

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 983 452**

51 Int. Cl.:

G01N 27/327 (2006.01)
A61B 5/145 (2006.01)
A61B 5/1473 (2006.01)
A61B 5/1486 (2006.01)
A61B 5/24 (2011.01)
A61B 5/265 (2011.01)
G01N 27/30 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.10.2011** **E 21180905 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.05.2024** **EP 3926339**

54 Título: **Sensor electroquímico que tiene áreas sensibles a analito distribuidas simétricamente**

30 Prioridad:

08.10.2010 US 90107810

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la
traducción de la patente:
23.10.2024

73 Titular/es:

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (100.0%)
Grenzacherstrasse 124
4070 Basel, CH

72 Inventor/es:

HARVEY, BUCK;
LICA, GEORGETA;
KOELKER, KARL-HEINZ y
RIEGER, EWALD

74 Agente/Representante:

LINAGE GONZÁLEZ, Rafael

ES 2 983 452 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 electroquímico que tiene áreas sensibles a analito distribuidas simétricamente

5 **Antecedentes**

La presente invención se refiere a una medición *in vivo*. Más específicamente, la presente invención se refiere a la detección, y a sensores para la detección, de la concentración de sustancias particulares en líquidos corporales.

10 La medición de la concentración de sustancias químicas particulares en líquidos corporales es útil para muchos tipos de diagnósticos y tratamientos médicos. Los pacientes diabéticos insulino-dependientes, por ejemplo, pueden medir la concentración de glucosa en sangre múltiples veces al día, y se conocen sensores electroquímicos para mediciones de glucosa *in vivo*. Dichos sensores tienen típicamente una porción que se puede insertar en el tejido e incluyen uno o más electrodos que entran en contacto con el líquido intersticial después de la inserción. Se usan circuitos electrónicos externos al ser humano para controlar el funcionamiento del sensor enviando señales eléctricas al uno o más electrodos del sensor y monitorizando una reacción electroquímica que tiene lugar entre el líquido/tejido y los electrodos.

20 Un problema con los sensores *in vivo* que se usan para la monitorización continua es que las características físicas y/o químicas del sensor, así como la histología del tejido que rodea el sitio de implantación, cambian con el tiempo. Por ejemplo, la capacitancia del sensor puede cambiar, una ruta eléctricamente conductora del sensor puede fallar o la permeabilidad de una o más membranas del sensor puede cambiar. De forma similar, la migración de leucocitos y los depósitos de fibrina en el entorno que contiene el analito pueden cambiar la conductividad eléctrica del entorno del sensor, por ejemplo. La publicación de EE. UU. n.º 2008/0214910 enseña cómo aplicar una señal de entrada de CA a los electrodos de un sensor y monitorizar una señal de salida de CA producida de este modo. 25 En base a estas señales de CA se puede determinar una impedancia compleja del sensor, a partir de la cual se puede determinar información sobre las características cambiantes del sensor. Por tanto, se puede mejorar el rendimiento del sensor.

30 A pesar de mejoras tales como las divulgadas en la publicación de EE. UU. n.º 2008/0214910, los sensores *in vivo* siguen siendo limitados en cuanto a durabilidad, exactitud, facilidad de fabricación y vida útil potencial. Por tanto, existe la necesidad de mejorar los sensores *in vivo* y las técnicas de detección.

35 El documento US 2007/0027384 divulga sistemas y procedimientos para un sensor de analito continuo, tal como un sensor de glucosa continuo. El sistema utiliza un primer y un segundo electrodo de trabajo para medir señales adicionales relacionadas con el analito o no relacionadas con el analito.

40 El documento DE 10 2008 005065 divulga un electrodo de referencia para mediciones electroquímicas mediante un chip sensor. El electrodo de referencia está hecho de material biocompatible libre de Ag/AgCl, por ejemplo, un metal precioso.

45 El documento US 2010/0113907 divulga un sensor implantable para determinar una concentración de analito en un medio, en particular en un tejido corporal o líquido corporal. El sensor puede comprender un elemento sensor tubular flexible con un cuerpo tubular, en el que están montados al menos dos anillos de electrodo para la determinación electroquímica de la concentración del analito.

50 El documento WO2009/042631 divulga sistemas de biosensores que incluyen un dispositivo de medición y sensores de prueba que incluyen al menos tres electrodos independientemente direccionables, estando al menos dos de los electrodos sustancialmente aislados químicamente. Se pueden combinar uno o más electrodos de trabajo con dos o más contraelectrodos que pueden funcionar a diferentes potenciales para proporcionar un análisis electroquímico de múltiples analitos.

Sumario

55 La presente invención proporciona un sensor electroquímico que emplea múltiples áreas de electrodo sensibles al analito expuestas que están dispuestas simétricamente entre sí, con lo que se genera una distribución de potencial simétrica cuando se aplica una corriente alterna al sensor. El sensor electroquímico de acuerdo con la invención se define en la reivindicación 1.

60 Los sensores de acuerdo con estas enseñanzas se pueden usar de forma ventajosa con señales de CA para determinar las características del sensor y mejorar por tanto el rendimiento del sensor. Estas enseñanzas también proporcionan un sensor biocompatible con múltiples áreas de electrodo de referencia expuestas.

65 En un modo de realización se proporciona un sensor electroquímico para su uso *in vivo*. El sensor comprende un sustrato, un electrodo de trabajo formado sobre o en el sustrato y que tiene múltiples áreas de electrodo de trabajo expuestas para el contacto con un líquido corporal. El sensor también incluye un segundo electrodo formado sobre

o en el sustrato y que tiene al menos una segunda área de electrodo expuesta para el contacto con un líquido corporal. Las múltiples áreas de electrodo de trabajo y la al menos una segunda área de electrodo están dispuestas simétricamente entre sí, de modo que se obtiene una distribución de potencial simétrica cuando se aplica una corriente alterna al sensor.

El sensor se puede configurar además de modo que la al menos una segunda área de electrodo comprenda múltiples segundas áreas de electrodo. Más en particular, el segundo electrodo puede comprender un electrodo de referencia y las múltiples segundas áreas de electrodo pueden comprender áreas de electrodo de referencia expuestas para el contacto con el líquido corporal. Además, el sensor también puede incluir un contraelectrodo formado sobre o en el sustrato, comprendiendo el contraelectrodo al menos un área de contraelectrodo expuesta para el contacto con el líquido corporal. En algunos modos de realización, el contraelectrodo puede tener múltiples áreas de contraelectrodo expuestas para el contacto con un líquido corporal. En este caso, las múltiples áreas de electrodo de trabajo, las múltiples áreas de contraelectrodo y las múltiples áreas de electrodo de referencia están dispuestas simétricamente entre sí. De esta manera se genera una distribución de potencial simétrica cuando se aplica una corriente alterna al sensor.

Un sensor *in vivo* que usa múltiples áreas de electrodo de referencia que están expuestas para el contacto con el líquido corporal puede introducir, en algunos casos, problemas de citotoxicidad si todas dichas áreas de electrodo de referencia incluyen plata/cloruro de plata (Ag/AgCl), que de otro modo es una composición preferente para los electrodos de referencia. Sin embargo, sorprendentemente se ha descubierto que no es necesario que todas las áreas de electrodo de referencia expuestas en dicho sensor de múltiples áreas incluyan Ag/AgCl cuando están conectadas eléctricamente entre sí. En cambio, un electrodo de un material conductor no corrosivo, tal como oro o paladio o carbono expuesto, puede detectar el potencial en una posición particular y proporcionar la retroalimentación necesaria a un potencióstato u otro dispositivo para permitir el control potencióstático del sensor.

En otro modo de realización se proporciona un biosensor electroquímico para someter a prueba un líquido corporal. El sensor incluye un sustrato, un electrodo de trabajo formado sobre o en el sustrato, un contraelectrodo formado sobre o en el sustrato y un electrodo de referencia formado sobre o en el sustrato que incluye múltiples áreas de electrodo de referencia sensibles al analito que están expuestas para el contacto con el líquido corporal. En este sensor, al menos una de las múltiples áreas de electrodo de referencia comprende una composición de material diferente a la de las áreas de electrodo de referencia restantes. Más en particular, la al menos una de las múltiples áreas de electrodo de referencia comprende Ag/AgCl y el resto de las áreas comprenden un conductor no corrosivo, tal como oro, platino o carbono.

Breve descripción de los dibujos

Los aspectos antes mencionados de la presente invención y la manera de obtenerlos se harán más evidentes y la invención en sí misma se entenderá mejor haciendo referencia a la siguiente descripción de los modos de realización de la invención, considerados conjuntamente con los dibujos adjuntos, en los que:

la fig. 1A es una vista en perspectiva de un sensor *in vivo* comparativo;

la fig. 1B es una vista en perspectiva en despiece del sensor *in vivo* comparativo de la fig. 1A;

las figs. 2A y 2B son gráficos que muestran la magnitud y la fase de la impedancia, respectivamente, a lo largo del tiempo para el sensor comparativo representado en las figs. 1A y 1B;

la fig. 2C es un gráfico de potencial frente a localización para el sensor comparativo representado en las figs. 1A y 1B;

la fig. 2D es un diagrama de líneas esquemático del campo eléctrico para el sensor comparativo representado en las figs. 1A y 1B;

la fig. 3A es una vista en perspectiva de otro sensor *in vivo* comparativo;

la fig. 3B es una vista en perspectiva en despiece del sensor *in vivo* comparativo de la fig. 3A;

las figs. 4A y 4B son gráficos que muestran la magnitud y la fase de la impedancia, respectivamente, a lo largo del tiempo para el sensor comparativo representado en las figs. 3A y 3B;

la fig. 4C es un gráfico de potencial frente a localización para el sensor comparativo representado en las figs. 3A y 3B;

la fig. 4D es un diagrama de líneas esquemático del campo eléctrico para el sensor comparativo representado en las figs. 3A y 3B;

la fig. 5A es una vista en planta parcial ampliada de un modo de realización de sensor *in vivo* de acuerdo con la invención;

la fig. 5B es una vista en planta parcial ampliada del sensor de la fig. 5A que ilustra diferentes rasgos característicos;

las figs. 6A y 6B son gráficos que muestran la magnitud y la fase de la impedancia, respectivamente, a lo largo del tiempo para el sensor representado en las figs. 5A-5B;

la fig. 7A es una vista en planta parcial ampliada de otro modo de realización de sensor *in vivo*;

la fig. 7B es una vista en planta parcial ampliada del sensor de la fig. 7A que ilustra diferentes rasgos característicos;

las figs. 8A y 8B son gráficos que muestran la magnitud y la fase de la impedancia, respectivamente, a lo largo del tiempo para el sensor representado en las figs. 7A-7B; y

la fig. 9 es una vista de otro modo de realización de un sensor *in vivo* que no forma parte de la invención.

Descripción detallada

Los modos de realización de la presente invención descritos a continuación no pretenden ser exhaustivos ni limitar la invención a las formas precisas divulgadas en la siguiente descripción detallada. Más bien, los modos de realización se eligen y describen de modo que otros expertos en la técnica puedan apreciar y comprender los principios y prácticas de los presentes modos de realización.

Volviendo ahora a las figs. 1A y 1B, se muestran los componentes de un sensor comparativo de acuerdo con un modo de realización que no forma parte de la invención. El sensor *in vivo* 20 tiene una porción de contacto 22 y una porción de cuerpo 24. La porción de contacto 22 incluye los contactos 26, 28 y 30 para conexión eléctrica a un voltímetro, un potenciómetro, un amperímetro y/u otros componentes de detección o visualización. Los contactos pueden estar conectados directa o indirectamente con dichos dispositivos que controlan el potencial o la corriente en el sensor y reciben y evalúan la señal eléctrica de la parte de detección del sensor, como es bien conocido en la técnica de los biosensores electroquímicos.

Como se puede observar en las figs. 1A y, en particular, 1B, el sensor 20 incluye un sustrato de base 32 que comprende un material aislante que soporta el sistema de electrodos y otros componentes. Típicamente, plásticos tales como polímeros vinílicos, poliimidas, poliésteres y estirenos proporcionan las propiedades eléctricas y estructurales que se requieren. Además, debido a que el sensor en determinados modos de realización pueden ser producibles en masa a partir de rollos de material, es deseable que las propiedades del material sean apropiadas para tener suficiente flexibilidad para su procesamiento en rollos, mientras que también den una rigidez útil al sensor acabado. El sustrato de base se puede seleccionar como un material polimérico flexible tal como poliéster, especialmente materiales de poliéster de alta temperatura; poli(naftalato de etileno) (PEN); y poliimida, o mezclas de dos o más de estos. Las poliimidas están disponibles comercialmente, por ejemplo bajo el nombre comercial Kapton® de E.I. DuPont de Nemours and Company de Wilmington, Del. (DuPont). Un material para el sustrato de base en particular adecuado es MELINEX® 329 disponible en DuPont.

El modo de realización ilustrado en las figs. 1A y 1B utiliza un sistema de tres electrodos que incluye un contraelectrodo 34 conectado al contacto 26, un electrodo de trabajo 36 conectado al contacto 30 y un electrodo de referencia 38 conectado al contacto 28. Los electrodos y el sistema de electrodos se pueden formar a partir de una variedad de materiales como es conocido en la técnica. Los electrodos deben ser conductores eléctricos no corrosivos que tengan una resistencia eléctrica relativamente baja y sean electroquímicamente inertes en el intervalo de funcionamiento del sensor. Los conductores adecuados para el electrodo de trabajo incluyen oro, paladio, platino, carbono, titanio, dióxido de rutenio y óxido de indio y estaño, e iridio, así como otros. El contraelectrodo 34 puede estar hecho de los mismos o diferentes materiales. De forma similar, el electrodo de referencia 38 puede comprender los mismos materiales y también puede incluir plata/cloruro de plata. Los electrodos se pueden aplicar al sustrato de base de cualquier manera que proporcione electrodos de conductividad e integridad adecuadas. Los procedimientos ejemplares son bien conocidos en la técnica e incluyen, por ejemplo, pulverización, impresión, etc. En un modo de realización se proporcionan electrodos de oro recubriendo el sustrato de base y, a continuación, retirando porciones seleccionadas del recubrimiento para proporcionar el sistema de electrodos. Se puede usar cualquier técnica convencional para retirar selectivamente áreas de la película depositada para definir los contactos eléctricos 26, 28 y 30 y los electrodos, y los ejemplos de dichas técnicas convencionales incluyen, pero no se limitan a, ablación con láser, grabado químico, grabado en seco y similares.

El electrodo de trabajo 36 y el contraelectrodo 34 del sensor 20 representado en las figs. 1A y 1B tienen cada uno múltiples áreas de electrodo expuestas. Estas áreas están formadas en parte por la porción conductora de los electrodos como se muestra en la fig. 1B, en la que el contraelectrodo 34 incluye varios segmentos de

contraelectrodo 40 que están interdigitados con segmentos de electrodo de trabajo 42 similares. Se define un único segmento de electrodo de referencia 44 en el extremo del conductor del electrodo de referencia y está seguido por diez pares de segmentos de contraelectrodo 40 y de electrodo de trabajo 42, respectivamente.

Con referencia adicional a las figs. 1A y 1B, una película aislante 46 recubre a modo de cubierta el sustrato de base y el patrón de electrodos. La película 46 se aplica al sustrato, por ejemplo, mediante impresión, por ejemplo, serigrafía. Los materiales adecuados para la película 46 incluyen SD 2460/201, disponible de Peters, y poliéster laminado con adhesivo, poliimida fotosensible, vendidos bajo los nombres comerciales Pyralux o Vacrel de DuPont. La película 46 tiene un extremo o borde superior 48 que termina cerca del extremo del sensor, dejando de este modo los contactos 26-30 expuestos para el contacto con un medidor u otro dispositivo, como se describe anteriormente. Además, la película 46 tiene aberturas que están dimensionadas y localizadas para exponer porciones seleccionadas de los segmentos de electrodo de trabajo, contraelectrodo y electrodo de referencia. En el modo de realización ilustrado en la fig. 1B, la abertura 52 expone el segmento de electrodo de referencia 44, las aberturas 54 exponen los segmentos de contraelectrodo 40 y las aberturas 56 exponen los segmentos de electrodo de trabajo 42.

En algunos modos de realización se puede aplicar un material conductor sobre las aberturas 52, 54 y 56 y define, en combinación con los segmentos conductores, áreas de electrodo que están expuestas al líquido corporal, por ejemplo, líquido intersticial, cuando el sensor 20 se inserta subcutáneamente en la piel. La composición del material conductor depende de consideraciones de diseño y de si el segmento conductor que se cubre forma parte del electrodo de trabajo, el contraelectrodo o el electrodo de referencia 36, 34, 38. Opcionalmente, y como se describe a continuación, es posible que uno o más de los segmentos conductores no estén cubiertos sino que estén expuestos para el contacto con el líquido corporal. Cuando se usa un material conductor para cubrir segmentos de electrodo, entra en contacto eléctricamente con los segmentos del electrodo de trabajo, el contraelectrodo o el electrodo de referencia, según sea el caso, a través de las aberturas en la película 46.

En un modo de realización, las cubiertas o "puntos" del contraelectrodo 60 mostrados en la fig. 1 pueden estar formadas por un material de pasta de carbono que se aplica en la localización de las aberturas 54 sobre la película 46. El procedimiento para aplicar las cubiertas 60 puede ser, por ejemplo, una técnica de impresión convencional como es conocido en la técnica. Las cubiertas como se representan en la fig. 1A son rectangulares, pero pueden tener otras formas, por ejemplo, redondas, ovaladas, etc.

Las cubiertas 62 para los segmentos de electrodo de trabajo también pueden estar formadas por un material de pasta de carbono, pero típicamente también incluyen un reactivo para la reacción con el líquido corporal. Un ejemplo del material para las cubiertas 62 es una formulación de tinta de carbono conductora (por ejemplo, pasta de carbono PE401 disponible en Acheson Colloids), dióxido de manganeso y un disolvente tal como butilglicol que se dispensa sobre los segmentos de electrodo de trabajo 42 a través de las aberturas 56. Se apreciará que se pueden formar otras capas de reactivos convencionales de forma alternativa o adicionalmente sobre las áreas de electrodo de trabajo. También es posible, en determinados modos de realización que no se use carbono conductor y, en cambio, se pueda dispensar una formulación de glucosa oxidasa convencional sobre los segmentos de electrodo de trabajo 42. También es posible formar una capa de reactivo sobre los segmentos de contraelectrodo 40, pudiendo dicho reactivo ser idéntico o no a la capa de reactivo formada sobre los segmentos de electrodo de trabajo 42. Otras posibles variaciones para materiales conductores adecuados para cubiertas o puntos para los segmentos de electrodos de sensores de acuerdo con estas enseñanzas se divulgan en la publicación de EE. UU. n.º 2008/0214910 y se hace referencia a la misma.

Además, aunque no se ilustran específicamente, los sensores *in vivo* de acuerdo con estas enseñanzas pueden incluir una o más capas adicionales para, por ejemplo, limitar la difusión de enzimas desde las áreas del electrodo de trabajo, limitar la difusión del analito a la capa de reactivo del electrodo de trabajo, dificultar o rechazar absorción de proteínas, o similares. Dichas capas o membranas pueden incluir poliuretano hidrófilo convencional, copolímero de metacrilato de butilo y metacrilofosforocoina (MPC) o similares. Un ejemplo de un poliuretano hidrófilo que se puede usar para formar dicha capa resistiva se describe en la patente de EE. UU. n.º 6.509.148 de Cha *et al.* Un ejemplo de un MPC disponible comercialmente que se puede usar para formar una capa resistiva está disponible en NOF Corporation de Tokio, Japón y se comercializa bajo la marca comercial LIPIDURE®. Otras opciones y variaciones para la limitación de la difusión y otras membranas adecuadas para sensores de acuerdo con estas enseñanzas se divulgan en la publicación de EE. UU. n.º 2008/0214910 y se hace referencia a la misma. Otros detalles y opciones sobre la arquitectura, las membranas y otros rasgos característicos del sensor representado en las figs. 1A y 1B se puede encontrar en el documento WO 2010/028708.

La cubierta o "punto" del electrodo de referencia 64 que se deposita sobre la abertura 52 y entra en contacto eléctricamente con el segmento del electrodo de referencia 44 se puede formar a partir de una formulación de tinta de plata/cloruro de plata convencional, por ejemplo, Ercon DPM 68.

Como se muestra en la fig. 1A, la porción del cuerpo 24 del sensor 20 incluye múltiples áreas sensibles al analito distribuidas, o áreas, que son coextensivas con la localización de las cubiertas conductoras 60, 62 y 64. Por tanto, la fig. 1A muestra el área de electrodo de referencia 66 expuesta, el área de electrodo de trabajo 68 expuesta y el

área de contraelectrodo 70 expuesta. A continuación, las áreas se repiten en un patrón de área de electrodo de trabajo 72, área de contraelectrodo 74, área de electrodo de trabajo 76, área de contraelectrodo 78, y así sucesivamente. Como se puede apreciar, todas las áreas de electrodo de trabajo están conectadas entre sí en paralelo hacia la porción de contacto 22 del sensor, al igual que las áreas de contraelectrodo. Se puede considerar cada área como parte de una o más celdas electroquímicas. Por ejemplo, el área de electrodo de referencia 66, el área de contraelectrodo 68 y el área de electrodo de trabajo 70 forman una celda. De forma similar, la misma área de electrodo de referencia 66, área de contraelectrodo 72 y área de electrodo de trabajo 74 forman una segunda celda; y el área de electrodo de referencia 66, el área de contraelectrodo 76 y el área de electrodo de trabajo 78 forman una tercera celda.

En uso, se usan circuitos electrónicos externos al ser humano para controlar el funcionamiento del sensor enviando señales eléctricas al uno o más electrodos del sensor y monitorizando una reacción electroquímica que tiene lugar entre el líquido/tejido y las áreas de electrodo expuestas. Típicamente, se aplica un voltaje de CC a través del electrodo de trabajo y el contraelectrodo y la corriente de CC resultante que fluye entre las áreas de electrodo se puede correlacionar con la concentración de analito, como es conocido en la técnica. Se ha determinado que, para mediciones de CC de la clase que se acaba de mencionar, la disposición de múltiples áreas de electrodo mostrada en las figs. 1A y 1B es superior a un sensor con una única área pequeña sensible al analito. Se cree que el uso de múltiples áreas crea, en cierto modo, un efecto promedio y puede corregir las heterogeneidades con respecto a la localización y al tiempo que se producen en el tejido subcutáneo en el que se implanta el sensor. Como tales, las mediciones de CC resultantes realizadas con dicho sensor 20 son más consecuentes y sólidas que con un sensor convencional con una única área. Sin embargo, como se indica anteriormente, también es deseable mejorar el rendimiento del sensor usando señales de CA para determinar una impedancia compleja del sensor, como se describe en la publicación de EE. UU. n.º 20080214910. Como se indica, se puede usar la impedancia compleja para mejorar el rendimiento del sensor, por ejemplo, permitiendo la corrección de cambios en la permeabilidad de la membrana, la deriva de la sensibilidad del sensor y para proporcionar mecanismos de seguridad para el rendimiento del sensor.

El uso de dichas señales de CA con un sensor 20 tal como se representa en las figs. 1A y 1B se ha considerado inviable. Sin quedar ligado a ninguna teoría específica, se cree que los sensores con múltiples áreas sensibles pueden hacer que el entorno circundante, el volumen detectado, tenga una distribución de potencial muy compleja en comparación con los sensores con una única área sensible. Esta complejidad depende de la conductividad del entorno, la cantidad de corriente que pasa por el sensor y la localización e impedancia del/de los contraelectrodo(s) y el/los electrodo(s) de referencia, entre otras cosas. Se ha descubierto que las disposiciones de sensores con múltiples áreas sensibles a analito expuestas, tales como la que se muestra en la fig. 1, no son adecuadas para realizar mediciones de CA. La compleja distribución de potencial y la cambiante impedancia de los contraelectrodos hacen que los valores de impedancia medidos sean inestables y pueden introducir rasgos característicos no deseados, o "artefactos", en el espectro de impedancia.

Por ejemplo, las figs. 2A y 2B representan la magnitud y la fase de la impedancia, respectivamente, a lo largo del tiempo para el sensor representado en las figs. 1A y 1B a 100 kHz, 10 kHz y 1 kHz cuando se midieron durante dos días en una solución acuosa de glucosa. Como se muestra, la impedancia cambia de una manera bastante arbitraria y caótica, especialmente justo más allá de $t = 100$ y entre 250 y 300.

Se cree que estos cambios de impedancia arbitrarios y caóticos son atribuibles, al menos en parte, a la colocación del electrodo de referencia en la matriz. Para ilustrar, la fig. 2C es un gráfico formado por modelado de elementos finitos (modelo electrostático) que muestra la magnitud relativa del potencial con respecto a la localización a lo largo del modo de realización del sensor de las figs. 1A y 1B a voltaje máximo cuando se aplica una señal de CA al sensor. La flecha 202 muestra el potencial en la localización del área del electrodo de referencia 64 expuesta. Las áreas 204 (potencial cero) son las áreas de electrodo de trabajo y las áreas 206 son las áreas de contraelectrodo. Como se puede apreciar, la pendiente o gradiente del potencial en el área 202 es significativa e incluso varía a lo largo del área 64 de borde a borde en la dirección longitudinal del sensor. Se cree que la pendiente pronunciada en la localización 202 del área de electrodo de referencia 64 provocan inestabilidad cuando se usan mediciones de CA con el sensor.

Las pruebas han demostrado que situar el área de electrodo de referencia expuesta en el extremo distal del sensor, por ejemplo, en la localización de la flecha 208, da como resultado desventajas similares. Como se puede observar en la fig. 2C, mover el electrodo de referencia más cerca del último electrodo de trabajo lleva deseablemente el potencial de la referencia más cerca del del electrodo de trabajo, pero también sitúa de manera indeseable el electrodo de referencia en una localización con un mayor gradiente de potencial. Por tanto, situar el electrodo de referencia en los extremos de la matriz introduce, por un lado, el problema de detectar un potencial inexacto si la localización del electrodo de referencia está alejada del electrodo de trabajo. Esto se puede apreciar, por ejemplo, con referencia a los dos potenciales diferentes indicados en la fig. 2C en las localizaciones 202 y 208, que están en extremos opuestos de la matriz. Por otro lado, si el área de electrodo de referencia se sitúa cerca del electrodo de trabajo, las mediciones resultantes pueden ser inestables o poco fiables debido a que el área expuesta del electrodo de referencia se sitúa en un área de gran gradiente de potencial.

La asimetría de la distribución de potencial del modo de realización del sensor de las figs. 1A y 1B se pueden apreciar además con referencia al diagrama de campo eléctrico mostrado en la fig. 2D. Como fue el caso con el gráfico de la fig. 2C, el modelo usado para crear el diagrama de campo eléctrico de la fig. 2D se basa en el voltaje máximo cuando se aplica una señal de CA al sensor. Se puede considerar el campo eléctrico como una medida del cambio en el potencial de un punto a otro a lo largo de la matriz. La intensidad del campo eléctrico se representa en la fig. 2D como proporcional al número de líneas por unidad de área. Se muestran las posiciones de las áreas expuestas de contraelectrodo y de electrodo de trabajo 60 y 62. Una comparación de la magnitud del potencial de las líneas de campo eléctrico en posiciones opuestas y complementarias de la matriz ilustra la asimetría de la distribución de potencial de este modo de realización del sensor. Por ejemplo, las líneas de campo 220 y 222 se sitúan en posiciones opuestas y complementarias en la matriz del sensor y tienen potenciales sustancialmente diferentes. Lo mismo es válido, por ejemplo, para los siguientes pares de líneas de campo: 224/226; 228/230 y 232/234. Se cree que estos aspectos asimétricos de la distribución de potencial contribuyen a la inestabilidad del sensor 20 cuando se usan mediciones de CA.

Volviendo ahora a las figs. 3A y 3B, se muestra un segundo modo de realización del sensor *in vivo* que no forma parte de la invención y que aborda los cambios caóticos de impedancia resultantes de la aplicación de mediciones de CA a un sensor con múltiples áreas de electrodo. El sensor 320 tiene una porción de contacto 322 y una porción de cuerpo 324. La porción de contacto 322 incluye los contactos 326, 328 y 330 formados sobre el sustrato de base 332, como se describe anteriormente.

Al igual que el sensor 20 analizado anteriormente, el sensor 320 también utiliza un sistema de tres electrodos que incluye un contraelectrodo 334 (arriba en la fig. 3B) conectado al contacto 326, un electrodo de trabajo 336 (abajo en la fig. 3B) conectado al contacto 330 y un electrodo de referencia 338 (centro en la fig. 3B) conectado al contacto 328. Como se muestra, los electrodos están formados como trazados sustancialmente paralelos que se extienden a lo largo de la dirección longitudinal del sensor. Los electrodos y el sistema de electrodos se pueden formar a partir de una variedad de materiales como es conocido en la técnica y como se describe anteriormente con más detalle con referencia al sensor 20.

A diferencia del modo de realización del sensor de la fig. 1, la conformación de la porción conductora de los electrodos formados sobre el sustrato 332 no cambia en las localizaciones de las áreas de electrodo expuestas para el sensor 320. En cambio, la colocación y el tamaño de las áreas de electrodo están determinados por las posiciones de las aberturas formadas en la película aislante 346 y las cubiertas o puntos conductores asociados que se colocan sobre las aberturas de la película. Más específicamente, con referencia a la fig. 3B, se colocan cubiertas o puntos de contraelectrodo 360 sobre las aberturas 354 para formar múltiples áreas de contraelectrodo. Como se muestra, el tamaño de los puntos o cubiertas 360 que definen las áreas de contraelectrodo se hace significativamente mayor que la anchura del electrodo. Con esta disposición, la conformación de los trazados conductores que recubren el sustrato 332 no determina la conformación, el tamaño ni la posición exacta de las áreas de electrodo expuestas. Las cubiertas de contraelectrodo 360 se pueden formar, por ejemplo, a partir de una pasta de carbono, como se describe anteriormente.

Con referencia adicional a la fig. 3B, las cubiertas de electrodo de trabajo 362 se colocan sobre las aberturas 356 de la manera que se acaba de analizar. Como se analiza anteriormente, las cubiertas 362 para las áreas de electrodo de trabajo se pueden formar, por ejemplo, de un material de pasta de carbono que incluye un reactivo para la reacción con el líquido corporal. El sensor 320 tiene múltiples áreas de electrodo de referencia expuestas, cuyo significado se analiza con más detalle a continuación. Las cubiertas de electrodo de referencia 364 se colocan sobre las aberturas 352 de la manera que se acaba de analizar para formar múltiples áreas de electrodo de referencia.

En referencia a la fig. 3A, el sensor 320 tiene una matriz sustancialmente lineal de cinco celdas electroquímicas: 380, 382, 384, 386 y 388. Cada celda tiene un área de electrodo de referencia 366, dos áreas de contraelectrodo 368 y dos áreas de electrodo de trabajo 370. En las celdas contiguas interiores se comparte un área de contraelectrodo. Por ejemplo, las celdas 380 y 382 comparten un área de contraelectrodo entre ellas, al igual que las celdas 382 y 384. Sin embargo, en otra variación de este modo de realización, sería posible dividir las áreas interiores de contraelectrodo en dos áreas de contraelectrodo separadas de modo que no se compartan áreas de electrodo expuestas entre las celdas.

De forma bastante extraordinaria, se ha descubierto que la distribución de potencial en el entorno del sensor para ese modo de realización es mucho más simétrica y homogénea que con la disposición del sensor 20 mostrada en la fig. 1A. Las figs. 4A y 4B representan la magnitud y la fase de la impedancia, respectivamente, a lo largo del tiempo para un sensor como se representa en las figs. 3A y 3B a 100 kHz, 10 kHz y 1 kHz cuando se midieron durante dos días en una solución acuosa de glucosa. A diferencia de los gráficos mostrados en las figs. 2A y 2B, los gráficos de impedancia de las figs. 4A y 4B son relativamente continuos, sin picos no deseados ni otros cambios caóticos. Por otra parte, los gráficos de las figs. 4A y 4B se asemejan a los gráficos de impedancia que se obtienen al aplicar corrientes CA a un sensor con una única área de electrodo expuesta. Por tanto, el sensor 320 es adecuado para su uso con mediciones de CA (por ejemplo, como se establece en la publicación de EE. UU. n.º 2008/0214910) para determinar información útil sobre el sensor, por ejemplo, la permeabilidad de la membrana y el

estado del sensor.

La simetría de la disposición se puede apreciar con referencia a las figs. 4C y 4D. La fig. 4C es un gráfico formado por modelado de elementos finitos (modelo electrostático) que muestra la magnitud relativa del potencial con respecto a la localización a lo largo del modo de realización del sensor de las figs. 3A y 3B a voltaje máximo cuando se aplica una señal de CA al sensor. Los valores de potencial en las áreas de las áreas expuestas de electrodo de referencia 366 (véanse las figs. 3A y 3B) se muestran con los números de referencia 402. Las áreas expuestas de electrodo de trabajo 370 se muestran con los números de referencia 404 y las áreas expuestas de contraelectrodo se muestran con los números de referencia 406. Se puede apreciar que el potencial en todas las áreas de electrodo de referencia 402 es sustancialmente el mismo. Además, la conformación de la distribución de potencial general en el gráfico de la fig. 4C es simétrica. Por ejemplo, el potencial en lados opuestos de la matriz en las áreas 410 y 412 es sustancialmente el mismo, bastante diferente al modelo mostrado en la fig. 2C. Todavía además, la diferencia entre el potencial en las áreas de electrodo de referencia 402 y en las áreas de electrodo de trabajo 404 es sustancialmente la misma en toda la matriz. Es importante destacar que existen puntos planos en las áreas de electrodo de referencia 402 de modo que las áreas de electrodo de referencia expuestas situadas en las áreas 402 producen valores fiables y estables.

La simetría se puede apreciar además con referencia a la fig. 4D, que es un diagrama que muestra líneas de campo eléctrico equipotenciales a voltaje máximo para el modo de realización del sensor de las figs. 3A y 3B con una señal de CA aplicada al sensor. Se muestran las localizaciones de las áreas de electrodo expuestas 366, 368 y 370. Como se indica anteriormente, se puede considerar el campo eléctrico como una medida del cambio en el potencial de un punto a otro a lo largo la matriz, y la intensidad del campo eléctrico se representa en la fig. 4D como proporcional al número de líneas por unidad de área.

Se debe apreciar en la fig. 4D que el gradiente de potencial alrededor de las áreas expuestas de contraelectrodo y de electrodo de trabajo 368 y 370, respectivamente, es bastante alto, como lo indica la alta densidad de líneas de campo situadas sobre estas áreas. Por el contrario, la densidad de líneas de campo por encima de las áreas expuestas de electrodo de referencia 366 es escasa, lo que indica que el gradiente de potencial por encima de las áreas de electrodo de referencia es pequeño. Las líneas de campo eléctrico en la fig. 4D presentan, por tanto, otra manera de apreciar el "punto plano" en el gradiente de potencial en la posición de los electrodos de referencia, que se cree que contribuye a la capacidad de usar el sensor divulgado en el presente documento con señales de CA aplicadas al mismo.

La simetría de la distribución de potencial del modo de realización del sensor de las figs. 3A y 3B se pueden apreciar además mediante una comparación del potencial de las líneas de campo complementarias mostradas en la fig. 4D. Específicamente, las líneas de campo 420 y 422 en lados opuestos de la matriz tienen sustancialmente el mismo potencial. Lo mismo es válido, por ejemplo, para los siguientes pares de líneas de campo: 424/426; 428/430; 432/434 y 436/438. En general, el potencial medido en un lado de la matriz será sustancialmente el mismo que el potencial medido en un lado correspondiente pero opuesto de la matriz en una disposición simétrica, como se representa en las figs. 4C y 4D. Las figs. 4C y 4D ejemplifican una distribución de potencial simétrica, tal como se entiende ese término en la presente divulgación. A continuación se divulgan otros sensores que tienen disposiciones simétricas de áreas de electrodo expuestas.

Para explicar adicionalmente la disposición simétrica de las áreas de electrodo expuestas, y nuevamente sin quedar ligado a ninguna teoría específica, se cree que, cuando se usa una corriente CC con un sensor con múltiples áreas sensibles a analito, lo que se mide se puede considerar como la suma de las corrientes a través de las áreas de electrodo individuales. Sin embargo, con las corrientes CA, existen diferencias de fase que no se producen en las mediciones de CC y el nivel de corriente máxima puede ser muy alto. La contribución de la medición de las áreas de electrodo individuales depende de la impedancia entre cada área de electrodo y todas las demás áreas de electrodo, y esto varía con el tiempo a medida que cambian las características de las áreas de electrodo y el tejido circundante. Es decir, en una matriz de muchas áreas de electrodo expuestas, un cambio dado en la impedancia en un área de electrodo en una posición de la matriz puede tener un efecto diferente en la señal total que el mismo cambio en un área de electrodo en una posición diferente de la matriz, de modo que no está claro exactamente qué combinación se está midiendo en un momento dado. Se cree que esto provoca los cambios de impedancia caóticos y arbitrarios mostrados en las figs. 2A y 2B para el sensor 20.

Sorprendentemente, sin embargo, el sensor 320 muestra que, al disponer simétricamente las múltiples áreas, las mediciones de impedancia se pueden mejorar enormemente. Como se usan en esta memoria descriptiva, los términos "simétricamente", "simétrico" y variaciones de estos términos se deben interpretar de manera amplia. Por ejemplo, se puede decir para el modo de realización mostrado en la fig. 3A, que el término "simétrico" cubre en general una disposición en la que la localización relativa o relación física entre las áreas de contraelectrodo expuestas, las áreas de electrodo de referencia expuestas y las áreas de electrodo de trabajo expuestas da como resultado una distribución de potencial simétrica, por ejemplo, como la representada en las figs. 4C y 4D.

En general, una disposición simétrica de áreas de electrodo es aquella en la que las múltiples áreas de electrodo están dispuestas entre sí de tal manera que se produce una distribución de potencial simétrica cuando se aplica

una señal de CA al sensor y que todas las áreas de electrodo de trabajo expuestas tienen sustancialmente el mismo potencial. Una distribución de potencial simétrica es aquella en la que la magnitud y la fase de la impedancia a lo largo del tiempo son sustancialmente estables y sustancialmente libres de picos no deseados u otros cambios caóticos tales como los representados en las figs. 2A y 2B para el sensor 20. Como se indica anteriormente, es necesaria una distribución de potencial simétrica para poder usar el sensor con mediciones de CA.

Por el contrario, una disposición que no se consideraría "simétrica" de acuerdo con estas enseñanzas es la del sensor comparativo 20 mostrado en la fig. 1. Volviendo a la fig. 1A, se puede apreciar que la relación de las áreas de contraelectrodo y las áreas de electrodo de trabajo con la única área de electrodo de referencia es diferente en cada celda. En el caso del sensor 20, la distancia entre la única área de electrodo de referencia y las múltiples áreas de contraelectrodo y de electrodo de trabajo se incrementa a medida que se recorre la dirección longitudinal del sensor hacia su punta. Se cree que esta asimetría del área de electrodo de referencia con respecto a las áreas de electrodo de trabajo y de contraelectrodo contribuye a las lecturas de impedancia caóticas que se obtienen cuando se intenta usar dicho sensor 20 con corrientes CA. Esto se muestra adicionalmente en la distribución de potencial asimétrica y el diagrama de líneas del campo eléctrico ilustrado en las figs. 2C y 2D, respectivamente.

Esto no quiere decir que el término "simétrico" para los propósitos de estas enseñanzas requiera que las áreas de electrodo expuestas sean idénticas en todas las celdas. De hecho, como se muestra en la fig. 3A, las áreas de contraelectrodo en los extremos de la matriz forman parte de una sola celda, mientras que las áreas de electrodo interiores se comparten entre celdas contiguas. No obstante, la disposición de las áreas de electrodo en el sensor 320 es simétrica, como se usa el término en estas enseñanzas. Como se menciona anteriormente, una modificación del sensor 320 que también sería simétrica sería dividir las áreas de contraelectrodo compartidas en el centro de la matriz en dos áreas separadas y espaciadas de modo que no se compartiera ninguna área de electrodo entre ninguna de las celdas. No obstante, una disposición en la que se comparte un área de electrodo entre una o más celdas puede proporcionar excelentes mediciones de impedancia y, por tanto, se considera simétrica. Además, como se analiza en detalle a continuación, las áreas de electrodo expuestas de un tipo, por ejemplo, áreas de electrodo de referencia, se pueden formar a partir de diferentes composiciones y seguir siendo parte de una disposición simétrica de áreas de electrodo de acuerdo con estas enseñanzas.

Como otro ejemplo de áreas de electrodo compartidas entre celdas, las figs. 5A y 5B muestran un sensor 520 de acuerdo con la invención que tiene una única área de contraelectrodo que se extiende a lo largo de la dirección longitudinal del sensor. La fig. 5A es una vista en planta parcial ampliada y la fig. 5B es una vista similar excepto por la cubierta 546 retirada para mostrar el material conductor del electrodo. Al igual que con el modo de realización ilustrado con referencia a las figs. 3A y 3B, los electrodos se forman como trazados sustancialmente paralelos, a saber, el trazado de contraelectrodo 534, el trazado de electrodo de trabajo 536 y el trazado de electrodo de referencia 538, como se muestra en la fig. 5B. Se forman aberturas 552 en la película 546 para definir las localizaciones de las áreas de electrodo de referencia que estarán expuestas al líquido corporal, mientras que las aberturas 556 mostradas en líneas discontinuas en la fig. 5B se forman para las áreas de electrodo de trabajo. El área de contraelectrodo se define por una abertura alargada 554 que se extiende a lo largo de la dirección longitudinal del sensor 520 y expone el material conductor del contraelectrodo 534.

El área de contraelectrodo en este modo de realización se muestra descubierta, estando oro o paladio expuestos en los prototipos que se ensamblaron y sometieron a prueba. Esto se hizo como resultado de consideraciones de tolerancia en un procedimiento de producción de prototipos. Se prevé, sin embargo, que en modos de realización de sensor producido en masa, la única área de contraelectrodo expuesta alargada definida por la abertura alargada 554 mostrada en la fig. 5A se cubriría en cambio con, por ejemplo, una pasta de carbono, como se describe anteriormente, que serviría para reducir la impedancia del contraelectrodo. A su vez, esto reduciría la necesidad de un alto potencial para suministrar la corriente necesaria y, a su vez, reduciría adicionalmente la posibilidad de que el sensor falle.

Las áreas de electrodo de trabajo 562 están formadas por una pasta de carbono y un reactivo descrito anteriormente con referencia a los modos de realización de sensor de las figs. 1 y 3. Ocho de las nueve áreas de electrodo de referencia 565 están expuestas a través de las ventanas 552 formadas en la película 546 pero, de otro modo, están descubiertas, como se muestra en la fig. 5A. El área de electrodo de referencia central 564 está cubierta con un material de plata/cloruro de plata como se describe anteriormente. Este uso de diferentes materiales para las áreas de electrodo de una matriz es otro aspecto según la invención de estas enseñanzas, cuyo significado se analiza a continuación.

Como se puede apreciar, la disposición mostrada en la fig. 5A es simétrica en el sentido de que la localización relativa o relación física del área de contraelectrodo (o de una porción de la misma) con cada área de electrodo de trabajo en la matriz de áreas de electrodo de trabajo es sustancialmente la misma. Lo mismo se puede decir del área de contraelectrodo con respecto a cada área de electrodo de referencia en la matriz de áreas de electrodo de referencia. Las figs. 6A y 6B confirman la simetría. Las figs. 6A y 6B representan la magnitud y la fase de la impedancia, respectivamente, a lo largo del tiempo para un sensor como se representa en las figs. 5A-5B a 100 kHz, 10 kHz y 1 kHz cuando se midieron durante dos días en una solución acuosa de glucosa. Los gráficos de

impedancia en las figs. 6A y 6B son relativamente continuos, sin picos no deseados ni otros cambios caóticos. El sensor 520 es adecuado para su uso con mediciones de CA como se establece en la publicación de EE. UU. n.º 20080214910.

Esta distribución de potencial simétrica se logra con el sensor 520 aunque una de las áreas de electrodo de referencia tenga una composición de material diferente a las otras ocho áreas de electrodo de referencia. Como se puede apreciar, lograr la distribución de potencial simétrica deseada que permita el uso de mediciones de CA en numerosos modos de realización de sensor implica el uso de varias áreas de electrodo de referencia. En sensores con una única área sensible a analito, el electrodo de referencia o al menos la porción expuesta del mismo se produce típicamente con Ag/AgCl, que es una sal poco soluble que adopta un potencial estable conocido en presencia de una concentración definida de ion cloruro. Sin embargo, los iones de plata son levemente tóxicos y, si están presentes en cantidades suficientemente grandes, posiblemente podrían provocar que una estructura del sensor no superase los requisitos de la prueba de citotoxicidad. El riesgo de no cumplir los requisitos de citotoxicidad se incrementa con el uso de múltiples áreas de electrodo de referencia compuestas de Ag/AgCl. Dichos sensores pueden ser inadecuados en un entorno *in vivo*, especialmente en seres humanos.

Sin embargo, de forma bastante sorprendente, se ha descubierto que no es necesario que todas las áreas de electrodo de referencia expuestas incluyan Ag/AgCl cuando están conectadas eléctricamente entre sí. Un electrodo de un material conductor no corrosivo, tal como oro o paladio (áreas 565 en la fig. 5A) o carbono expuesto, puede detectar el potencial en una posición particular y proporcionar la retroalimentación necesaria al potencióstato para permitir el control potencióstático del sensor. En un grupo asociado de áreas de electrodo de referencia en el que solo un área 564 está cubierta con Ag/AgCl, las áreas expuestas 565 estarán al mismo potencial que soporta el área cubierta con Ag/AgCl.

Nuevamente, sin quedar vinculado a ninguna teoría específica, el extraordinario descubrimiento que se acaba de señalar se podría explicar como sigue. A altas frecuencias, por ejemplo, mayores de 10 Hz, es importante que la impedancia del electrodo de referencia sea lo suficientemente pequeña para que el potencióstato o dispositivo similar pueda proporcionar la señal de control correcta al sensor. Las áreas expuestas 565 son adecuadas para detectar el potencial en su localización a altas frecuencias porque las áreas 565 tienen una conexión de baja impedancia con el entorno a altas frecuencias. Por otro lado, a bajas frecuencias, las áreas expuestas 565 tienen una impedancia muy alta y, por lo tanto, no proporcionan un buen potencial de referencia. Sin embargo, a estas menores frecuencias, la distribución de potencial en la celda es más uniforme y se mide adecuadamente por la única área de electrodo de referencia 564 con Ag/AgCl. Por tanto, se ha descubierto que localizar la única área de electrodo de referencia con Ag/AgCl remota con respecto a varias de las otras áreas de electrodo de trabajo 562 da como resultado, no obstante, un buen potencial de referencia a bajas frecuencias, compensando por tanto las carencias resultantes de la alta impedancia de las áreas expuestas 565 a bajas frecuencias. Al usar esta enseñanza según la invención de que menos de todas y en algunos casos solo un área de electrodo de referencia tenga Ag/AgCl, el sensor según la invención tiene las ventajas de múltiples áreas de electrodo en una disposición simétrica, pero también es biocompatible.

Las figs. 6A y 6B representan la magnitud y la fase de la impedancia, respectivamente, a lo largo del tiempo para un sensor como se representa en las figs. 5A-5B a 100 kHz, 10 kHz y 1 kHz cuando se midieron durante dos días en una solución acuosa de glucosa. Los gráficos de impedancia en las figs. 6A y 6B son continuos, sin picos no deseados ni otros cambios caóticos. Por tanto, el sensor 520 es adecuado para su uso con mediciones de CA, como se establece en la publicación de EE. UU. n.º 2008/0214910, para determinar información útil sobre el sensor, por ejemplo, la permeabilidad de la membrana y el estado del sensor.

Si en un sensor solo se va a usar una única área de electrodo de referencia que tiene Ag/AgCl, es preferente colocar dicha área de electrodo de referencia con Ag/AgCl para minimizar la distancia entre ella y las áreas de electrodo de referencia descubiertas más lejanas. En el modo de realización mostrado en la fig. 5A, la posición para el área de electrodo de referencia 564 está en el centro de la matriz. Además, se prevé que más de una pero menos de todas las áreas de electrodo de referencia se puedan formar a partir de Ag/AgCl en otros modos de realización. Un experto en la técnica reconocerá fácilmente otras configuraciones adecuadas.

Otro ejemplo de una disposición simétrica de áreas de electrodo expuestas se muestra en el sensor 720 representado en las figs. 7A y 7B. La disposición de las áreas de electrodo en el sensor 720 es sustancialmente la misma que en el sensor 320 descrito anteriormente con referencia a las figs. 3A y 3B. Es decir, las aberturas 754 y 756 en la película 746 permiten que el material de cubierta, tal como pasta de carbono y pasta de carbono/reactivo, entre en contacto con el contraelectrodo y el electrodo de trabajo 734 y 736, respectivamente, para formar áreas de contraelectrodo 760 y áreas de electrodo de trabajo 762, respectivamente. De forma similar, las aberturas 752 en la película 746 definen las áreas de electrodo de referencia 765, que también se representan en la fig. 7A cubiertas con una pasta de carbono.

El sensor 720 difiere del sensor 320 en que el sensor 720 emplea solo una única área de electrodo de referencia cubierta con Ag/AgCl 764. El resto de las áreas de electrodo de referencia 765 están cubiertas con una pasta de carbono, como se acaba de indicar. Se debe entender, sin embargo, que las áreas 765 podrían estar

opcionalmente desprovistas de material de cubierta, formadas en su lugar a partir del conductor desnudo expuesto del electrodo de referencia, por ejemplo, oro o paladio, como era el caso con el sensor 520. Como era el caso con el sensor 520, las áreas del electrodo de referencia desnudo o cubierto de carbono 765 pueden detectar el potencial a altas frecuencias, pero no a bajas frecuencias. No obstante, la única área de electrodo de referencia con Ag/AgCl 764 proporciona un buen potencial de referencia a bajas frecuencias.

Las figs. 8A y 8B confirman que la distribución potencial es simétrica. Las figs. 8A y 8B representan la magnitud y la fase de la impedancia, respectivamente, a lo largo del tiempo para un sensor como se representa en las figs. 7A-7B a 100 kHz, 10 kHz y 1 kHz cuando se midieron durante dos días en una solución acuosa de glucosa. Los gráficos de impedancia en las figs. 7A y 7B son relativamente continuos, sin picos no deseados ni otros cambios caóticos. El sensor 720 es adecuado para su uso con mediciones de CA como se establece en la publicación de EE. UU. n.º 2008/0214910 y, debido a su uso limitado de Ag/AgCl, es biocompatible.

Si bien estas enseñanzas se han proporcionado hasta ahora en el contexto de un sensor sustancialmente plano que tiene múltiples capas laminadas, un experto en la técnica debería admitir que otros modos de realización de sensor que emplean múltiples áreas de electrodo expuestas pueden emplear los descubrimientos divulgados anteriormente. Por ejemplo, la fig. 9 ilustra un sensor cilíndrico 920 que incorpora los principios de simetría enseñados anteriormente. Un cable de electrodo de trabajo 930 está cubierto por material aislante 946 y tiene áreas expuestas 962 que incluyen un recubrimiento de reactivo.

El sensor 920 (que no forma parte de la invención) es un sistema de dos electrodos con un electrodo de contrarreferencia que cumple el doble propósito de mantener un potencial de referencia y completar el circuito eléctrico. El cable de conexión del electrodo de contrarreferencia 928 se extiende a lo largo de la dirección longitudinal del sensor cilíndrico y está cubierto por aislante 961. El cable del electrodo de contrarreferencia 928 tiene cuatro porciones expuestas, a saber, las áreas del electrodo de contrarreferencia 964 que están envueltas en una espiral alrededor del aislante 946. Las porciones expuestas se formarían con Ag/AgCl, como se analiza anteriormente. Si bien el modo de realización mostrado en la fig. 9 es profético y no se ha sometido a prueba, se prevé que el sensor 920 produzca una distribución de potencial simétrica debido a la disposición simétrica de las áreas de electrodo sensibles a analito expuestas. El sensor 920 es simplemente un ejemplo de cómo se pueden emplear estas enseñanzas con diversos modos de realización de sensor.

Aunque se han divulgado anteriormente en el presente documento modos de realización ejemplares que incorporan los principios de la presente invención, la presente invención no se limita a los modos de realización divulgados. En cambio, esta solicitud pretende cubrir cualquier variación, uso o adaptación de la invención usando sus principios generales, según la práctica conocida o habitual en la técnica a la que pertenece la presente invención y que está dentro de los límites de las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Un sensor electroquímico (520, 720) para someter a prueba un líquido corporal, que comprende:
 - 5 un sustrato;
 - un electrodo de trabajo formado sobre o en el sustrato;
 - 10 un contraelectrodo formado sobre o en el sustrato;
 - un electrodo de referencia formado sobre o en el sustrato y que tiene múltiples áreas de electrodo de referencia (564, 565, 764, 765) que están expuestas para el contacto con el líquido corporal, **caracterizado porque** al menos una de las múltiples áreas de electrodo de referencia (564, 764) comprende una composición de material diferente que las áreas de electrodo de referencia restantes (565, 765), por que la al menos una de las múltiples áreas de electrodo de referencia (564, 764) comprende Ag/AgCl, y **porque** menos de todas las áreas de electrodo de referencia tienen Ag/AgCl.
2. El sensor electroquímico de la reivindicación 1, en el que las áreas de electrodo de referencia restantes (565, 765) comprenden un conductor no corrosivo.
3. El sensor electroquímico de la reivindicación 2, en el que el conductor no corrosivo comprende oro, platino o carbono.
4. El sensor electroquímico de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el electrodo de trabajo comprende múltiples áreas de electrodo de trabajo (562, 762) que están expuestas para el contacto con un líquido corporal.
5. El sensor electroquímico de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que el contraelectrodo comprende múltiples áreas de contraelectrodo (760) que están expuestas para el contacto con un líquido corporal.
6. El sensor electroquímico de la reivindicación 4 y la reivindicación 5, en el que las múltiples áreas de electrodo de trabajo, las múltiples áreas de contraelectrodo y las múltiples áreas de electrodo de referencia están dispuestas simétricamente entre sí, de modo que se produce una distribución de potencial simétrica cuando se aplica una señal de CA al sensor.

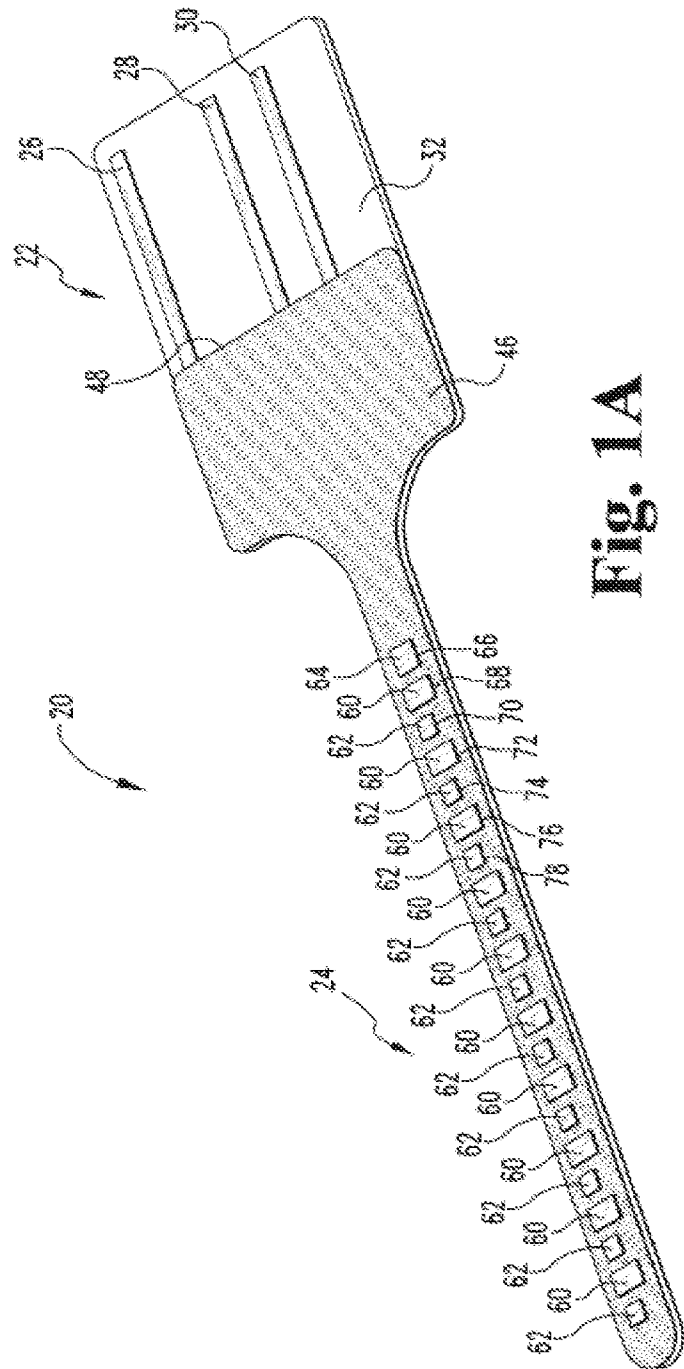


Fig. 1A

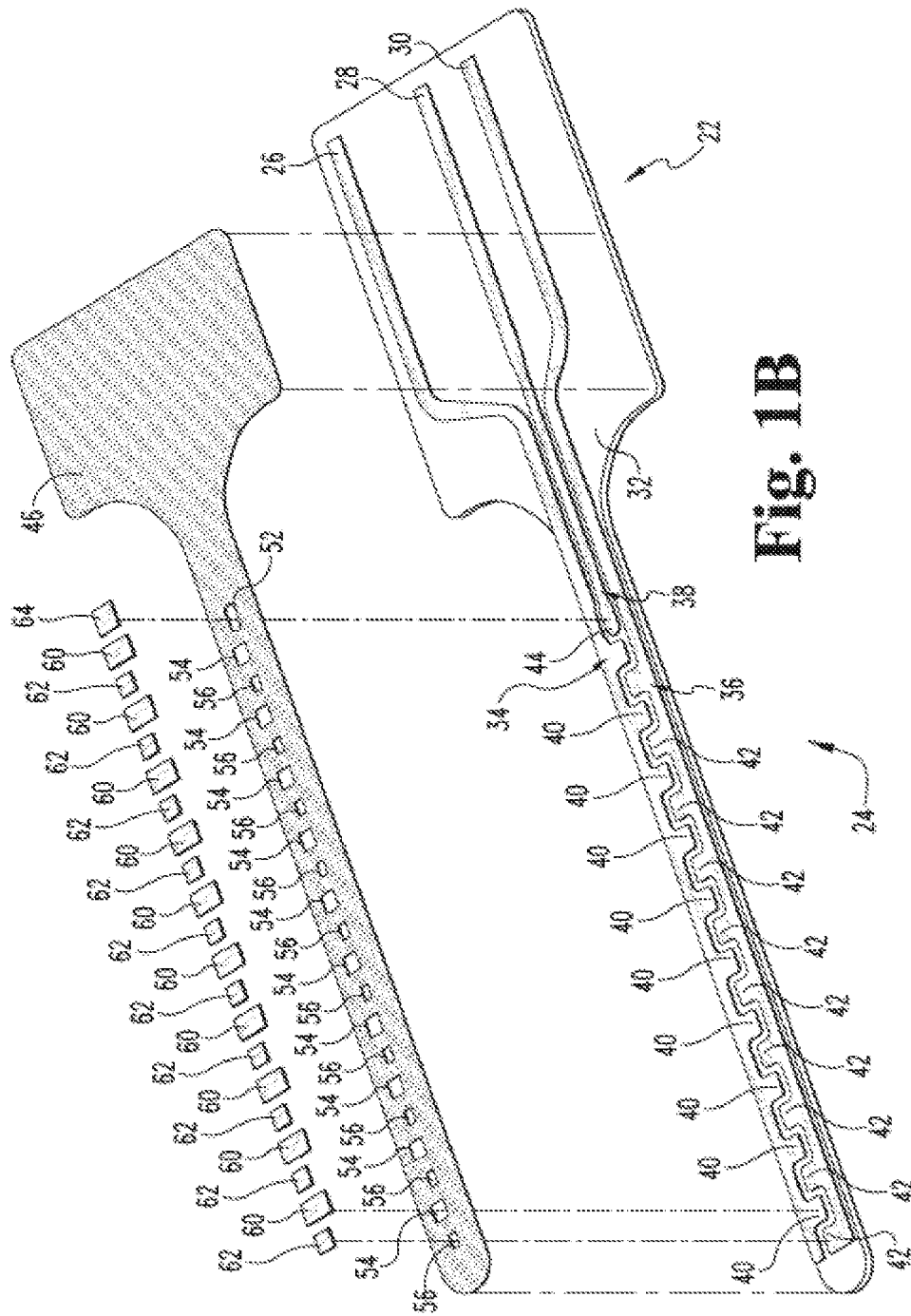


Fig. 1B

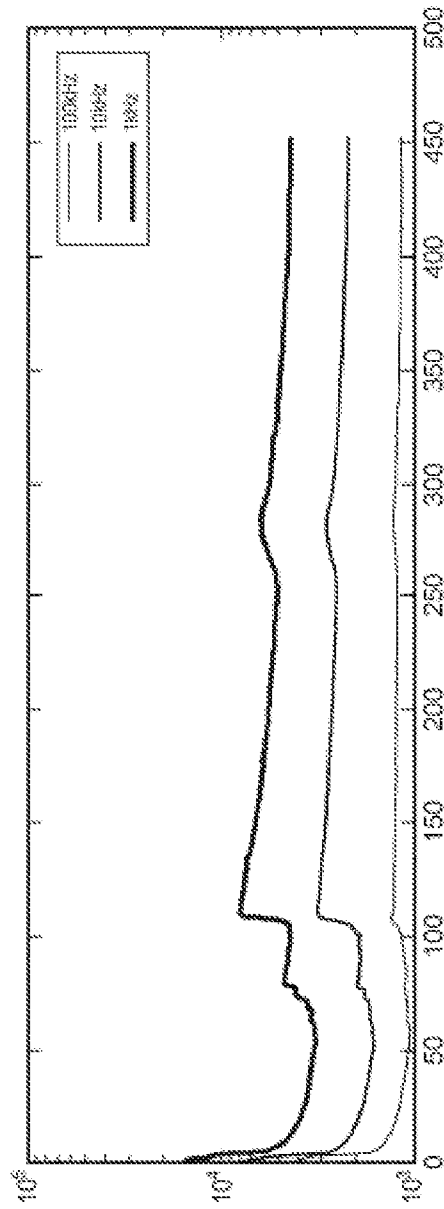


Fig. 2A

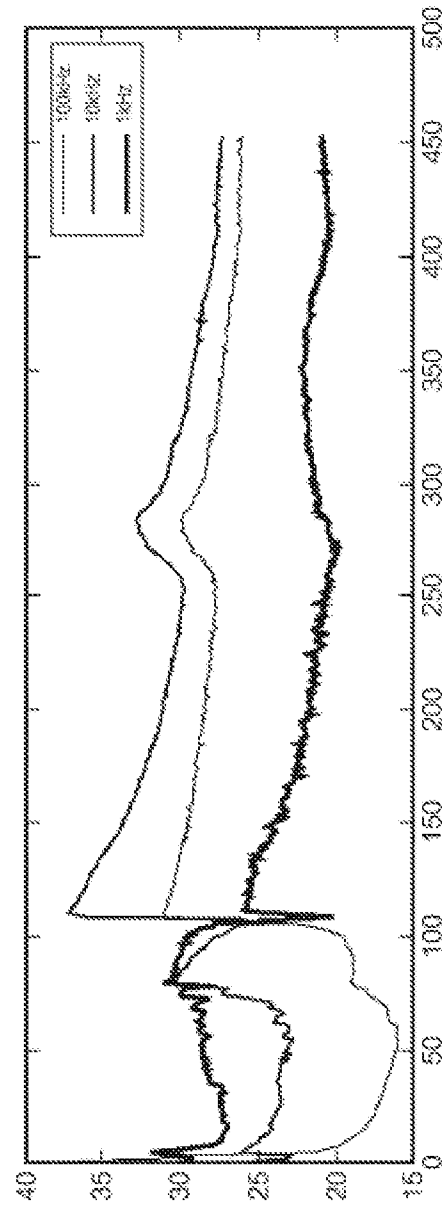
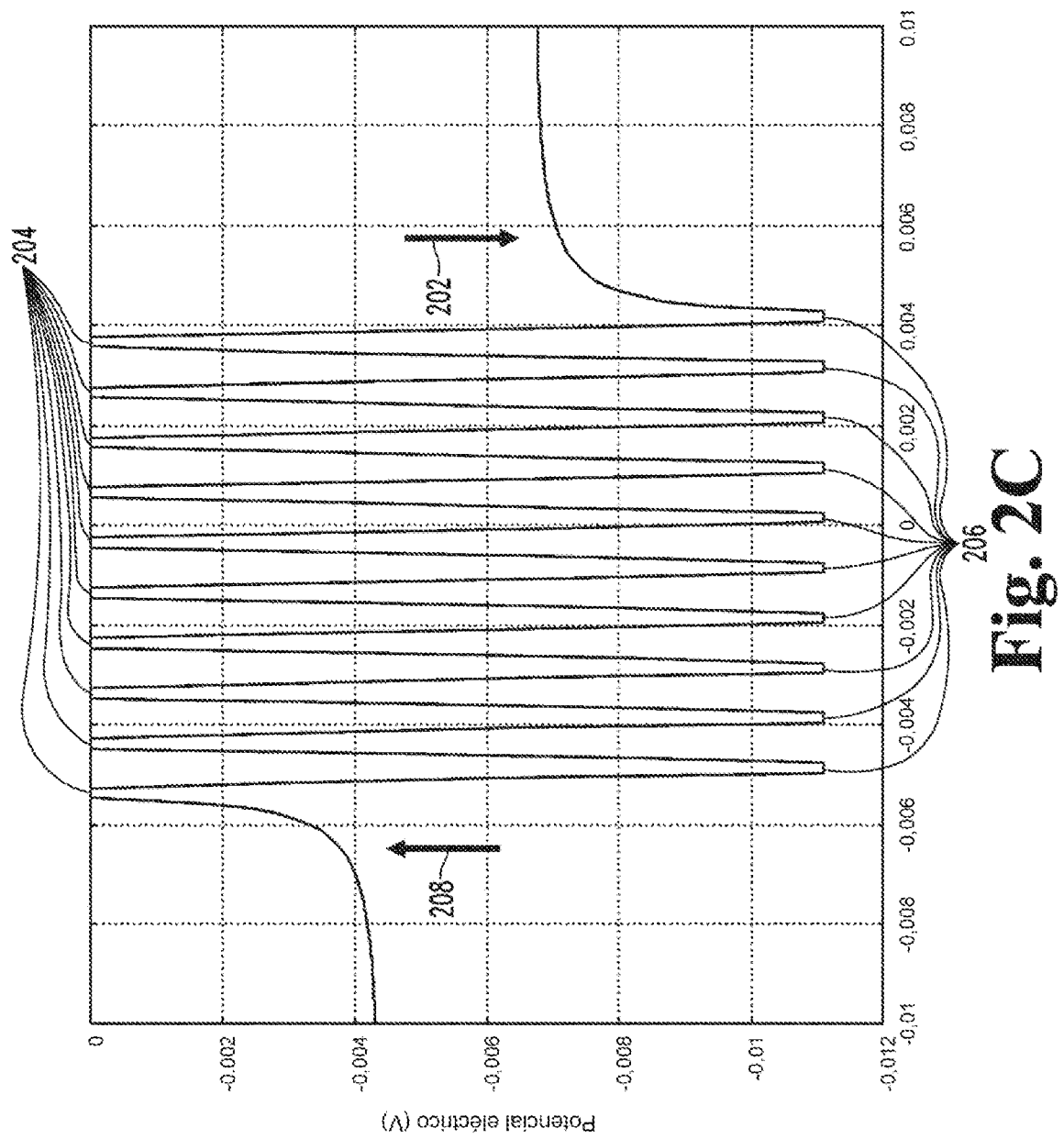


Fig. 2B



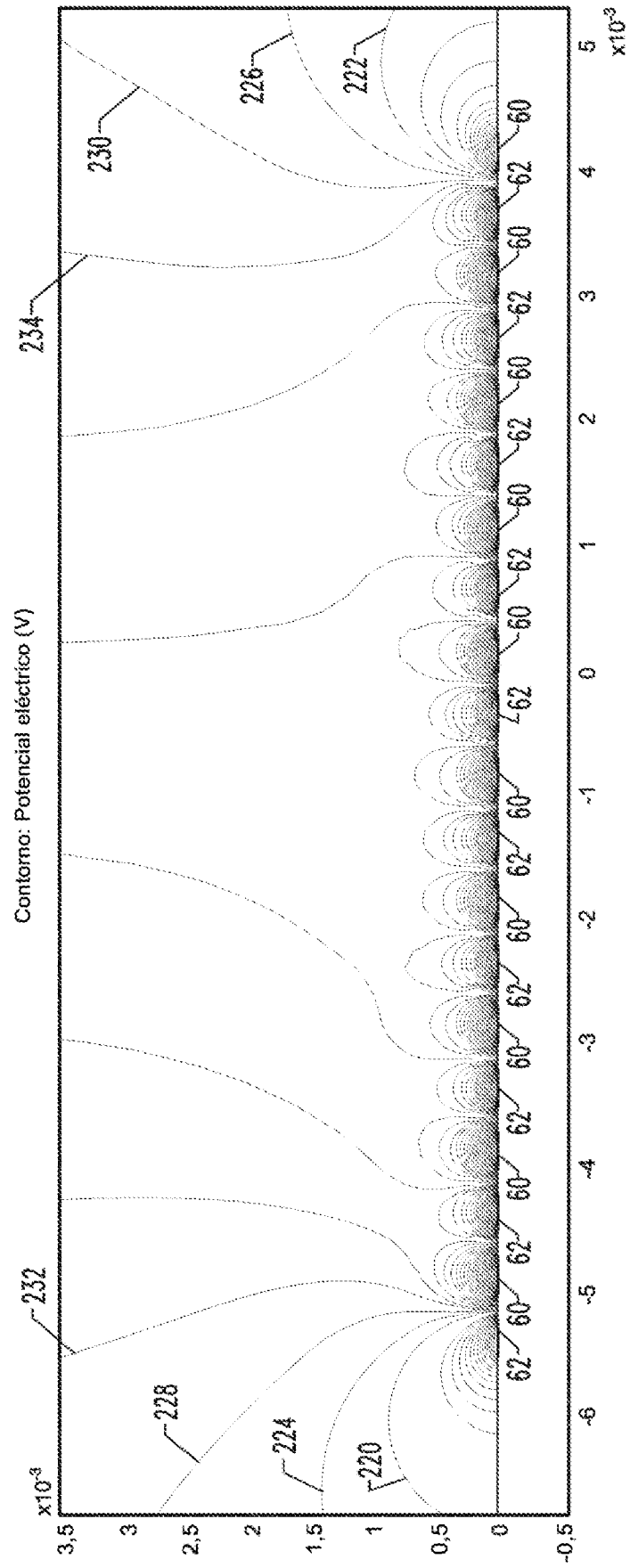
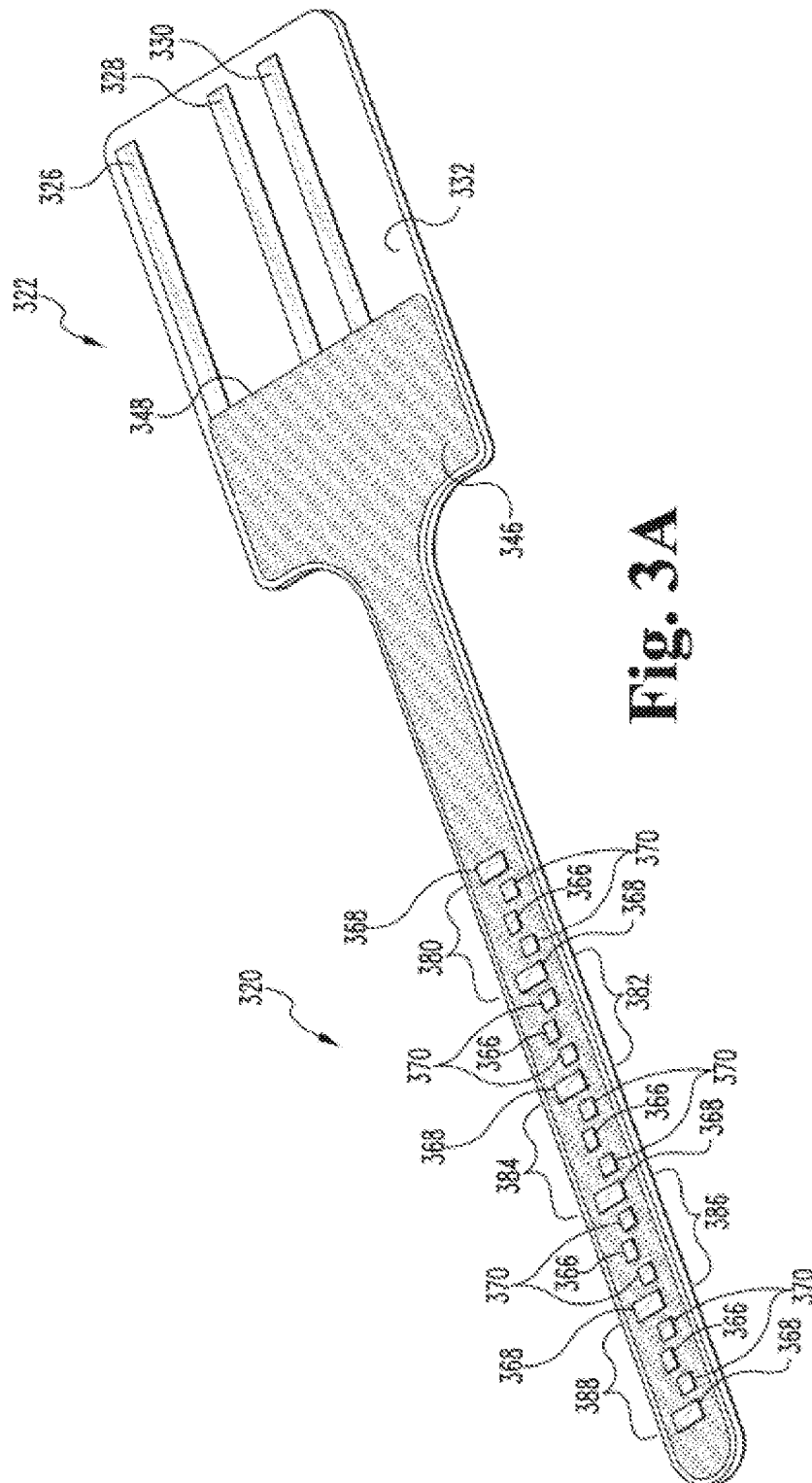


Fig. 2D



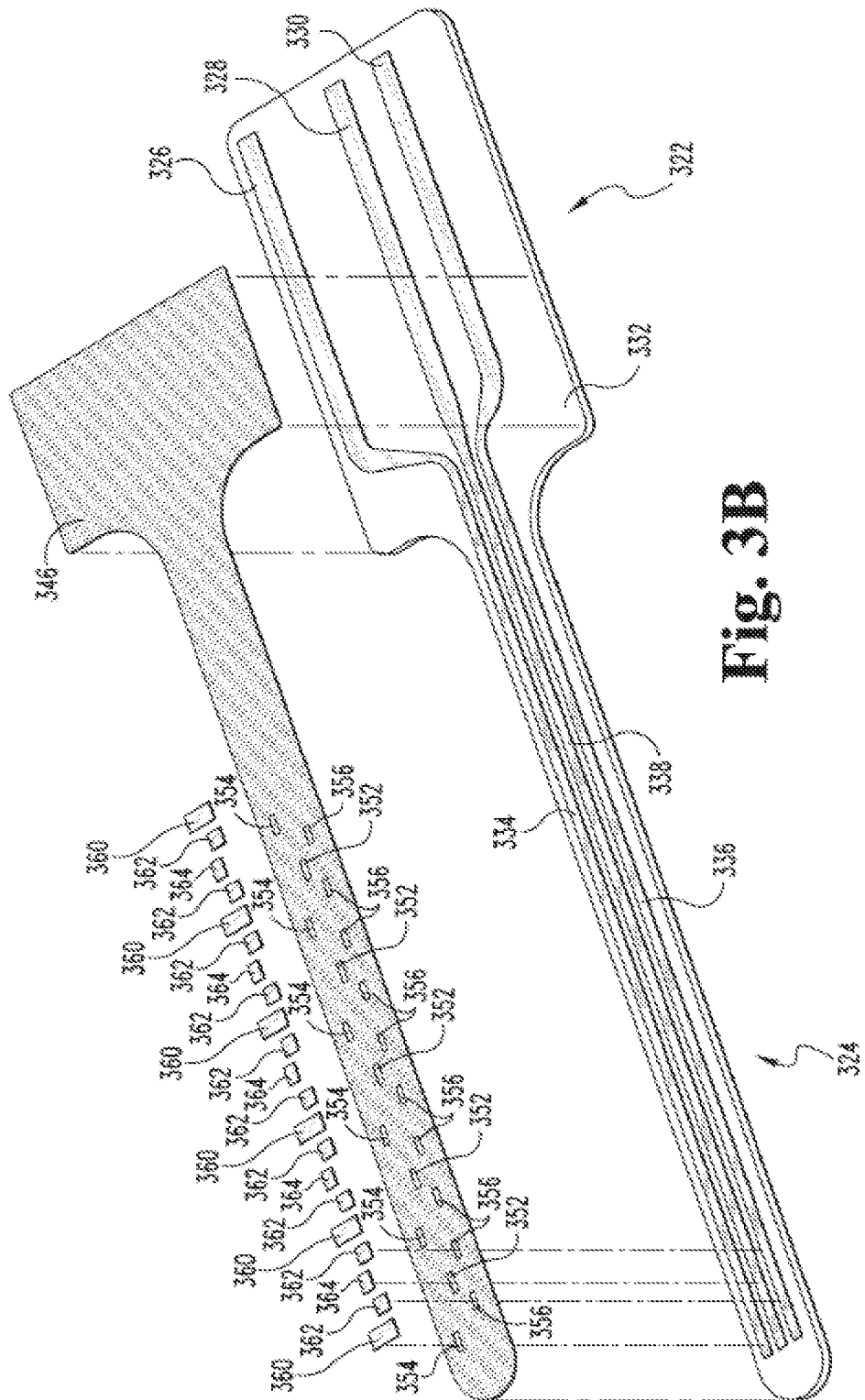


Fig. 3B

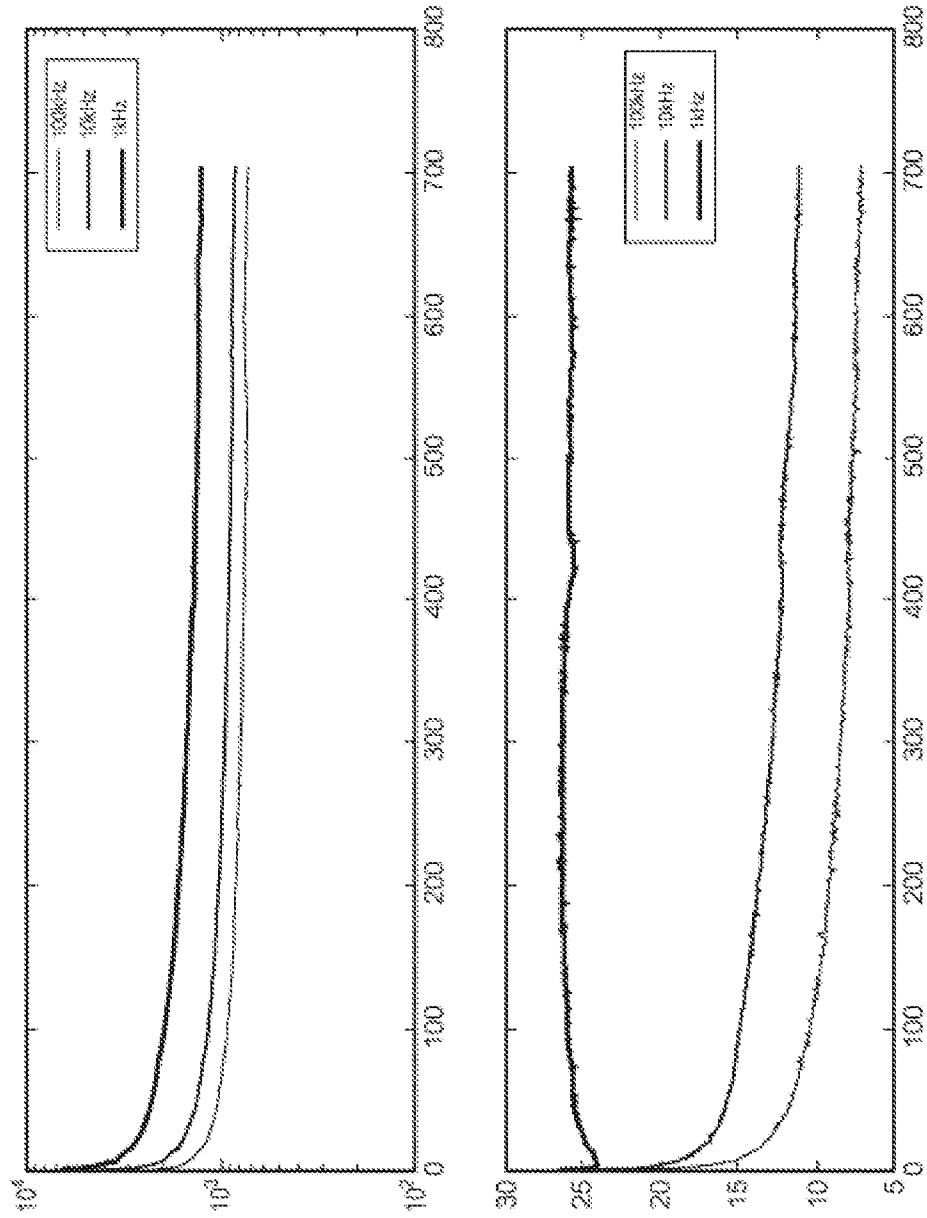


Fig. 4A

Fig. 4B

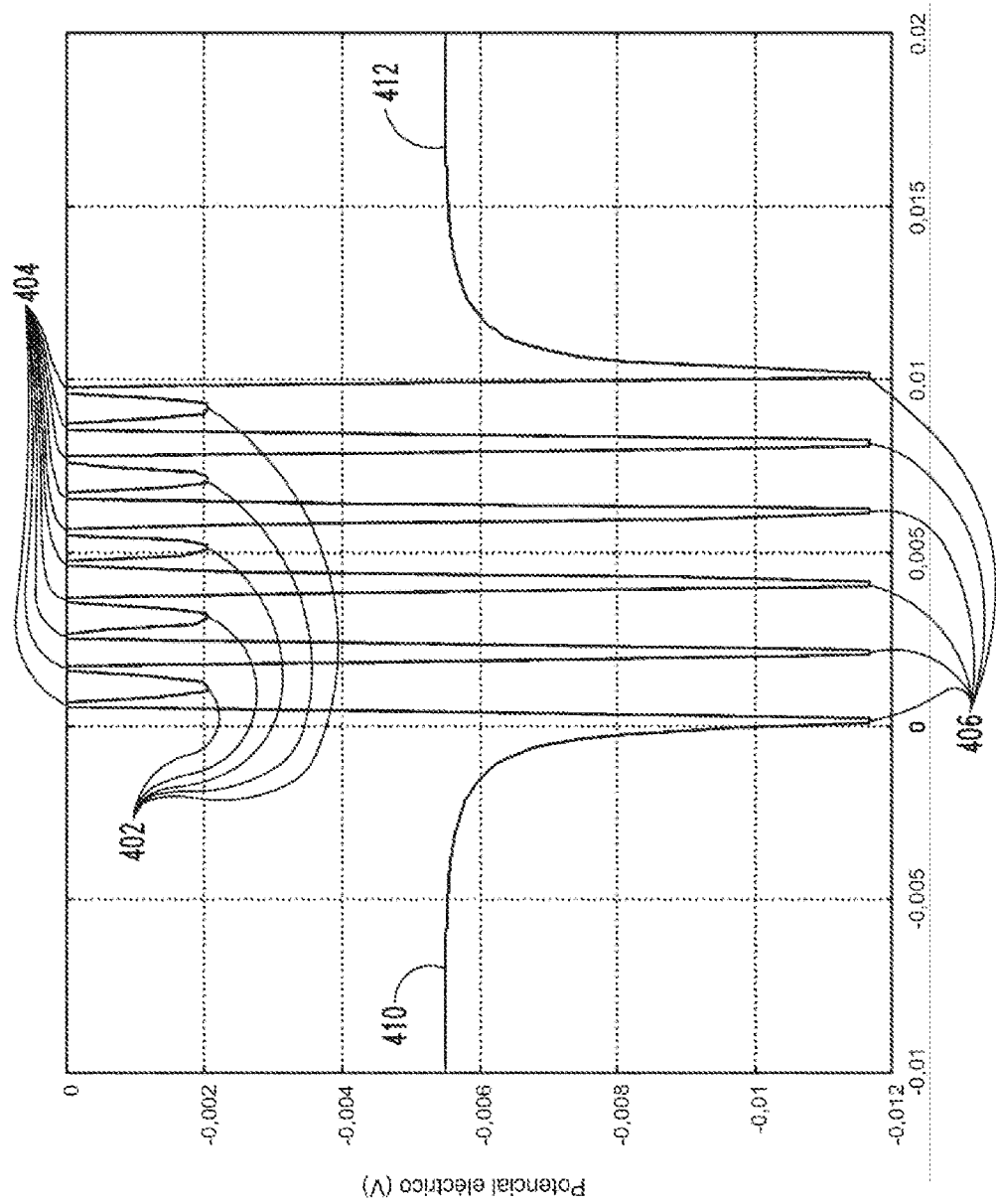


Fig. 4C

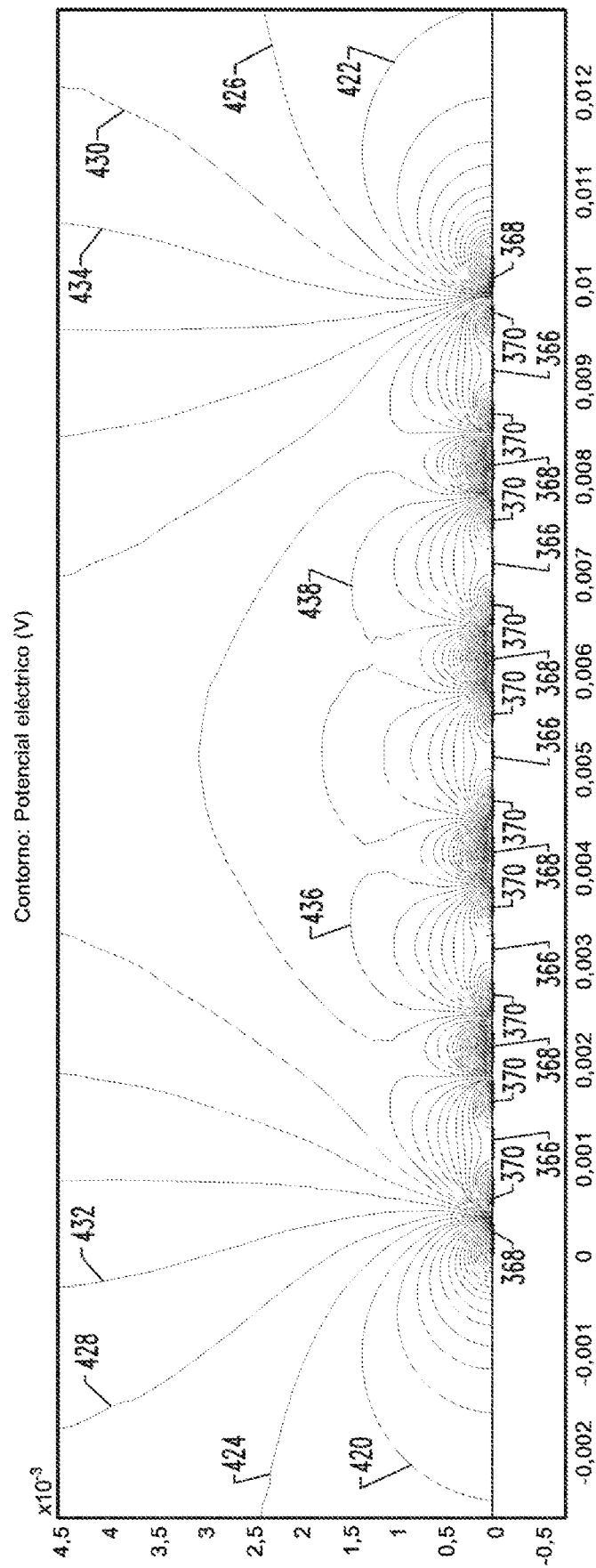


Fig. 4D

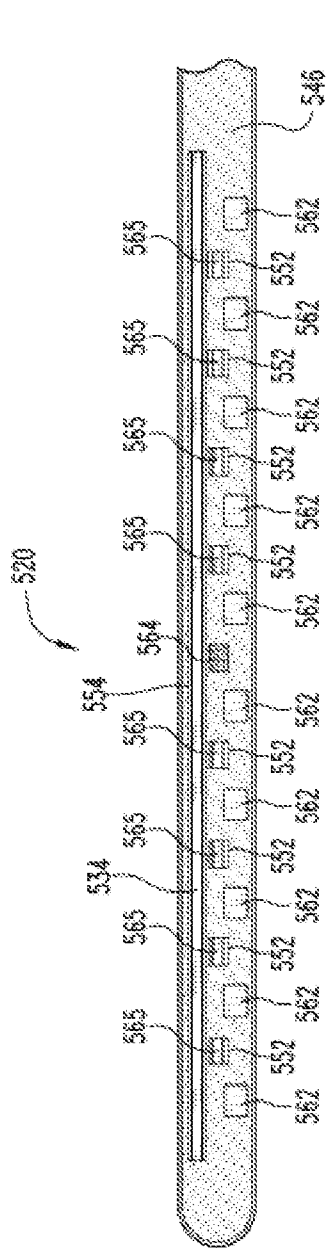


Fig. 5A

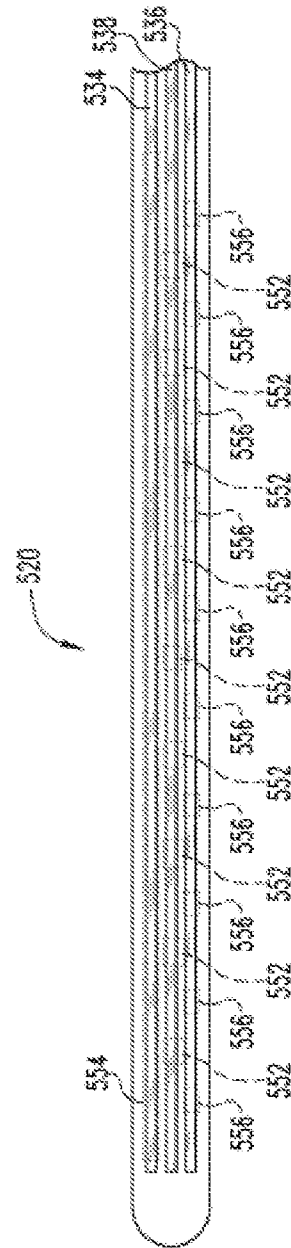


Fig. 5B

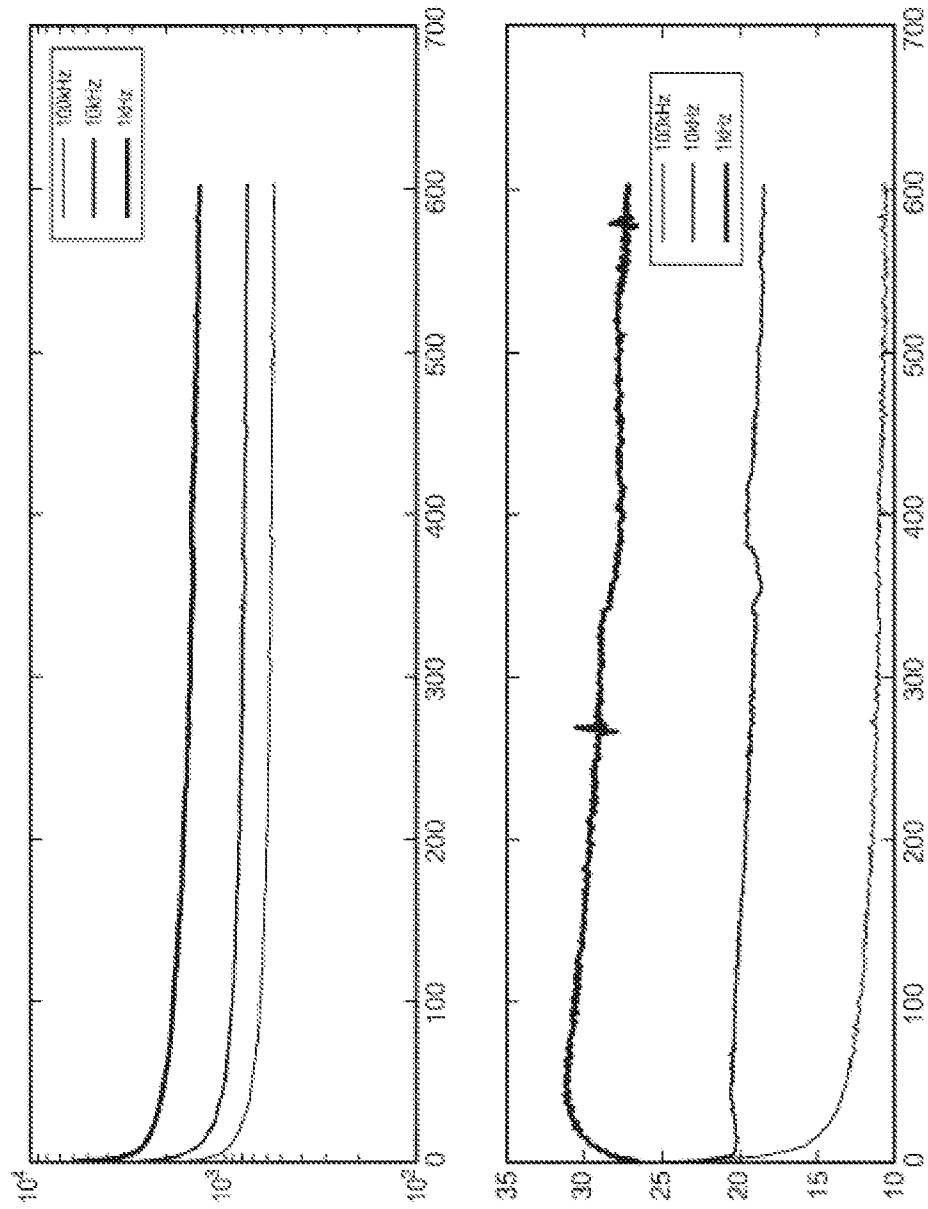


Fig. 6A

Fig. 6B

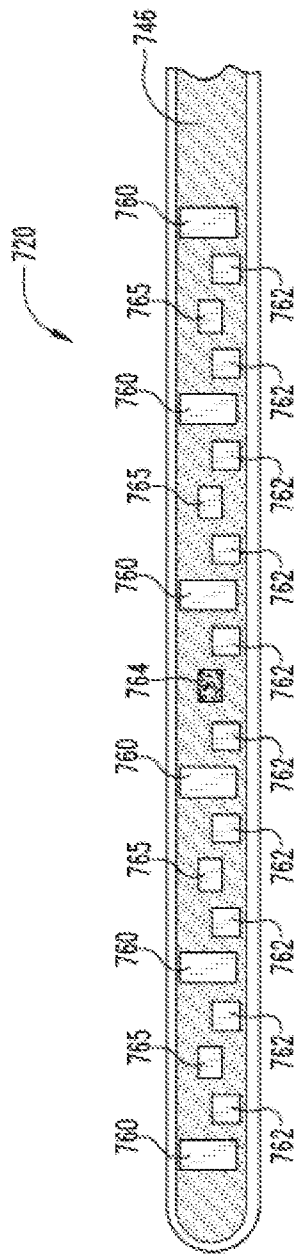


Fig. 7A

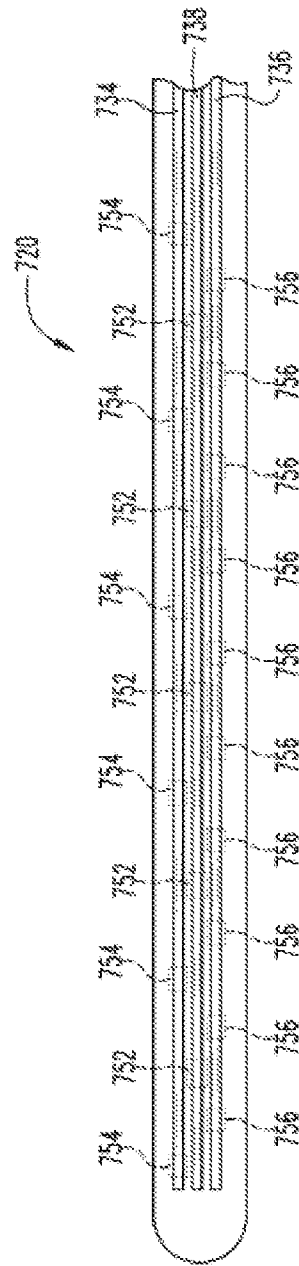


Fig. 7B

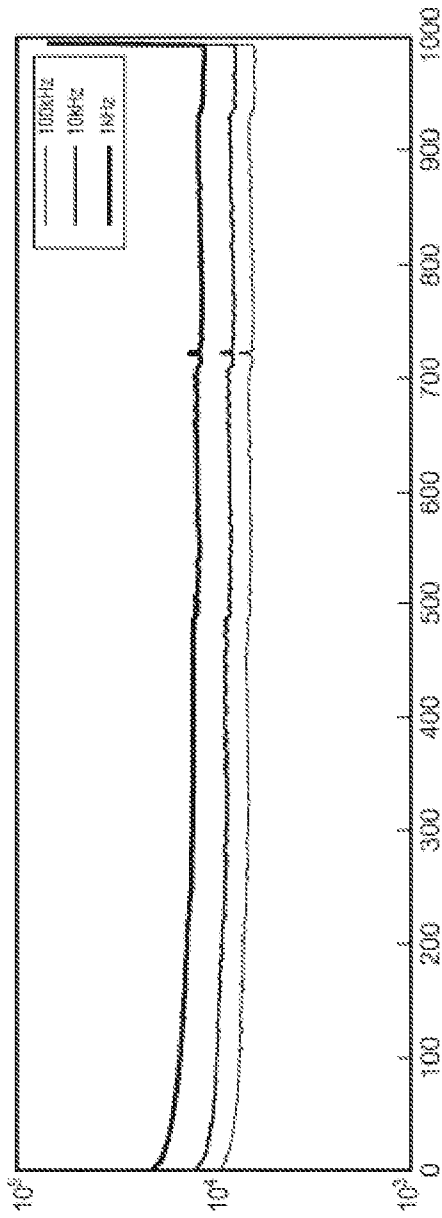


Fig. 8A

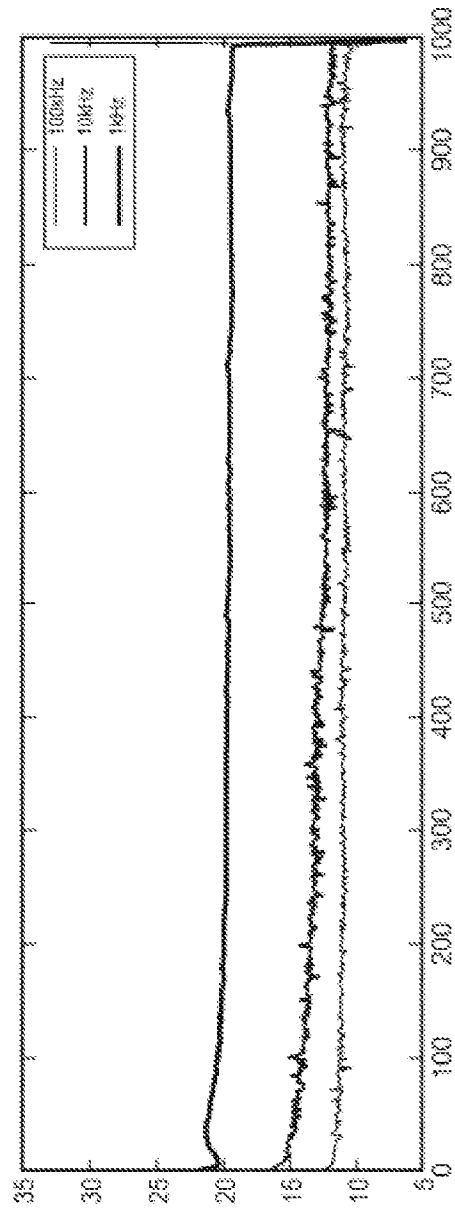


Fig. 8B

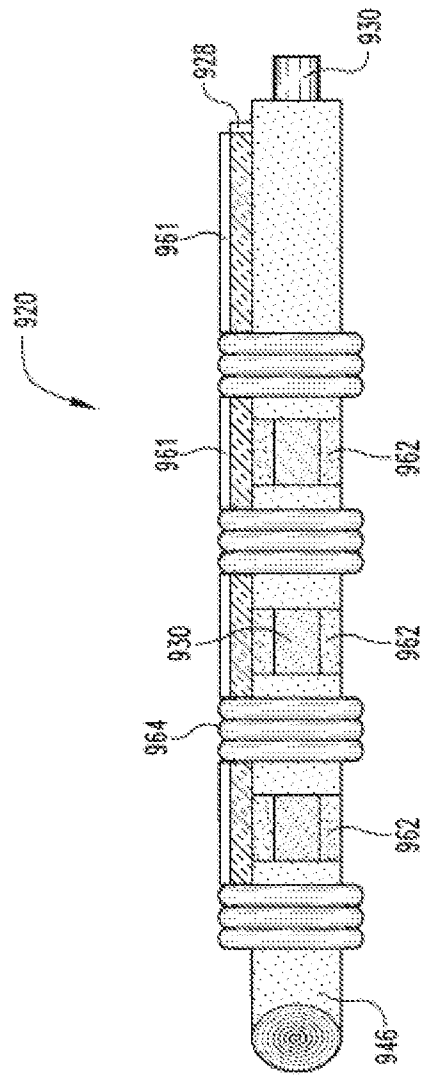


Fig. 9