar como otra capa conductora. En un modo de realización en particular

preferente, la capa protectora puede ser o comprender una membrana que comprende una pluralidad de partículas eléctricamente conductoras, en la que la pluralidad de partículas eléctricamente conductoras, especialmente, se puede comprender por estructuras receptoras dentro de la membrana. En el presente documento, las partículas eléctricamente conductoras, preferentemente, se pueden seleccionar de un material de carbono eléctricamente conductor; sin embargo, también puede ser factible otro tipo de material conductor, tal como un metal noble, especialmente oro. Además, las partículas eléctricamente conductoras pueden presentar, preferentemente, un tamaño de 0,5 μm a 20 μm , preferentemente de 1 μm a 10 μm , más preferentemente de 2 μm a 5 μm , sin embargo, menor que el espesor de la capa protectora.

Para más detalles sobre la membrana, específicamente con respecto a sus propiedades y composición, se puede hacer referencia a la solicitud de patente internacional PCT/EP2021/068429, presentada el 5 de julio de 2021, que divulga un sensor de analito que comprende una membrana.

En un modo de realización en particular preferente, la capa protectora puede ser una capa hidrófoba. Como se usa en el presente documento, el término "hidrófobo" se refiere a una propiedad de la capa protectora en la que un material protector como se comprende por la capa protectora puede tener una absorción de agua de un 0 a un 5 % en peso, preferentemente de menos de un 1 % en peso, en base a un peso total del material protector. En el presente documento, el material protector puede comprender, preferentemente, al menos un polímero hidrófobo, preferentemente un polímero hidrófobo termoplástico. Específicamente, el polímero hidrófobo se puede seleccionar del grupo que consiste en poliuretanos termoplásticos (TPU), poliurea termoplástica, polietileno, polipropileno, poliestireno, polímeros de metacrilato de butilo (BUMA), poli(tereftalato de etileno) (PET) y resinas de endurecimiento UV, especialmente siliconas acriladas, uretanos acrilados, poliésteres acrilados y epóxidos acrilados. En particular, el polímero hidrófobo puede ser o comprender un poliuretano termoplástico. Sin embargo, también pueden ser factibles otros tipos de polímeros hidrófobos.

En la disposición particular para el sensor de analito como se divulga en el presente documento, la capa protectora, que, preferentemente, comprende un material de carbono eléctricamente conductor, cubre completamente la capa que comprende plata y, al mismo tiempo, comprende al menos un orificio que permite el transporte de masa durante la reacción electroquímica que se produce en el electrodo que comprende plata. En el presente documento, el área para la reacción electroquímica se define por un área de superficie del al menos un orificio, especialmente provisto en la capa protectora usando un procedimiento ablativo.

Específicamente, esta disposición da como resultado una gran área de carbono eléctricamente conductora, lo que es favorable para aplicar un procedimiento de medición transitorio rápido, tal como se describe en la solicitud de patente internacional PCT/EP2021/055725, presentada el 8 de marzo de 2021, con más detalle. Como se usa en general, el término "procedimiento transitorio rápido" se refiere al menos a una alteración de un voltaje eléctrico entre dos electrodos, en el que la alteración puede presentar flancos de señal transitorios rápidos, en particular dos bordes muy pronunciados. El voltaje eléctrico como se aplica durante el procedimiento de medición transitorio rápido puede comprender una señal seleccionada de al menos una de una forma de onda cuadrada, una forma de onda sinusoidal o una señal no continua, tal como un pulso de voltaje.

En el presente documento, el término "pulso" se refiere a una señal que tiene una alteración transitoria de una amplitud de la señal desde un primer valor de referencia, por medio de un flanco ascendente o un flanco descendente, a un segundo valor, seguido de un retorno, por medio de un flanco descendente o un flanco ascendente, al valor de referencia o al menos aproximadamente al valor de referencia, en el que el segundo valor puede ser mayor o menor que el valor de referencia. La duración de pulso puede ser de $\leq 50 \mu\text{s}$, preferentemente $\leq 20 \mu\text{s}$, más preferente $\leq 10 \mu\text{s}$. En particular, la duración de un solo pulso puede ser suficientemente larga para registrar su propagación y puede ser suficientemente corta para no excitar el sensor de analito de manera electroquímica. Como se usa además en general, el término "transitorio rápido" se refiere al intervalo de tiempo entre el primer y segundo valores del flanco de señal, que puede ser, preferentemente, de 50 ns o inferior, más preferentemente de 20 ns o inferior, y se puede limitar solo por la electrónica tal como por un convertidor analógico a digital. Un flanco más rápido y una transición más nítida hacia una meseta como se constituye por el valor de referencia o por el segundo valor pueden incrementar la resolución entre una parte óhmica de la resistencia y una parte capacitiva de la capacitancia del sensor de analito.

Como se indica anteriormente, el procedimiento de medición transitorio rápido se puede usar, en particular, para medir una resistencia en serie equivalente (ESR) del sensor de analito, en el que la ESR medida puede comprender, típicamente, una resistencia de una membrana comprendida por el sensor de analito. En el presente documento, una conductividad iónica de la membrana se puede correlacionar con una permeabilidad de la membrana para un analito que se va a determinar y, en consecuencia, con una sensibilidad del sensor de analito. La ESR medida se puede usar para corregir un cambio de sensibilidad en el sensor de analito, tal como provocado por una temperatura variable, pero también se puede usar para detectar una carga mecánica en un sitio de inserción del sensor en el cuerpo de un usuario, específicamente, dado que la permeabilidad de la membrana puede depender, en particular, de una temperatura, un entorno químico o una carga mecánica de la membrana, pero no de las dimensiones de la membrana. Como resultado, se puede incrementar considerablemente una resolución eficaz de las mediciones transitorias rápidas cuando se determinan propiedades de membrana en el

sensor de analito de acuerdo con la presente invención a partir de la ESR medida.

En otro modo de realización, el sensor de analito puede comprender, adicionalmente, una capa eléctricamente aislante, que puede cubrir superficies restantes del sensor de analito, específicamente una porción de la capa conductora que no se cubre por la capa que comprende plata. Específicamente, la capa eléctricamente aislante, preferentemente, se puede colocar conjuntamente con la capa que comprende plata sobre la capa conductora de manera que ambas capas pueden cubrir, de forma preferentemente total, el mismo lado, específicamente el segundo lado, del sustrato, especialmente de forma que la capa eléctricamente aislante puede colindar con la capa que comprende plata. En particular, la capa eléctricamente aislante puede ser o comprender un barniz eléctricamente aislante, preferentemente una fotorresistencia y/o una resistencia de soldadura; sin embargo, también puede ser factible otro tipo de capa eléctricamente aislante. Este modo de realización puede ayudar además a proteger el sensor de analito.

En otro aspecto de la presente invención, se divulga un procedimiento para producir un sensor de analito para determinar al menos un analito, en particular para producir el sensor de analito para determinar al menos un analito como se describe en el presente documento. El procedimiento comprende las siguientes etapas de:

- a) proporcionar un sustrato;
- b) aplicar una capa conductora sobre el sustrato;
- c) aplicar una capa que comprende plata de manera que cubre parcialmente la capa conductora;
- d) aplicar una capa protectora, que comprende al menos un material eléctricamente conductor, de manera que cubre la capa que comprende plata;
- e) generar al menos un orificio en la capa protectora de manera que proporciona acceso para al menos un líquido corporal que comprende el al menos un analito a la capa que comprende plata; y
- f) preparar un electrodo de trabajo sobre el sustrato.

En el presente documento, las etapas indicadas se pueden realizar, preferentemente, en el orden dado, comenzando de este modo con la etapa a), continuando con las etapas b), c), d) y e), y finalizando con la etapa f). Sin embargo, como se describe a continuación con más detalle, la etapa f) también se puede realizar en cualquier momento después de la etapa a), tal como directamente después de la etapa a) o después de la etapa b). Además, también se pueden realizar etapas adicionales, ya sea descritas en el presente documento o no.

De acuerdo con la etapa a), se proporciona un sustrato. En el presente documento, el sustrato puede ser un sustrato individual que ya presenta los tamaños finales del sensor de analito como se indica anteriormente o, preferentemente, un sustrato bruto. Como se usa en el presente documento, el término "sustrato bruto" se refiere a al menos a un material designado para formar una capa portadora para soportar el electrodo de trabajo y el electrodo que comprende plata como se define anteriormente. A partir del sustrato bruto, se puede producir el sustrato del sensor de analito como se describe en otra parte en el presente documento, específicamente cortando el sustrato bruto en piezas apropiadas. En particular, el sustrato bruto puede comprender un material eléctricamente aislante. Para el material eléctricamente aislante así como para otras propiedades del sustrato bruto, se puede hacer referencia a la descripción del sustrato anterior. Sin embargo, una longitud y una anchura del sustrato bruto, en general, pueden diferir considerablemente de la longitud y la anchura del sustrato como se comprende por el sensor de analito completado. Preferentemente, el sustrato bruto puede tener una longitud de 1 cm a 1 km, más preferente de 10 cm a 100 m, y una anchura de 1 cm a 10 cm, más preferente de 2 cm a 8 cm. En un modo de realización preferente, el sustrato bruto se puede proporcionar como un rollo, en particular designado para usarse en un procedimiento rollo a rollo.

De acuerdo con la etapa b), una capa conductora, en particular la capa conductora como se describe en otro lugar en el presente documento, se aplica sobre el sustrato. Como se usa en general, el término "aplicar" se refiere a un procedimiento aditivo por el que un material deseado se deposita sobre el sustrato o en una capa ya depositada; sin embargo, también puede ser factible usar otro procedimiento para producir la capa deseada. En particular, el procedimiento aditivo se puede seleccionar de un procedimiento de depósito conocido, incluyendo, pero sin limitarse a, serigrafía, recubrimiento con matriz de ranura, pulverización catódica, evaporación a vacío, depósito de capa atómica, depósito químico en fase de vapor, pirólisis por pulverización, electrodeposición, anodización, electroconversión, crecimiento por inmersión sin electricidad, adsorción y reacción iónica sucesivas, depósito en baño químico y una técnica de interfaz solución-gas, en el que serigrafía o recubrimiento con matriz de ranura, en particular, pueden ser preferentes.

De acuerdo con la etapa c), se aplica una capa que comprende plata de manera que cubre parcialmente la capa conductora. Para más detalles sobre la capa que comprende plata y el procedimiento de aplicación, se puede hacer referencia a la descripción anterior.

De acuerdo con la etapa d), se aplica una capa protectora, que comprende al menos un material eléctricamente conductor, de manera que cubre la capa que comprende plata. Para más detalles sobre la capa protectora, el material eléctricamente conductor y el procedimiento de aplicación, se puede hacer referencia a la descripción anterior.

De acuerdo con la etapa e), se genera al menos un orificio en la capa protectora de manera que proporciona acceso para al menos un líquido corporal que comprende el al menos un analito a la capa que comprende plata. En un modo de realización en particular preferente, el al menos un orificio se genera en la capa protectora usando un procedimiento ablativo, específicamente usando ablación láser. Para más detalles sobre el al menos un orificio y un procedimiento para generar el al menos un orificio, se puede hacer referencia a la descripción en otra parte en el presente documento.

De acuerdo con la etapa f), se prepara un electrodo de trabajo. Para más detalles sobre el electrodo de trabajo y el procedimiento de aplicación, se puede hacer referencia a la descripción en otra parte en el presente documento.

De acuerdo con otra etapa opcional, el sustrato bruto se puede cortar para obtener el sensor de analito. Para este propósito, el sustrato bruto se puede cortar en láminas, preferentemente a lo largo de su anchura, con lo que se pueden formar tiras de sensor. En el presente documento, cada tira de sensor puede corresponder, preferentemente, a un único sensor de analito. Además, el sustrato bruto se puede cortar al menos una vez a lo largo de su longitud, específicamente antes o después de que el sustrato bruto se pueda cortar a lo largo de su anchura. Preferentemente, el sustrato bruto se puede cortar usando al menos un láser, específicamente un procedimiento de corte por láser.

En un modo de realización preferente, el electrodo de trabajo se puede preparar, preferentemente, antes de cortar el sustrato bruto en láminas, específicamente aplicando un recubrimiento apropiado en un lado del sustrato bruto. De forma alternativa o además, el electrodo de trabajo se puede preparar después de cortar el sustrato bruto en láminas, específicamente generando cada sensor de analito individualizado aplicando un recubrimiento apropiado.

También se puede realizar al menos otra etapa de procedimiento, ya se divulgue en el presente documento o no. En particular, una capa eléctricamente aislante, de acuerdo con otra etapa g), se puede aplicar en el mismo lado del sustrato que la capa que comprende plata, específicamente en el segundo lado del sustrato, especialmente de manera contigua con respecto a la capa que comprende plata, en particular para cubrir superficies restantes del sensor de analito, específicamente una porción de la capa conductora que no se cubre por la capa que comprende plata, como se describe anteriormente con más detalle.

Para más detalles con respecto al procedimiento, se puede hacer referencia a la descripción del sensor de analito como se proporciona en otra parte en el presente documento.

El sensor de analito para determinar al menos un analito y el procedimiento para producir dicho sensor de analito de acuerdo con la presente invención presentan ventajas particulares con respecto a la técnica anterior. Como se describe anteriormente, la capa protectora, que, preferentemente, comprende un material de carbono eléctricamente conductor, cubre completamente la capa que comprende plata y, al mismo tiempo, comprende al menos un orificio que permite el transporte de masa durante la reacción electroquímica que se produce en el electrodo que comprende plata. En el presente documento, el área para la reacción electroquímica se define por un área de superficie del al menos un orificio, especialmente provisto en la capa protectora usando un procedimiento ablativo. De esta forma, el sensor de analito como se divulga en el presente documento puede tener un tamaño total reducido, en el que el sensor de analito puede tener un área de superficie disponible limitada de los electrodos, en el que, no obstante, se puede proporcionar espacio suficiente para la capa que comprende plata recubierta por la capa protectora, y en el que, al mismo tiempo, quede otro espacio suficiente que no se cubre ni por la capa que comprende plata ni por la capa protectora. Como resultado, el sensor de analito como se divulga en el presente documento se puede producir de manera más fácil en comparación con sensores de analito de la técnica anterior. Además, se pueden concebir otras ventajas.

Como se usa en el presente documento, los términos "tener", "comprender" o "incluir" o cualquier variación gramatical arbitraria de los mismos se usan de forma no exclusiva. 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 de otros rasgos característicos. 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, no está presente ningún otro elemento 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 de otros elementos están presentes en la entidad A, tales como elemento C, elementos C y D o incluso otros elementos.

Además, se debe 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 respectivo rasgo característico o elemento. En el presente documento, 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 el presente documento, los términos "preferentemente", "más preferentemente", "en particular", "más en particular", "específicamente", "más específicamente" o términos similares se usan conjuntamente con rasgos característicos opcionales, sin restringir posibilidades alternativas.

Breve descripción de las figuras

Otros detalles de la invención se pueden derivar de la siguiente divulgación de modos de realización preferentes. Los rasgos característicos de los modos de realización se pueden implementar de forma aislada o en cualquier combinación. La invención no se restringe a los modos de realización. Los modos de realización se representan esquemáticamente en las figuras. Las figuras no son 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:

La figura 1 ilustra esquemáticamente una vista aérea de un modo de realización ejemplar preferente de un sensor de analito de acuerdo con la presente invención;

la figura 2 ilustra esquemáticamente un modo de realización ejemplar preferente de un procedimiento para producir un sensor de analito de acuerdo con la presente invención; y

la figura 3 ilustra esquemáticamente un dibujo en despiece de una porción de otro modo de realización ejemplar preferente de un sensor de analito.

Descripción detallada de los modos de realización

La figura 1 ilustra esquemáticamente una vista aérea de un modo de realización ejemplar preferente del sensor de analito 110 de acuerdo con la presente invención. Se destaca especialmente aquí que las dimensiones como se usan en la figura 1 no son a escala. El sensor de analito 110 puede ser, como se representa allí, un sensor plano que puede ser parcialmente implantable para realizar el seguimiento continuamente de un 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 analito 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 de glucosa oxidasa (GOD) o glucosa deshidrogenasa (GHD) como la enzima. Sin embargo, el sensor de analito 110 también puede ser aplicable a otros analitos y/o a otros procedimientos para realizar el seguimiento de un analito.

Como se ilustra en la figura 1, el sensor de analito 110 comprende un sustrato eléctricamente aislante 112. Como se describe anteriormente con más detalle, el sustrato 112 puede ser, en particular, un sustrato planar alargado 112, que tiene específicamente una conformación de tira o una conformación de barra, que, preferentemente, puede ser flexible y/o deformable y/o doblable, y se designa para soportar las otras capas como se describe a continuación. Usar el sustrato planar 112, en particular, puede facilitar proporcionar el sensor plano. El sustrato 112 puede comprender al menos un material eléctricamente aislante, seleccionado preferentemente del grupo como se indica anteriormente, específicamente poli(tereftalato de etileno) (PET), especialmente para evitar corrientes no deseadas entre elementos eléctricamente conductores transportados por el sustrato 112.

Como se representa además en la figura 1, el sustrato planar 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 de forma opuesta uno con respecto al otro. En el modo de realización ejemplar del sensor de analito 110 como se muestra en la figura 1, un electrodo de trabajo 118 se localiza en el primer lado 114 del sustrato planar 112 mientras que un electrodo que comprende plata 120 se localiza en el segundo lado 116 del sustrato planar 112. Como se ilustra además ahí, el electrodo de trabajo 118 y el electrodo que comprende plata 120 se localizan sobre el sustrato 112 de manera que un resalto geométrico del sitio del electrodo de trabajo 118 sobre el segundo lado 116 del sustrato 112 sobre el que el electrodo que comprende plata 120 se localiza no da como resultado superposición entre el resalto geométrico del sitio del electrodo de trabajo 118 y el sitio del electrodo que comprende plata 120. Como alternativa, también puede ser factible aplicar tanto el electrodo de trabajo 118 como el electrodo que comprende plata 120 en diferentes sitios del mismo lado del sustrato 112.

El electrodo que comprende plata 120 puede ser, preferentemente, un contraelectrodo, un electrodo de referencia y/o un electrodo de referencia/contraelectrodo combinado. Como es en particular preferente, el electrodo que

comprende plata puede ser o comprender un único electrodo de referencia/contraelectrodo combinado, de modo que el sensor de analito 110 podría ser considerablemente pequeño para usarse como sensor implantable.

Como se representa además en la figura 1, el electrodo que comprende plata 120 comprende una capa conductora 122, 124 que cubre directamente, de forma preferentemente total, tanto el primer lado 114 como el segundo lado 116 del sustrato 114. Preferentemente, las capas conductoras 122, 124 pueden comprender un material eléctricamente conductor, específicamente seleccionado de un metal noble, especialmente oro; o, como es en particular preferente, de un material de carbono eléctricamente conductor; sin embargo, también pueden ser factibles otros tipos de materiales conductores. Como alternativa, las capas conductoras 122, 124 pueden comprender una estructura en capas, tal como se describe anteriormente con más detalle.

Como se ilustra además en la figura 1, una capa que comprende plata 126 cubre parcialmente la capa conductora 124 en el segundo lado 116 del sustrato 114. Como ya se indica anteriormente, la capa que comprende plata 126 puede comprender, preferentemente, Ag/AgCl, que se puede generar, en particular, a partir de una capa de AgCl original durante el uso del sensor de analito 110, en el que Ag elemental se puede formar a partir de AgCl durante el uso del sensor de analito 110. Como ya se indica además anteriormente, la porción de la capa conductora 124 que se puede cubrir por la capa que comprende plata 124 puede ser, preferentemente, de un 5 % a un 30 %, más preferente de un 10 % a un 25 %, en particular de un 15 % a un 20 %, de la superficie de la capa conductora 124 en el segundo lado 116 del sustrato 114 que se localiza de forma opuesta con respecto al segundo lado 116 del sustrato al que se aplica la capa conductora 124.

Como se representa además en la figura 1, una capa protectora 128 cubre la capa que comprende plata 126 en el segundo lado 116 del sustrato 114. Como ya se indica además anteriormente, la capa que comprende plata 126 se cubre totalmente por la capa protectora 128, preferentemente de un 99 % a un 100 %, más preferente de un 99,9 % a un 100 %, específicamente de un 99,99 % a un 100 %, en particular de un 100 %.

Como se ilustra además en la figura 1, la capa que comprende plata 126 se puede cubrir totalmente, preferentemente, por la capa protectora 128, sin embargo, aparte de uno o más orificios 130 que proporcionan acceso a la capa que comprende plata 126 para el líquido corporal que comprende el uno o más analitos. En general, la capa protectora 128 puede comprender más o menos orificios 130, en particular menos orificios 130, que los representados en la figura 1. En el presente documento, los orificios 130 pueden presentar una conformación cilíndrica como se ilustra en la figura 1 o no, tal como una o más líneas simples a través de la capa protectora 128.

Como se representa esquemáticamente además aquí, la capa protectora 128 puede ser, preferentemente, una membrana 132 que comprende el uno o más orificios 130 designados para proporcionar acceso a la capa que comprende plata 126 para el líquido corporal que comprende el uno o más analitos. Como se describe anteriormente con más detalle, la capa protectora 128 comprende un material eléctricamente conductor. En el modo de realización ejemplar como se muestra en la figura 1, la membrana 132, para este propósito, puede comprender preferentemente una pluralidad de partículas eléctricamente conductoras, especialmente seleccionadas de un material de carbono eléctricamente conductor; sin embargo, también puede ser factible otro tipo de material conductor, tal como un metal noble, especialmente oro.

En un modo de realización en particular preferente, el uno o más orificios 130 se pueden generar usando un procedimiento ablativo, específicamente ablación láser. Como resultado, el acceso selectivo deseado a la capa que comprende plata 126 para el líquido corporal que comprende el uno o más analitos permite determinar el uno o más analitos a partir de una interacción del líquido corporal con la capa que comprende plata 126.

En el modo de realización ejemplar como se ilustra en la figura 1, el sensor de analito 110 comprende, además, una capa eléctricamente aislante 134 que, adicionalmente, cubre otra porción 136 de la capa conductora 124. Como se representa ahí, la capa eléctricamente aislante 134 cubre la porción 136 de la capa conductora 124 que ya no se cubre por o se asigna a la capa que comprende plata 126 pero colinda con la capa que comprende plata 126.

En el presente documento, la capa eléctricamente aislante 134 puede ser o comprender un barniz eléctricamente aislante, preferentemente una fotorresistencia y/o una resistencia de soldadura; sin embargo, también pueden ser factibles otros materiales eléctricamente aislantes.

En un ejemplo particular, la capa protectora 128 puede comprender una lámina de laca que tiene un espesor de 5 μm a 40 μm . Al irradiar la lámina de laca con un haz de láser se puede ablacionar una primera porción, generando de este modo un patrón de ablación en la capa que comprende plata 126. El material de la capa protectora 128 se puede destruir al menos parcialmente, por ejemplo por sublimación debido a una transferencia de energía. La transferencia de energía, tal como calor, se puede limitar localmente.

Para un propósito de ablación láser, se puede usar, preferentemente, un láser pulsado. La energía de un pulso puede ser menor de 40 μJ . Específicamente, el láser se puede configurar para irradiar la capa de material de

detección usando pulsos láser ultracortos de forma que la primera porción se puede retirar dentro de un período de tiempo muy corto de modo que se pueda minimizar la difusión de calor en una segunda porción preservada. La longitud de pulso se puede limitar a menos de 12,5 ps. Por ejemplo, el láser se puede configurar para generar un haz de láser en el intervalo espectral UV. Específicamente, se puede usar, preferentemente, un láser que tiene una longitud de onda de 355 nm. Para el propósito de la ablación láser, se puede usar preferentemente un láser de estado sólido de frecuencia triplicada que emite a una longitud de onda de 355 nm que tiene una duración de pulso de menos de 12,5 ps y una tasa de repetición de pulso de 400 kHz. Sin embargo, también pueden ser factibles otros tipos de láseres.

El patrón de ablación, de forma alternativa, se puede dibujarse barriendo el haz de láser a través de la capa protectora 128. Por ejemplo, la capa protectora 128 se puede irradiar usando al menos un procedimiento de barrido. La tasa de ablación puede depender de la energía de pulso, longitud de onda de láser, longitud de pulso, tasa de repetición de pulso, diámetro de haz en la superficie irradiada, velocidad de barrido, superposición de pulsos, superposición de líneas de barrido contiguas, coeficiente de absorción espectral del material irradiado y umbral de ablación del material irradiado como se comprende por la capa protectora 128. Durante o después del procedimiento de ablación, el material ablacionado se puede retirar por cualquier procedimiento conocido en la técnica, tal como por ejemplo usando al menos un extractor de polvo o similar; sin embargo, también se pueden concebir otros tipos de retirada de material ablacionado.

Se usaron condiciones ejemplares como se muestra en la tabla 1 para un sistema láser 3D Micromac microCut TMS; UKP-Laser Hyper Rapid 50-SW 355:

procedimiento	química de laca con ablación láser	corte
potencia (recuentos)	550; aprox. 1 W	800
tasa de pulso/kHz	400	400
número de repeticiones	3	20

Sin embargo, también puede ser factible usar condiciones diferentes para este propósito.

La figura 2 ilustra esquemáticamente un modo de realización ejemplar preferente de un procedimiento 140 para producir el sensor de analito 110 de acuerdo con la presente invención.

Se proporciona un sustrato 112 en una etapa de suministro 144 de acuerdo con la etapa a). Como ya se indica anteriormente, el sustrato 112 puede ser un sustrato individual que ya presenta los tamaños finales del sensor de analito 110 o, preferentemente, un sustrato bruto que tiene el mismo material aislante y el mismo espesor que el sustrato 112 pero que difiere del sustrato 112 en una longitud y una anchura. Los sensores de analito individuales 110 que comprenden cada uno el sustrato 112 se pueden aislar del sustrato bruto usando un procedimiento de corte como se describe anteriormente con más detalle. Para facilitar el procesamiento, el sustrato bruto se puede designar, preferentemente, para usarse en un procedimiento rollo a rollo y se puede proporcionar, en particular, como un rollo.

La capa conductora 122, 124 se aplica en un primer etapa de aplicación 146 de acuerdo con la etapa b) al sustrato 112, preferentemente, de forma que puede cubrir directamente, de forma preferentemente total, tanto el primer lado 114 como el segundo lado 116 del sustrato 112.

En una etapa de estructuración opcional 148, la capa eléctricamente aislante 134 se puede aplicar de acuerdo con la etapa opcional g) para cubrir una porción 136 de la capa conductora 124, en la que la porción restante en la capa conductora 124 se puede asignar, preferentemente, a la capa que comprende plata 126.

La capa que comprende plata 126 se aplica en una segunda etapa de aplicación 150 de acuerdo con la etapa c) de manera que cubre parcialmente la capa conductora 124 como se aplica al segundo lado 116 del sustrato 114 fuera de la porción 136 como se cubre por la capa eléctricamente aislante 134.

La capa protectora 128 se aplica en una tercera etapa de aplicación 152 de acuerdo con la etapa d) de manera que cubre, de forma preferentemente total, la capa que comprende plata 126.

Para proporcionar acceso a la capa que comprende plata 126 para el líquido corporal que comprende uno o más analitos, el uno o más orificios 130 se generan en la capa protectora 128 durante una etapa de generación 154. En el presente documento, como se indica además anteriormente, el uno o más orificios 130 de la capa protectora 128 se pueden generar, preferentemente, usando un procedimiento ablativo, específicamente ablación láser.

El electrodo de trabajo 118 se prepara en una etapa de preparación 156 de acuerdo con la etapa f), preferentemente en un lado opuesto del sustrato 112. En el modo de realización, en el que el sustrato 112 puede ser un sustrato bruto, el sustrato bruto se corta en una etapa de corte (no representada aquí) en piezas apropiadas, específicamente usando un procedimiento de corte por láser, para obtener el sensor de analito deseado 110.

Como se ilustra esquemáticamente en la figura 2A, el electrodo de trabajo 118 se puede preparar en la etapa de preparación 156 después de preparar el electrodo que comprende plata 120. Sin embargo, en un modo de realización alternativo como se representa en la figura 2B, el electrodo de trabajo 118 se puede preparar en la etapa de preparación 156 antes de preparar el electrodo que comprende plata 120.

La figura 3 ilustra esquemáticamente un dibujo en despiece de una porción de otro modo de realización ejemplar preferente del sensor de analito 110 que muestra la disposición de las diversas capas que se localizan en el segundo lado 116 del sustrato planar 112. En consecuencia, el sustrato 112 se cubre con la capa conductora 124 de forma que puede cubrir, de forma preferentemente total, el segundo lado 116 del sustrato 112. Además, la capa eléctricamente aislante 134 se aplica para cubrir la porción 136 de la capa conductora 124 mientras que la capa que comprende plata 126 cubre la porción restante de la capa conductora 124, generando de este modo una disposición lado a lado de la capa conductora 124 y la capa que comprende plata contigua 126 sobre la capa conductora 124. Además, la capa protectora eléctricamente conductora 128 se aplica a la capa que comprende plata 126 de forma que cubre, de forma preferentemente total, la capa que comprende plata 126. El acceso para el líquido corporal que comprende el uno o más analitos a la capa que comprende plata 126 se proporciona en esta disposición por el único orificio 130 como se representa esquemáticamente en la figura 3. Como se describe anteriormente con más detalle, el orificio 130 se puede generar, preferentemente, en la capa protectora 128 usando un procedimiento ablativo, específicamente ablación láser.

Lista de números de referencia

110	sensor de analito
112	sustrato
114	primer lado
116	segundo lado
118	electrodo de trabajo
120	otro electrodo
122	capa conductora
124	capa conductora
126	capa que comprende plata
128	capa protectora
130	orificios
132	membrana
134	capa eléctricamente aislante
136	porción
140	procedimiento para producir un sensor de analito
144	etapa de suministro
146	primer etapa de aplicación
148	etapa de estructuración (opcional)
150	segunda etapa de aplicación
152	tercera etapa de aplicación
154	etapa de generación
156	etapa de preparación

REIVINDICACIONES

1. Un sensor de analito (110) para determinar al menos un analito, que comprende,
 - 5 – un sustrato (112);
 - un electrodo de trabajo (118) y una capa conductora (124) localizados en diferentes sitios sobre el sustrato (112);
 - 10 – una capa que comprende plata (126) que cubre parcialmente la capa conductora (124); y
 - una capa protectora (128), que
 - 15 ○ comprende al menos un material eléctricamente conductor; y
 - cubre la capa que comprende plata (126) excepto al menos un orificio (130) que proporciona acceso para al menos un líquido corporal que comprende el al menos un analito a la capa que comprende plata (126).
2. El sensor de analito (110) de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la capa conductora (124), la capa que comprende plata (126) y la capa protectora (128) forman al menos otro electrodo (120) seleccionado de un grupo que consiste en un contraelectrodo, un electrodo de referencia y un electrodo de referencia/contraelectrodo combinado.
- 20 3. El sensor de analito (110) de acuerdo con la reivindicación 2, en el que el al menos otro electrodo (120) es o comprende un único electrodo de referencia/contraelectrodo combinado.
4. El sensor de analito (110) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2 o 3, en el que el electrodo de trabajo (118) se localiza en un primer lado (114) del sustrato (112) y en el que el al menos otro electrodo (120) se localiza en un segundo lado (116) del sustrato (112), en el que el primer lado (114) y el segundo lado (116) del sustrato (112) se sitúan opuestos entre sí.
- 30 5. El sensor de analito (110) de acuerdo con la reivindicación 4, en el que el electrodo de trabajo (118) y el al menos otro electrodo (120) se localizan sobre el sustrato (112) de manera que un resalto geométrico de un sitio del electrodo de trabajo (118) sobre el segundo lado (116) del sustrato (112) sobre el que el al menos otro electrodo (120) se localiza no da como resultado superposición entre el resalto geométrico del sitio del electrodo de trabajo (118) y el sitio del al menos otro electrodo (120).
- 35 6. El sensor de analito (110) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, que comprende además una capa eléctricamente aislante (134) que se localiza en el mismo lado del sustrato (112) que la capa que comprende plata (126).
- 40 7. El sensor de analito (110) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que al menos una de la capa conductora (124) o la capa protectora (128) comprenden un material de carbono eléctricamente conductor.
- 45 8. El sensor de analito (110) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que la capa que comprende plata (126) comprende Ag/AgCl.
9. El sensor de analito (110) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 u 8, en el que la capa protectora (128) es una capa hidrófoba.
- 50 10. El sensor de analito (110) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que el al menos un orificio (130) tiene un tamaño de 0,0005 mm² a 0,01 mm².
- 55 11. El sensor de analito (110) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que la capa protectora (128) comprende de 1 a 250 orificios (130).
12. Un procedimiento (140) para producir un sensor de analito (110) para determinar al menos un analito, en particular el sensor de analito (110) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, comprendiendo el procedimiento las etapas de:
 - 60 a) proporcionar un sustrato (112);
 - b) aplicar una capa conductora (124) sobre el sustrato (112);
 - 65 c) aplicar una capa que comprende plata (126) de manera que cubre parcialmente la capa conductora (124);

- d) aplicar una capa protectora (128), que comprende al menos un material eléctricamente conductor, de manera que cubre la capa que comprende plata (126);
- 5 e) generar al menos un orificio (130) en la capa protectora (128) de manera que proporciona acceso para al menos un líquido corporal que comprende el al menos un analito a la capa que comprende plata (126); y
- f) preparar un electrodo de trabajo (118) sobre el sustrato (112).
- 10 13. El procedimiento (140) de acuerdo con la reivindicación 12, en el que el al menos un orificio (130) en la capa protectora (128) se genera usando un procedimiento ablativo.
14. El procedimiento (140) de acuerdo con la reivindicación 13, en el que el al menos un orificio (130) en la capa protectora (128) se genera usando ablación láser.
- 15 15. El procedimiento (140) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 12 a 14, que comprende además una etapa de
- 20 g) aplicar una capa eléctricamente aislante (134) en un mismo lado del sustrato (112) que la capa que comprende plata (126).

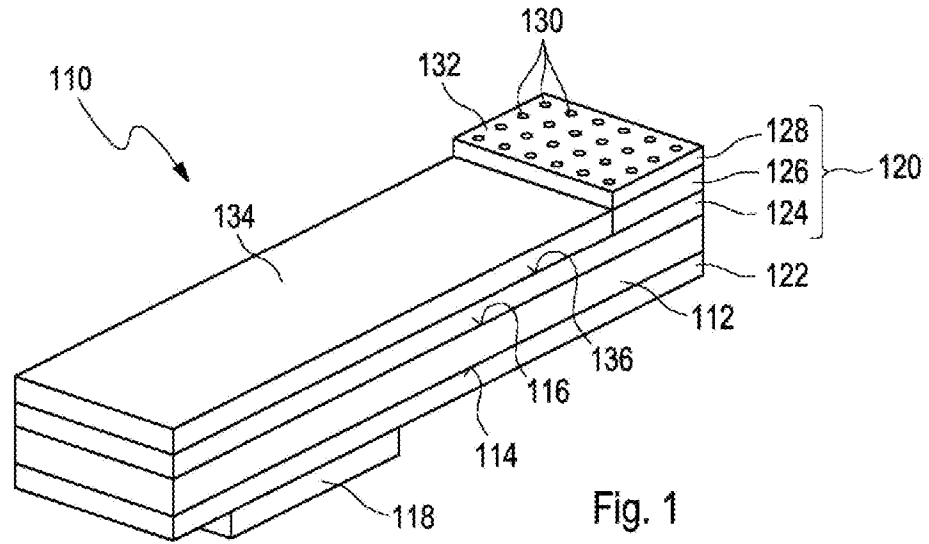


Fig. 1

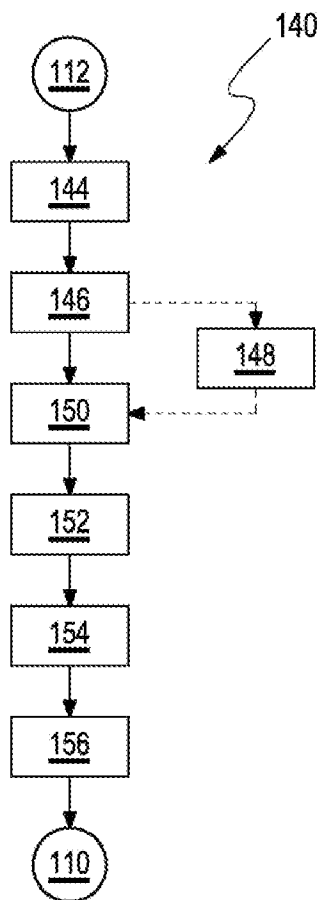


Fig. 2 A

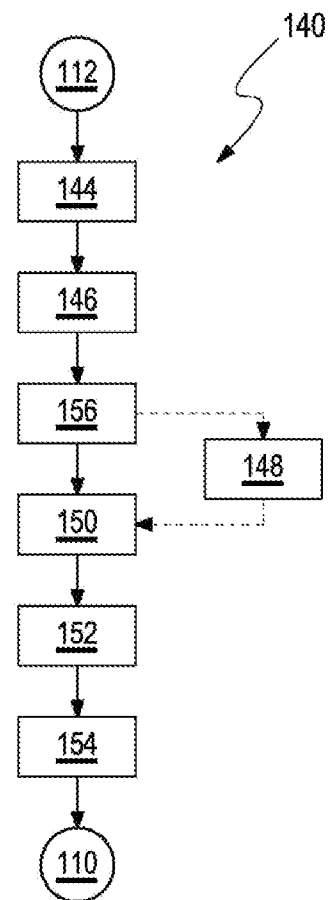


Fig. 2 B

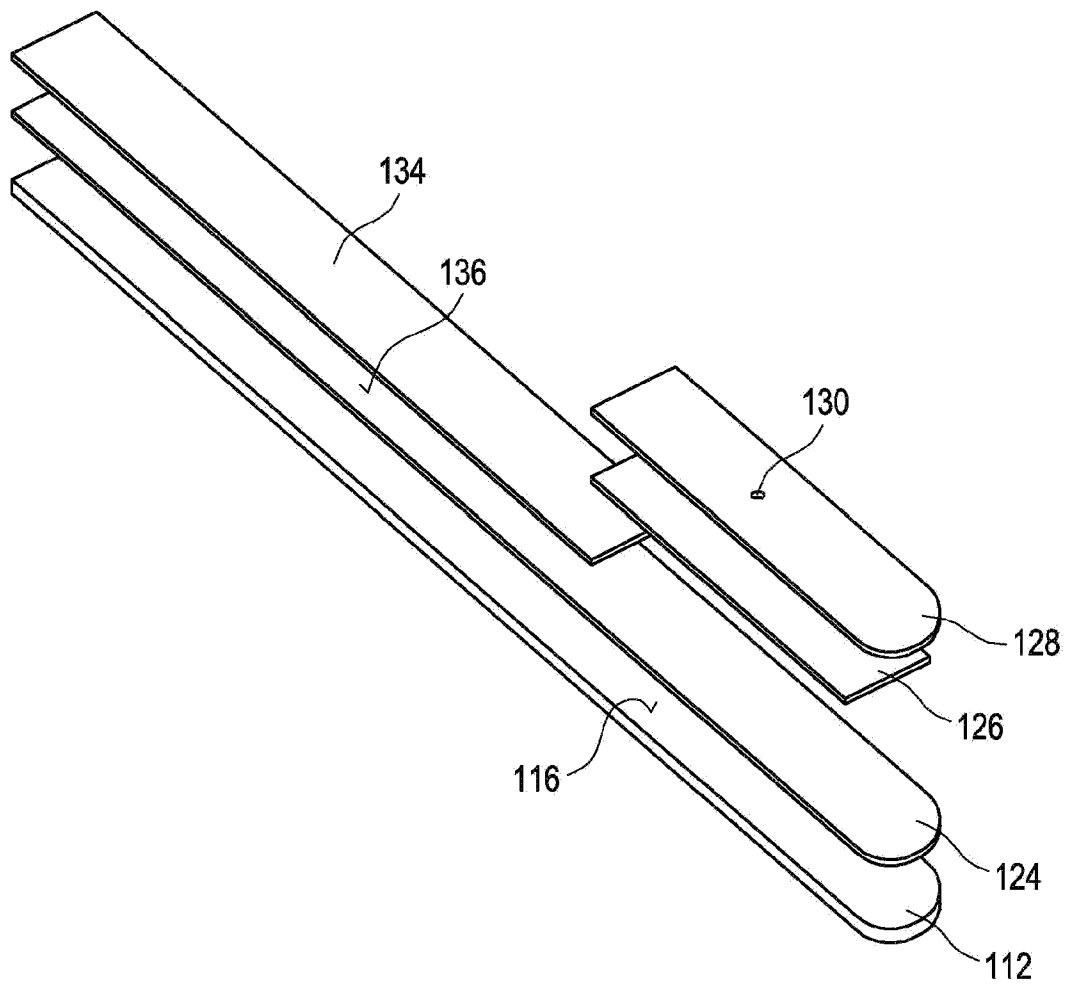


Fig. 3