(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **3 023 573**

(51) Int. Cl.:

A61B 5/1468 (2006.01)
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: **18.09.2017 E 17191602 (6)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.03.2025 EP 3457121**

(54) Título: **Sensor electroquímico para detectar al menos un analito**

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
02.06.2025

(73) Titular/es:

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

(72) Inventor/es:

SEIDEL, JONATHAN;
KAEHKOENEN, TOMMI y
PANKALLA, SEBASTIAN

(74) Agente/Representante:

LINAGE GONZÁLEZ, Rafael

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

DESCRIPCIÓN

Sensor electroquímico para detectar al menos un analito

Campo de la invención

La presente invención se refiere a un sensor electroquímico para detectar electroquímicamente glucosa en una muestra de un líquido corporal, así como a un procedimiento para fabricar el sensor electroquímico. El sensor electroquímico de acuerdo con la presente invención se puede usar, principalmente, para una vigilancia a largo plazo de la concentración de glucosa en un líquido corporal, en particular, para una vigilancia a largo plazo de un nivel de glucosa o de la concentración de glucosa en un líquido corporal. La invención se puede aplicar tanto en el campo de la atención domiciliaria como en el campo de la atención profesional, tal como en hospitales. Sin embargo, otras aplicaciones son factibles.

Técnica relacionada

La vigilancia de determinadas funciones corporales, más en particular, la vigilancia de una o más concentraciones de determinados analitos, desempeña un papel importante en la prevención y tratamiento de diversas enfermedades. Sin restringir otras posibles aplicaciones, la invención se describe en lo que sigue con referencia a la vigilancia de glucosa en un líquido intersticial. Sin embargo, la invención también se puede aplicar a otros tipos de analitos. La vigilancia de glucemia se puede realizar, específicamente, usando sensores electroquímicos además de mediciones ópticas. Los ejemplos de sensores 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.

Además de las "mediciones puntuales", en las que se toma una muestra de un líquido corporal de un usuario, es decir, un ser humano o un animal, de una manera selectiva y se examina con respecto a la concentración de analito, las mediciones continuas se han ido estableciendo progresivamente. Por tanto, en el pasado reciente, la medición continua de glucosa en el tejido intersticial, también denominada "vigilancia continua de glucosa", o abreviada como "VCG", se ha establecido como otro procedimiento importante para la gestión, vigilancia y control de un estado de diabetes. En el presente documento, una región de sensor activa se aplica directamente en un sitio de medición que, en general, se dispone en un tejido intersticial y puede, por ejemplo, convertir la glucosa en una entidad modificada usando una enzima, en particular glucosa oxidasa, en general, abreviada como "GOD". Como resultado, la corriente detectable se puede relacionar con la concentración de glucosa y, por tanto, se puede usar como una variable de medición. Los ejemplos de dichos sistemas de medición transcutáneos se describen en el documento US 6.360.888 B1 o US 2008/0242962 A1.

Típicamente, los sistemas de vigilancia continua actuales son sistemas transcutáneos o sistemas subcutáneos. En consecuencia, el sensor electroquímico en cuestión o al menos una porción de medición del mismo se puede disponer bajo la piel del usuario. Sin embargo, una parte de evaluación y control del sistema, que también se puede denominar "parche", en general, se puede localizar fuera del cuerpo de un usuario. En el presente documento, el sensor electroquímico se puede aplicar, en general, usando un instrumento de inserción, que se describe, de manera ejemplar, en el documento US 6.360.888 B1. Sin embargo, también son conocidos otros tipos de instrumentos de inserción. Además, se puede requerir que un dispositivo de medición que también puede actuar como una parte de control, típicamente, se pueda localizar fuera del tejido corporal y que tiene que estar en comunicación con el sensor electroquímico. En general, la comunicación se establece proporcionando al menos un contacto eléctrico entre el sensor electroquímico y el dispositivo de medición, en el que el contacto puede ser un contacto eléctrico permanente o un contacto eléctrico liberable. Son conocidas, en general, y también se pueden aplicar, otras técnicas para proporcionar contactos eléctricos, tales como por contactos de resorte apropiados.

En los sistemas de medición continua de glucosa, la concentración del analito glucosa se puede determinar empleando un sensor electroquímico que comprende una celda electroquímica que tiene al menos un electrodo de trabajo y un contraelectrodo. En el presente documento, el electrodo de trabajo puede tener una capa de reactivo que comprende una enzima con un cofactor de enzima redox activo adaptado para apoyar la oxidación del analito en el líquido corporal. Además, el electrodo de trabajo, normalmente, tiene una capa de sostén de cobre depositada sobre un sustrato sobre el que se depositan galvánicamente contactos de oro. Sin embargo, este tipo de disposición carece de flexibilidad mecánica puesto que plegar el sensor electroquímico puede fácilmente dar como resultado una delaminación del oro y el cobre del sustrato. Como resultado, el cobre se puede volver electroquímicamente accesible, con lo que se puede generar una corriente de oxidación como corriente de fuga que puede influir en la medición.

El documento EP 0 177 743 A2 divulga un electrodo enzimático que comprende un portador, una enzima inmovilizada sobre una parte de la superficie exterior del portador, una película de recubrimiento que consiste en una película delgada permeable a un sustrato para la enzima y que recubre la porción donde se inmoviliza la enzima, y un electrodo interno que puede aplicar voltaje a la porción. Se preparó un electrodo de GOD usando un electrodo de minirrejilla como electrodo interno. Para este propósito, se colocó una solución que comprendía GOD

en un disolvente sobre una capa de almacenamiento y el disolvente se retiró por evaporación. Después de esto, se colocó un electrodo de minirrejilla de oro y se fijó por una red de nailon sobre la capa de almacenamiento resultante. Además, se colocó la solución de GOD sobre el electrodo de minirrejilla de oro a través de la red de nailon y se hizo evaporar el disolvente, hasta que, finalmente, el electrodo de minirrejilla de oro se conectó con un cable conductor por medio de un agente de unión conductor.

El documento US 2012/088993 A1 divulga un sensor electroquímico que emplea múltiples áreas de electrodos que están expuestas al contacto con un líquido corporal. En la figura 3B hay cubiertas de contraelectrodo (360), cubiertas de electrodo de trabajo (362) y cubiertas de electrodo de referencia (364), que se localizan en un lado de un sustrato base (322).

El documento US 2011/284393 A1 divulga una tira reactiva analítica de base electroquímica para la determinación de un analito (por ejemplo, glucosa) en una muestra de líquido corporal con una capa base eléctricamente aislante y una capa conductora estampada. La capa conductora estampada incluye un contraelectrodo y un electrodo de trabajo, en el que el electrodo de trabajo tiene áreas electroquímicamente inertes, que se configuran como cuadrados, y áreas electroquímicamente activas, que se configuran como un retículo.

El documento WO 2010/028708 A1 divulga un sistema de electrodo para medir la concentración de un analito en condiciones *in vivo*, que comprende un contraelectrodo que tiene un conductor eléctrico, un electrodo de trabajo que tiene un conductor eléctrico sobre el que se dispone una capa enzimática que contiene moléculas de enzima inmovilizadas para la conversión catalítica del analito, y una barrera de difusión que ralentiza la difusión del analito desde el líquido corporal que rodea al sistema de electrodo hasta las moléculas de enzima. El sistema proporciona la capa enzimática en forma de múltiples campos que se disponen sobre el conductor del electrodo de trabajo a una distancia entre sí. Para este propósito, el electrodo de trabajo se cubre por una capa eléctricamente aislante, en el que los múltiples campos se disponen encima de aberturas comprendidas por la capa eléctricamente aislante.

A pesar de las ventajas implicadas por los dispositivos y procedimientos mencionados anteriormente conocidos en la técnica, todavía persisten dificultades técnicas, en particular, con respecto al diseño y fabricación de sensores electroquímicos. Especialmente, el diseño actual de los sensores electroquímicos que se fabrican de acuerdo con el procedimiento como se divulga en el documento WO 2010/028708 A1 requiere que se deposite una pasta enzimática con mucha exactitud en las aberturas que están comprendidas por una capa eléctricamente aislante para cubrir minuciosamente la superficie eléctricamente conductora del electrodo de trabajo.

Problema que se va a resolver

Por lo tanto, un objetivo de la presente invención es proporcionar un sensor electroquímico para detectar electroquímicamente glucosa en una muestra de un líquido corporal, así como un procedimiento para fabricar el sensor electroquímico, que evite al menos parcialmente las deficiencias de los dispositivos y procedimientos conocidos de este tipo.

En particular, es deseable proporcionar un sensor electroquímico que, por una parte, pueda comprender un diseño de sensor mecánicamente flexible mientras que, por otra parte, se puedan reducir los esfuerzos de fabricación en comparación con los procedimientos de fabricación conocidos, específicamente, con respecto a un incremento de la tolerancia de posición.

Sumario de la invención

Este problema se resuelve por un sensor electroquímico para detectar electroquímicamente glucosa en una muestra de un líquido corporal que tiene los rasgos característicos de las reivindicaciones independientes, así como por un procedimiento para fabricar el sensor electroquímico. Los modos de realización preferentes de la invención, que se pueden conseguir de manera aislada o en cualquier combinación arbitraria, se divulgan en las reivindicaciones dependientes.

Como se usa en lo que sigue, los términos "tener", "comprender" o "incluir" o cualquier variación gramatical arbitraria de los mismos se usan de forma no excluyente. Por tanto, estos términos se pueden referir tanto a una situación en la que, además del rasgo característico introducido por estos términos, no están presentes otros rasgos característicos en la entidad descrita en este contexto como a una situación en la que están presentes uno o más 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 un elemento C, elementos C y D o incluso otros elementos.

Además, cabe destacar que los términos "al menos uno", "uno o más" o expresiones similares que indican que un rasgo característico o elemento puede estar presente una vez o más de una vez, típicamente se usarán solo una vez cuando se introduce el rasgo característico o elemento respectivo. En lo que sigue, en la mayoría de los casos,

cuando se hace referencia al rasgo característico o elemento respectivo, las expresiones "al menos uno" o "uno o más" no se repetirán, a pesar del hecho de que el rasgo característico o elemento respectivo pueda estar presente una vez o más de una vez.

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

Como se usa en el presente documento, el término "sistema de sensor" que, de forma alternativa, también se puede indicar por el término "conjunto de sensor", se refiere a un dispositivo que se configura para llevar a cabo al menos un análisis médico. Para este propósito, el sistema de sensor puede ser un dispositivo configurado para realizar al menos un propósito diagnóstico y, específicamente, que comprende al menos un sensor de analito para realizar el al menos un análisis médico. El sistema de sensor puede comprender, específicamente, un conjunto de dos o más componentes que pueden interactuar entre sí, tal como para realizar uno o más propósitos diagnósticos, tal como para realizar el análisis médico. Específicamente, los dos o más componentes pueden realizar al menos una detección del al menos un analito en el líquido corporal y/o para contribuir a la al menos una detección del al menos analito en el líquido corporal.

Como se describe a continuación con más detalle, el sistema de sensor comprende un conjunto que tiene al menos un primer componente adaptado para detectar al menos un analito en una muestra de un líquido corporal, especialmente, realizando al menos una medición, al menos un segundo componente configurado para realizar al menos una medición en interoperación con el al menos primer componente y para determinar un valor de analito en la muestra del líquido corporal evaluando la al menos una medición, y al menos un tercer componente configurado para proporcionar interoperación entre el al menos un primer componente y el al menos un segundo componente.

Como se usa en general, los términos "paciente" y "usuario" se pueden referir a un ser humano o un animal, independientemente de si el ser humano o animal, respectivamente, pueda estar en un estado sano o pueda padecer una o más enfermedades. Como ejemplo, el paciente o el usuario puede ser un ser humano o un animal que padezca diabetes. Sin embargo, adicionalmente o de forma alternativa, la invención puede ser aplicable a otros tipos de usuarios, pacientes o enfermedades.

Como se usa además en el presente documento, la expresión "líquido corporal" se puede referir, en general, a un fluido, en particular un líquido, que puede estar presente típicamente en un cuerpo o un tejido corporal del usuario o del paciente y/o que 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 se puede configurar al menos para detectar el al menos un analito dentro del tejido corporal.

Como se usa además en el presente documento, el término "analito" se puede referir 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 para un personal facultativo, tal como para 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 lo que sigue con particular referencia a una vigilancia de glucosa en un líquido intersticial. Como se usa en general, al menos una propiedad del analito se puede caracterizar por un "valor" relacionado con esta propiedad, tal como una concentración, del analito. Sin embargo, también pueden ser factibles otros tipos de propiedades, tales como sustancias de interferencia o "interferentes", es decir, sustancias redox activas adicionales comprendidas por el líquido corporal que se pueden oxidar de modo similar y, por tanto, pueden generar otros electrones que se pueden detectar como una corriente adicional. El sensor electroquímico de acuerdo con la presente invención es para la detección de glucosa en una muestra de un líquido corporal.

En un primer aspecto de la presente invención se divulga un sensor electroquímico para detectar

electroquímicamente glucosa en una muestra de un líquido corporal como se define en la reivindicación 1 adjunta. En consecuencia, el sensor electroquímico comprende un sustrato que tiene una región proximal y una región distal, en el que la región proximal comprende al menos un elemento de contacto que se configura para comunicarse con un dispositivo de medición, en el que el sensor electroquímico comprende al menos un electrodo de trabajo localizado en la región distal localizada en el lado frontal del sustrato y al menos un contraelectrodo localizado en el lado posterior del sustrato, en el que el electrodo de trabajo tiene una pluralidad de campos enzimáticos, comprendiendo cada campo enzimático al menos una enzima, estando configurada la enzima para proporcionar una reacción con la glucosa, en el que el electrodo de trabajo comprende además al menos un trazo conductor, en el que cada uno de los campos enzimáticos se localiza parcialmente en el trazo conductor, en el que el electrodo de trabajo comprende una multiplicidad de trazos conductores, formando la multiplicidad de trazos conductores una rejilla, en el que el sensor electroquímico comprende además al menos un electrodo de referencia, en el que el electrodo de referencia se localiza en la región proximal del sustrato.

Como se usa en el presente documento, la expresión "sensor electroquímico" se refiere a un sensor que se adapta para realizar al menos una medición electroquímica, en particular, una pluralidad o serie de mediciones electroquímicas, para detectar la al menos una sustancia comprendida dentro del líquido corporal usando un procedimiento amperométrico. Especialmente, la expresión "medición electroquímica" se refiere a una detección de una propiedad electroquímicamente detectable de la sustancia, tal como una reacción de detección electroquímica, empleando procedimientos amperométricos. 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 al menos una señal de medición eléctrica que puede indicar directa o indirectamente la presencia y/o el grado 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.

En un modo de realización en particular preferente de la presente invención, el sensor electroquímico puede ser total o parcialmente implantable y se puede adaptar, por tanto, para realizar la detección de la glucosa en el líquido corporal en un tejido subcutáneo, en particular, en un líquido intersticial. Como se usa en el presente documento, los términos "implantable" o "subcutáneo" se refieren a disponerse totalmente o al menos parcialmente dentro del tejido corporal del paciente o del usuario. Para este propósito, el sensor electroquímico puede comprender una porción insertable, en el que el término "porción insertable" se puede referir, en general, a una parte o componente de un elemento configurado para ser insertable en un tejido corporal arbitrario mientras que otras partes o componentes pueden permanecer fuera del tejido corporal. Preferentemente, la porción insertable puede comprender total o parcialmente una superficie biocompatible, es decir, una superficie que puede tener los menores efectos perjudiciales posibles sobre el usuario, el paciente o el tejido corporal, al menos durante la duración típica de uso. Para este propósito, la porción insertable se puede cubrir total o parcialmente con al menos una membrana biocompatible, tal como al menos una membrana polimérica o membrana de gel que, por una parte, puede ser permeable para el líquido corporal o al menos para la glucosa comprendida en el mismo y que, por otra parte, puede retener sustancias detectoras, tales como uno o más productos químicos de prueba dentro del sensor electroquímico, evitando, por tanto, una migración de los mismos hacia el tejido corporal.

Además, el sensor electroquímico comprende un sustrato que tiene una región proximal y una región distal, en el que la región proximal del sustrato comprende al menos un elemento de contacto que se configura para comunicarse con el dispositivo de medición. Como se usa, en general, la expresión "elemento de contacto" se refiere a una unidad que se configura para la comunicación con el dispositivo de medición y que, por tanto, puede comprender al menos un contacto eléctrico que se adapta para proporcionar un contacto eléctrico con un contacto eléctrico correspondiente del dispositivo de medición. Sin embargo, también se pueden concebir otros tipos de comunicación entre el sensor electroquímico y el dispositivo de medición, en particular, usando un elemento de contacto que se puede adaptar para la comunicación inalámbrica.

Como se usa, en general, el término "sustrato" se refiere a un cuerpo de conformación arbitraria que se configura para portar y/o sostener elementos que se localizan sobre el sustrato. Para este propósito, el sustrato puede comprender, preferentemente, un material eléctricamente aislante que pueda proporcionar suficiente estabilidad mecánica a los elementos localizados sobre el sustrato y, además, aislamiento eléctrico a los electrodos y cables conductores correspondientes. Preferentemente, el sustrato puede ser un sustrato flexible que puede comprender, especialmente, un material eléctricamente aislante plegable que puede ser biocompatible. En el presente documento, el material plegable y eléctricamente aislante puede comprender al menos uno de poliimida (PI), poli(tereftalato de etileno) (PET), poli(naftalato de etileno) (PEN), polipropileno (PP), poliamida (PA), vidrio flexible o silicio. Sin embargo, también se pueden usar como sustrato otros materiales eléctricamente aislantes y biocompatibles.

Preferentemente, el sustrato se refiere a una forma tridimensional que se extiende predominantemente en dos direcciones, que normalmente se indican con los términos "longitud" y "anchura", respectivamente, mientras que la tercera dirección, que normalmente se indica con el término "altura", es menos pronunciada. En particular, tanto la longitud como la anchura del sustrato exceden la altura del sustrato en un factor de al menos 5, preferentemente de al menos 10, más preferentemente de al menos 25. Además, el sensor electroquímico se puede proporcionar

en forma de un elemento de prueba, en particular, una tira reactiva, en la que la longitud del sustrato puede exceder la anchura del sustrato en un factor de al menos 2, preferentemente de al menos 5, más preferentemente de al menos 10. Sin embargo, también pueden ser factibles otras extensiones del sustrato.

Además, las expresiones "región proximal" y "región distal" se refieren a particiones respectivas del sustrato, que se pueden asignar por cualquier término considerando si portan y/o sostienen el al menos un elemento de contacto configurado para comunicarse con el dispositivo de medición o no. Como resultado, la partición del sustrato, que porta y/o sostiene el al menos un elemento de contacto configurado para comunicarse con el dispositivo de medición, se denomina "región proximal", mientras que la partición del sustrato, que porta y/o sostiene el al menos un electrodo de trabajo como se describe a continuación con más detalle, se indica como "región distal". Por lo tanto, puede ser factible que la región proximal y la región distal sean regiones distintas en el sustrato con respecto entre sí. Sin embargo, también es posible que pueda existir una superposición entre la región proximal y la región distal.

De acuerdo con la presente invención, el sensor electroquímico se dispone en forma de un sensor de campo múltiple. Como resultado, el electrodo de trabajo comprende una pluralidad de campos enzimáticos, tales como 2, 4, 6, 8, 9, 10, 12 o más campos enzimáticos. A diferencia de una capa enzimática habitual que, típicamente, se proporciona de modo que cubra al menos parcialmente o, preferentemente, totalmente una superficie del electrodo de trabajo que se puede configurar para entrar en contacto con el líquido corporal en forma de una única capa continua, el término "campos enzimáticos" se refiere a áreas individuales en la superficie respectiva del electrodo de trabajo, en los que cada una de las áreas individuales que se configuran para entrar en contacto con el líquido corporal comprende la enzima, pero se localiza a una distancia de cada uno de los campos enzimáticos contiguos. En el presente documento, cada uno de los campos enzimáticos comprende la al menos una enzima que se configura para proporcionar una reacción con la glucosa, en el que la enzima se proporciona en la misma concentración para cada uno de los campos enzimáticos. Como resultado de proporcionar la misma concentración, se puede generar un campo eléctrico más homogéneo dentro del electrodo de trabajo.

En consecuencia, los campos enzimáticos se pueden disponer, preferentemente, uno al lado del otro de modo paralelo sobre la superficie respectiva del electrodo de trabajo, en los que los campos enzimáticos contiguos están separados entre sí por un espacio que se mantiene libre de la enzima. Preferentemente, los campos enzimáticos contiguos pueden estar espaciados al menos 3 mm, preferentemente al menos 5 mm, entre sí. Como resultado, una serie de múltiples campos enzimáticos individuales de un único electrodo de trabajo se puede considerar como una pluralidad de electrodos de trabajo dispuestos en serie, proporcionando, por tanto, una mejora de una proporción señal-ruido de la señal de medición.

En particular, a diferencia del documento WO 2010/028708 A1 como se cita anteriormente, en el que el electrodo de trabajo se cubre por una capa eléctricamente aislante, en el que los múltiples campos se disponen encima de aberturas comprendidas por la capa eléctricamente aislante, el electrodo de trabajo de acuerdo con la presente invención comprende además al menos un trazo conductor, en el que cada uno de los campos enzimáticos se localiza al menos parcialmente en el al menos un trazo conductor, en particular, encima del al menos un trazo conductor. Como se usa en el presente documento, la expresión "al menos parcialmente" se refiere a una disposición en la que un campo enzimático particular puede cubrir solo una partición del trazo conductor o, como alternativa, en la que el campo enzimático particular puede cubrir una partición del trazo conductor pero, simultáneamente, también una parte distinta adicional del sustrato aparte del trazo conductor. Como se usa, en general, la expresión "trazo conductor" se refiere a al menos un material eléctricamente conductor, preferentemente no corrosivo, especialmente biocompatible, que se proporciona en forma de una pista individual que se extiende al menos en la región distal del sustrato pero que, preferentemente, se puede conectar a al menos un cable conductor o continuar como el al menos un cable conductor en la región proximal del sustrato, en el que el cable conductor se puede configurar para proporcionar una conexión eléctrica entre el electrodo de trabajo y el al menos un elemento de contacto que se configura para comunicarse con el dispositivo de medición. En el presente documento, el término "pista" se refiere a una forma tridimensional del trazo que se extiende predominantemente en una dirección, que normalmente se indica con el término "longitud", mientras que las otras dos direcciones, que normalmente se indican con los términos "anchura" y "altura", respectivamente, son menos pronunciadas. En particular, la longitud del trazo conductor puede exceder tanto la anchura como la altura del trazo conductor en un factor de al menos 10, preferentemente de al menos 50, más preferentemente de al menos 100. En el presente documento, la altura del trazo conductor puede adoptar, preferentemente, un espesor de 0,1-20 µm. Por tanto, en particular contraste con el documento WO 2010/028708 A1 como se cita anteriormente, los requisitos de posición se reducen considerablemente cuando la pluralidad de campos enzimáticos se localizan al menos parcialmente en el al menos un trazo conductor.

En un modo de realización en particular preferente, el electrodo de trabajo comprende una multiplicidad de trazos conductores, reduciendo, por tanto, de forma ventajosa además los requisitos de posición durante la colocación de la pluralidad de campos enzimáticos. En el presente documento, la multiplicidad de trazos conductores se puede proporcionar de modo arbitrario, sin embargo, puede ser, especialmente, preferente proporcionar la multiplicidad de trazos conductores en forma de rejilla. Sin embargo, también pueden ser factibles otros tipos de disposiciones. Como se usa, en general, el término "rejilla" implica una disposición regular en la que las distancias entre trazos

conductores contiguos se seleccionan de un único valor o de un pequeño intervalo de desviaciones en comparación con la distancia, tal como inferior a un 10 %, preferentemente inferior a un 5 %, de la distancia. Como otra ventaja, la colocación de la multiplicidad de trazos conductores en forma de rejilla puede simplificar, además, la fabricación del electrodo de trabajo.

En otro modo de realización en particular preferente, el material eléctricamente conductor no corrosivo como se usa para el al menos un trazo conductor puede comprender oro, que es conocido que se deposita fácilmente, simplificando además, por tanto, la fabricación del electrodo de trabajo. Para facilitar además un depósito del material eléctricamente conductor, se puede usar, en particular, al menos un agente de unión no corrosivo, además del oro. Preferentemente, el agente de unión se puede seleccionar de al menos uno de titanio o paladio, de los que ambos son conocidos por ser adecuados para este propósito, en el que puede ser, especialmente, apropiada una capa que tenga un espesor de 1-100 nm, preferentemente de 10-50 nm, sobre la que se puede localizar el material eléctricamente conductor no corrosivo, en particular, el oro. En el presente documento, el agente de unión se puede usar, especialmente, para potenciar la adhesión del material eléctricamente conductor sobre la superficie del sustrato. Por tanto, este agente de unión también se puede usar para los demás electrodos localizados sobre el sustrato. Sin embargo, también se pueden concebir otros tipos de materiales eléctricamente conductores no corrosivos y/o agentes de unión.

En un modo de realización particular de la presente invención, el trazo conductor puede comprender una primera partición y una segunda partición, en el que la primera partición se puede localizar en la región distal mientras que la segunda partición se puede localizar en la región proximal. Como se indica anteriormente, la segunda partición del trazo conductor localizada en la región proximal se puede considerar, por tanto, como que es continua como el al menos un cable conductor del electrodo de trabajo en la región proximal del sustrato que se configura para proporcionar conexión eléctrica entre el electrodo de trabajo y el al menos un elemento de contacto. Este tipo de disposición también se puede considerar, como una visión alternativa, como una superposición entre la primera partición y la segunda partición del trazo conductor. Puesto que es conocido que el cobre como material corrosivo tras su exposición al líquido corporal, que provoca que el cobre se oxide cambiando gradualmente, por tanto, las superficies de cobre brillantes para deslustrarse, es preferente en este modo de realización particular que la al menos la primera partición del trazo conductor puede estar desprovista de cobre mientras que la segunda partición del trazo conductor puede comprender, todavía, cobre como uno de los materiales eléctricamente conductores o el agente de unión para otro material eléctricamente conductor. Como resultado, el al menos un cable conductor que puede comprender cobre en la región próxima se puede beneficiar, especialmente, de una estabilidad mecánica potenciada de los trazos de cobre en comparación con los trazos de oro.

En otro modo de realización de la presente invención, el sustrato se puede cubrir parcialmente por una reserva de soldadura de modo que la reserva de soldadura cubra al menos parcialmente la región proximal del sustrato. En el presente documento, la reserva de soldadura, preferentemente, puede cubrir parcialmente el sustrato de modo que la región distal del sustrato esté desprovista de la reserva de soldadura. Como se usa en general, la expresión "reserva de soldadura" se refiere a una delgada capa de polímero similar a la laca aplicada normalmente a trazos conductores, tal como en una placa de circuito impreso (PCB), para, por una parte, proporcionar protección contra la oxidación y, por otra parte, evitar la formación de puentes de soldadura entre superficies de soldadura contiguas. Puesto que en el modo de realización particular como se describe anteriormente es preferente que la al menos la primera partición del trazo conductor que se localiza en la región distal del sustrato pueda estar desprovista de cobre, preferentemente, puede ser posible proporcionar el sensor electroquímico sin una reserva de soldadura dentro de la región distal del sustrato, permitiendo, por tanto, que la muestra del líquido corporal entre en mejor contacto con la pluralidad de campos enzimáticos, mientras que la reserva de soldadura puede ser ventajosa en un modo de realización en el que la segunda partición del trazo conductor que se localiza en la región proximal del sustrato puede comprender cobre.

En un modo de realización en particular preferente, el sensor electroquímico puede comprender una disposición de tres electrodos como se describe en lo que sigue. En el presente documento, el electrodo de trabajo puede tener un electrólito de prueba que comprende una pasta de carbono que tiene partículas de carbono y un aglutinante polimérico como sustancia conductora, dióxido de manganeso (MnO_2), preferentemente en forma de partículas, como catalizador y/o mediador, y al menos una de las enzimas glucosa oxidasa (GOD) o glucosa deshidrogenasa (GDH) que se pueden aplicar a una superficie de un sustrato de poliimida en forma de una pluralidad de campos enzimáticos. Además, el electrodo de trabajo, además, tiene una multiplicidad de trazos conductores en forma de rejilla, en el que los trazos conductores pueden comprender oro, que se puede localizar sobre una capa de al menos uno de titanio o paladio que actúa como agente de unión no corrosivo. En aras de incrementar la estabilidad mecánica del sensor electroquímico, los trazos conductores en la región proximal pueden comprender cobre como material eléctricamente conductor o agente de unión. Para lograr protección frente a la oxidación del cobre, una reserva de soldadura puede cubrir la región proximal del sustrato. De acuerdo con la presente invención, cada uno de los campos enzimáticos se localiza al menos parcialmente sobre la multiplicidad de trazos conductores, contribuyendo, de este modo, en particular, a una fabricación simplificada del sensor electroquímico. Además, el contraelectrodo puede ser o comprender un electrodo de oro, mientras que el electrodo de referencia puede ser o comprender un electrodo de Ag/AgCl, en los que ambos electrodos se mantienen libres de la enzima. La disposición de tres electrodos como se describe en el presente documento, por tanto, puede

permitir aplicar un potencial eléctrico entre el electrodo de trabajo y el electrodo de referencia y medir la corriente sin rectificar generada por este medio, preferentemente, entre el electrodo de trabajo y el contraelectrodo. Además, el sustrato comprende un lado frontal y un lado posterior, en el que el electrodo de trabajo y el electrodo de referencia se pueden localizar en el lado frontal del sustrato, mientras que el contraelectrodo se puede localizar en el lado posterior del sustrato.

En base a la al menos una señal de medición, el dispositivo de medición puede generar un valor adicional relacionado con la señal de medición. Como se usa en general, se puede obtener una sensibilidad *S* del sensor electroquímico, por tanto, midiendo una corriente sin rectificar *I* como señal de medición usando el sensor electroquímico, teniendo en cuenta una concentración *c* del analito, tal como la glucosa. En una representación ideal, la sensibilidad *S* del sensor electroquímico, en general, se puede definir por la ecuación (1):

$$S = (I-I_0) / c, \qquad (1)$$

en la que el término I_0 se refiere a una posible corriente cero, que se puede originar de interferentes que están presentes en el líquido corporal. En caso de una deriva de sensibilidad, se puede medir la corriente sin rectificar *I*, por tanto y, posteriormente, se puede corregir la sensibilidad *S*. En la práctica, es conocido empíricamente que la ecuación (1) es válida para una concentración de glucosa de hasta de 100 mg/dl a 150 mg/dl, mientras que para concentraciones mayores aparece un comportamiento más complejo.

En otro aspecto de la presente invención, se divulga un procedimiento para fabricar un sensor electroquímico, en particular, un sensor electroquímico como se describe en otra parte en este documento. El procedimiento se define en la reivindicación 13 adjunta. En el presente documento, el procedimiento comprende las etapas a) a c) indicadas que, preferentemente, se pueden realizar en el orden dado, comenzando con la etapa a). Sin embargo, las etapas b) y c) también se pueden realizar en un orden diferente o al menos parcialmente de forma simultánea. En consecuencia, el procedimiento comprende las siguientes etapas:

a) proporcionar un sustrato que tiene una región proximal y una región distal, en el que la región proximal comprende al menos un elemento de contacto que se configura para comunicarse con un dispositivo de medición;

b) colocar al menos un trazo conductor en la región distal del sustrato y generar al menos un electrodo de trabajo colocando una pluralidad de campos enzimáticos sobre el trazo conductor, en el que cada campo enzimático comprende al menos una enzima, estando configurada la enzima para proporcionar una reacción con glucosa, en el que cada uno de los campos enzimáticos se localiza parcialmente sobre el trazo conductor, en el que la enzima comprende glucosa oxidasa y/o glucosa deshidrogenasa, en el que los campos enzimáticos son áreas individuales sobre la superficie respectiva del electrodo de trabajo, en el que cada una de las áreas individuales que se configuran para entrar en contacto con el líquido corporal comprende la enzima, pero se localiza a una distancia de cada uno de los campos enzimáticos contiguos, en el que el electrodo de trabajo se localiza en el lado frontal del sustrato, en el que el electrodo de trabajo comprende una multiplicidad de trazos conductores, formando la multiplicidad de trazos conductores una rejilla;

c) colocar al menos un contraelectrodo sobre el sustrato, en el que el contraelectrodo se localiza en el lado posterior del sustrato, en el que el sensor electroquímico comprende además al menos un electrodo de referencia, en el que el electrodo de referencia se localiza en la región proximal del sustrato; y

d) proporcionar una conexión eléctrica respectiva desde cada uno del trazo conductor y el contraelectrodo al elemento de contacto, en el que el elemento de contacto se proporciona en forma de una pluralidad de contactos eléctricos que se configuran para proporcionar contacto eléctrico con contactos eléctricos correspondientes del dispositivo de medición.

En un modo de realización en particular preferente, la colocación del al menos un trazo conductor puede comprender imprimir una primera preparación que comprende al menos un material eléctricamente conductor no corrosivo, preferentemente oro y, preferentemente, un disolvente volátil en una posición que puede estar destinada para este propósito en el sustrato. En el presente documento, la impresión se puede realizar de modo que la capa del material eléctricamente conductor no corrosivo pueda adoptar un espesor de 0,1-1,0 µm. Preferentemente, la capa del material eléctricamente conductor no corrosivo, se puede imprimir sobre una capa adicional que comprende al menos un agente de unión no corrosivo, especialmente, seleccionado de al menos uno de titanio o paladio, que tiene un espesor de 1-10 nm, preferentemente de 2-5 nm, para potenciar la adhesión de la capa del material eléctricamente conductor no corrosivo, en particular, el oro, sobre el sustrato.

De forma similar, en otro modo de realización en particular preferente, la colocación de la pluralidad de campos enzimáticos sobre el trazo conductor puede comprender imprimir una segunda preparación que comprende glucosa oxidasa y/o glucosa deshidrogenasa como enzima, dióxido de manganeso como catalizador, partículas de carbono y un aglutinante polimérico, en las posiciones que pueden estar destinadas para este propósito al menos parcialmente sobre el al menos un trazo conductor.

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

Como se usa en el presente documento, la expresión "dispositivo de medición" se refiere a un dispositivo arbitrario que se puede manipular independientemente del sensor electroquímico. El dispositivo de medición se puede configurar, especialmente, para realizar la al menos una medición amperométrica usando los electrodos del sensor electroquímico, en particular, para detectar al menos una señal de corriente continua y al menos una respuesta de corriente, preferentemente, simultánea o posteriormente. Para este propósito, el dispositivo de medición se puede adaptar, preferentemente, para aplicar un potencial eléctrico entre el al menos un electrodo de trabajo y el al menos un electrodo de referencia del sensor electroquímico y para medir una corriente sin rectificar generada de este modo, preferentemente, entre el electrodo de trabajo y el al menos un contraelectrodo del sensor electroquímico. Sin embargo, otros modos de realización también pueden ser factibles.

Además, el dispositivo de medición se puede configurar para obtener al menos un elemento de información con respecto a un valor de glucosa relacionado con la glucosa en la muestra del líquido corporal a partir de esta detección. Para este propósito, el dispositivo de medición puede comprender al menos un dispositivo de evaluación electrónico que interactúa con el sensor electroquímico, en particular, para obtener el al menos un valor de glucosa a partir de la al menos una señal. Por tanto, la unidad electrónica puede comprender al menos un dispositivo de evaluación que comprende al menos un dispositivo de procesamiento de datos, tal como uno o más de entre un microcontrolador, un circuito integrado específico de la aplicación (ASIC), una matriz de puertas programables en campo (FPGA). Sin embargo, también pueden ser factibles otros tipos de dispositivos.

El sensor electroquímico, así como el procedimiento para fabricar el sensor electroquímico de acuerdo con la presente invención presentan una serie de ventajas con respecto a los procedimientos y dispositivos conocidos. A diferencia de esto, el presente procedimiento puede, por una parte, permitir proporcionar un diseño de sensor simplificado mientras que, por otra parte, los esfuerzos de fabricación se pueden reducir, significativamente, en comparación con los procedimientos de fabricación conocidos, específicamente, puesto que permiten incrementar la tolerancia de posición de los campos enzimáticos al colocar los campos enzimáticos en un trazo conductor o en una rejilla formada por una pluralidad de trazos conductores, con lo que se puede lograr una notable simplificación del procedimiento de fabricación.

Este procedimiento de fabricación contrasta además con los sensores electroquímicos conocidos que comprenden una disposición en la que el electrodo de trabajo tiene una capa de sostén de cobre depositada sobre un sustrato sobre el que se depositan contactos de oro. A diferencia de esto, el dispositivo de acuerdo con la presente invención presenta flexibilidad mecánica, puesto que plegar el sensor electroquímico puede no dar como resultado una delaminación de las trazos conductores y de los campos enzimáticos del sustrato, con lo que se pueden evitar corrientes de fuga que pueden influir en la medición.

Breve descripción de las figuras

Otros detalles de la invención se pueden obtener de la siguiente divulgación de modos de realización preferentes. Los rasgos característicos de los modos de realización se pueden conseguir de manera 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. Los números de referencia iguales en las figuras se refieren a elementos iguales o elementos funcionalmente idénticos o a elementos correspondientes entre sí con respecto a sus funciones.

En las figuras:

la figura 1 ilustra esquemáticamente un sensor electroquímico para detectar electroquímicamente al menos un analito en una muestra de un líquido corporal que no está de acuerdo con la presente invención en una vista superior (figura 1A), una vista posterior (figura 1B) y dos perfiles (figuras 1C y 1D);

la figura 2 ilustra esquemáticamente otro modo de realización en particular preferente del sensor electroquímico de acuerdo con la presente invención en una vista superior; y

la figura 3 demuestra esquemáticamente una ventaja particular del sensor electroquímico de acuerdo con la presente invención en comparación con un sensor electroquímico de acuerdo con el estado de la técnica.

Descripción detallada de los modos de realización

La figura 1 ilustra esquemáticamente un sensor electroquímico 110 para detectar electroquímicamente al menos un analito en una muestra de un líquido corporal que no está de acuerdo con la presente invención, en el que el sensor electroquímico 110 constituye una parte de un sistema de sensor 111 que se configura para detectar electroquímicamente al menos un analito en una muestra de un líquido corporal.

La figura 1A ilustra el sensor electroquímico 110 y el sistema de sensor 111 en una vista superior que muestra un lado frontal 112 de un sustrato 114 comprendido por el sensor electroquímico 110. En este modo de realización particular, el sustrato 114 es un sustrato flexible, que comprende, por tanto, un material eléctricamente aislante, plegable, biocompatible, en particular, una poliimida. Sin embargo, también pueden ser factibles otros materiales biocompatibles flexibles. En el presente documento, el sustrato 114 tiene una región proximal 116 y una región distal 118, en el que la región proximal se configura para portar y/o sostener elementos de contacto 120 que se adaptan para comunicarse con un dispositivo de medición, que se representa esquemáticamente aquí usando el signo de referencia 121, que se puede manipular independientemente del sensor electroquímico 110 y que se puede configurar de modo que realice al menos una medición amperométrica usando el sensor electroquímico 110 y para obtener al menos un elemento de información con respecto a un valor de analito relacionado con el analito en la muestra del líquido corporal a partir de esta al menos una medición.

Como se representa esquemáticamente en la figura 1A, los elementos de contacto 120 se pueden proporcionar en forma de una pluralidad de contactos eléctricos que se configuran para proporcionar contacto eléctrico con contactos eléctricos correspondientes del dispositivo de medición 121. Sin embargo, también pueden ser factibles uno o más elementos de contacto 120 que se pueden adaptar para la comunicación inalámbrica con el dispositivo de medición 121. Por tanto, mientras que una partición del sustrato 114 que se puede configurar para portar y/o sostener los elementos de contacto 120 se indica como región proximal 116, otra partición del sustrato 114, que se puede configurar para portar y/o sostener un electrodo de trabajo 122 como se describe a continuación con más detalle, se denomina región distal 118. Como se muestra esquemáticamente en la figura 1A, la región proximal 116 y la región distal 118 se pueden proporcionar como dos regiones distintas en el sustrato 114, en el que, sin embargo, también puede ser posible que exista una superposición entre la región proximal 116 y la región distal 118.

En el modo de realización particular de la figura 1, el sensor electroquímico 110 tiene una disposición de tres electrodos que comprende el electrodo de trabajo 122, un contraelectrodo 124 y un electrodo de referencia 126. En el presente documento, la región distal 118 del sustrato 114 comprende el electrodo de trabajo 122, mientras que un contraelectrodo 124 se puede extender sobre tanto la región distal 118 como la región proximal 116, mientras que el electrodo de referencia 126 se puede localizar en la región proximal 116 del sustrato 114. Además, tanto el electrodo de trabajo 122 como el electrodo de referencia 126, como se representa en la figura 1A, se pueden localizar en el lado frontal 112 del sustrato 114 mientras que el contraelectrodo 124, como se muestra en la figura 1B, se puede localizar en un lado posterior 128 del sustrato 114. En el presente documento, cada uno de los electrodos 122, 124, 126 se conecta a los elementos de contacto 120 por un cable conductor 130 configurado para proporcionar una conexión eléctrica entre el respectivo electrodo 122, 124, 126 y el al menos un elemento de contacto 120 correspondiente.

Como se representa esquemáticamente en la figura 1A, el electrodo de trabajo 122 comprende un trazo conductor 132, en el que, en este modo de realización particular, el trazo conductor 132 comprende oro como material eléctricamente conductor no corrosivo. Como se puede observar en las figuras 1C y 1D, el trazo conductor 132, adicionalmente, puede comprender una delgada capa 134 de titanio como agente de unión no corrosivo, mejorando, por tanto, la adhesión entre el trazo conductor 132 y el sustrato 114. Como alternativa, también se puede usar paladio como agente de unión no corrosivo. Como se representa esquemáticamente en la figura 1A, el trazo conductor 132, preferentemente, puede adoptar una forma tridimensional que se extiende predominantemente en una dirección normalmente indicada como longitud del trazo conductor 132, mientras que las otras dos direcciones normalmente indicadas como anchura y altura del trazo conductor 132, respectivamente, son menos pronunciadas. En particular, la longitud del trazo conductor 132 puede exceder tanto la anchura como la altura del trazo conductor 132 en un factor de al menos 10, preferentemente de al menos 50, más preferentemente de al menos 100.

En particular, el trazo conductor 132 puede comprender una primera partición 136 localizada en la región distal 118 y una segunda partición 138 localizada en la región proximal 116 del sustrato 114. En el presente documento, la segunda partición 138 del trazo conductor 132 que se localiza en la región proximal 116 del sustrato 114, por tanto, se puede considerar como que es continua como el cable conductor 130 que conecta el electrodo de trabajo 122 con el al menos un elemento de contacto 120 correspondiente. En este modo de realización en particular preferente del sensor electroquímico 110, al menos la primera partición 136 del trazo conductor 132 está desprovista de cobre mientras que la segunda partición 138 del trazo conductor 134 puede comprender cobre como material eléctricamente conductor o como agente de unión para otro material eléctricamente conductor, especialmente, para proporcionar una estabilidad mecánica incrementada al cable conductor 130.

Además, el electrodo de trabajo tiene una pluralidad de campos enzimáticos 140, en el que cada campo enzimático 140 comprende un electrólito de prueba que tiene al menos una enzima, en particular, glucosa oxidasa (GOD) y/o glucosa deshidrogenasa (GDH). Como resultado, la enzima, por sí sola y/o en combinación con otros componentes, se configura para proporcionar una reacción con el analito. Además, el electrólito de prueba puede comprender uno o más componentes auxiliares, en particular, una pasta de carbono que tiene partículas de carbono y un aglutinante polimérico como sustancia conductora y dióxido de manganeso (MnO_2), preferentemente en forma de partículas, como catalizador y/o mediador. Cada uno de los campos enzimáticos 140 se localiza sobre

el sustrato 114 de modo que cubre al menos parcialmente el trazo conductor 132.

Como se representa esquemáticamente en la figura 1A, el electrodo de trabajo 122 comprende 8 campos enzimáticos 140 que se disponen uno al lado del otro, formando, de este modo, una serie de campos enzimáticos 140. Sin embargo, también son factibles otros tipos de disposiciones, tales como 2, 4, 6, 8, 9, 12, 15, 16, 20, 24, 25, 32 o más campos enzimáticos que se pueden disponer del mismo o de diferente modo siempre que cubran al menos parcialmente el trazo conductor 132. Como resultado, los campos enzimáticos contiguos pueden estar separados entre sí por un espacio 142 que se mantiene libre de la enzima. Preferentemente, el espacio 142 entre campos enzimáticos contiguos puede ser de al menos 3 mm, preferentemente de al menos 5 mm. En consecuencia, la serie de múltiples campos enzimáticos individuales 140 se puede considerar como una pluralidad de electrodos de trabajo 122 dispuestos en serie, pudiendo, por tanto, mejorar una proporción señal-ruido de la señal de medición. Por tanto, a diferencia, en particular, del documento WO 2010/028708 A1 como se cita anteriormente, los requisitos de posición se reducen considerablemente cuando la pluralidad de campos enzimáticos 140 se localizan al menos parcialmente en el trazo conductor 132.

Además, las figuras 1C y 1D ilustran esquemáticamente dos perfiles del sensor electroquímico 110 que no están a escala. En el presente documento, la vista lateral como se representa en la figura 1C muestra un primer perfil 144 a través del sustrato 114 en la región distal 118 en una localización en la que el sustrato 114 porta el trazo conductor 132, mientras que la figura 1D representa un segundo perfil 146 a través del sustrato 114 en la región proximal 116, nuevamente, en una localización en la que el sustrato 114 porta el trazo conductor 132. En este modo de realización ejemplar, el sustrato 114 que tiene un espesor de 100 µm está cubierto en ambos lados por la delgada capa 134 de titanio que tiene un espesor de 1-10 nm, preferentemente de 2-5 nm, como agente de unión no corrosivo. Además, en el lado posterior 128 del sustrato 114, el contraelectrodo 124 se localiza sobre la capa de titanio 134, mientras que en el lado frontal 112 del sustrato 114, el trazo conductor 132 como parte del electrodo de trabajo 122 se localiza sobre la capa de titanio 134. En el presente documento, tanto el contraelectrodo 124 como el trazo conductor 132 del electrodo de trabajo 122 pueden tener un espesor de 0,1-1,0 µm, tal como 0,5 µm. Como ya se ha indicado anteriormente, el electrodo de trabajo 122 comprende además la pluralidad de campos enzimáticos 140 que se disponen uno al lado del otro de modo que cubren al menos parcialmente el trazo conductor 132, con lo que los campos enzimáticos contiguos 140 están separados entre sí por el espacio 142 que se mantiene libre de la enzima.

Como se puede obtener del segundo perfil 146 como se muestra en la figura 1D, el sustrato 114, preferentemente, está cubierto por una reserva de soldadura 148 en la región proximal del sustrato. En el presente documento, la reserva de soldadura 148 comprende una capa de polímero similar a la laca que tiene un espesor de 10-15 µm, que se aplica aquí, por una parte, para proporcionar una protección frente a la oxidación y, por otra parte, para evitar la formación de puentes de soldadura entre áreas eléctricamente conductoras contiguas. A diferencia de esto, la región distal 118 del sustrato 114, preferentemente, permanece desprovista de la reserva de soldadura 148. Esta disposición como se representa esquemáticamente en la figura 1C es posible puesto que, como se describe anteriormente, la primera partición 136 del trazo conductor 132 que se localiza en la región distal 118 del sustrato 114 en el modo de realización ejemplar de la figura 1 comprende oro como material eléctricamente conductor no corrosivo, pero está desprovisto de cobre, eliminando, de este modo, una fuente potencial de oxidación. Como resultado, proporcionar el sensor electroquímico 110 sin la reserva de soldadura 148 dentro de la región distal 118 del sustrato 114, permite, por tanto, que la muestra del líquido corporal entre en mejor contacto con la pluralidad de campos enzimáticos 140, mientras que la reserva de soldadura 148 puede ser ventajosa en la segunda partición 138 del trazo conductor 132 que se localiza en la región proximal 116 del sustrato 114 que puede comprender cobre para lograr una estabilidad mecánica incrementada.

En un modo de realización en particular preferente del sensor electroquímico 110 de acuerdo con la presente invención como se ilustra en la figura 2 que presenta el lado frontal 112 del sustrato 114 del sensor electroquímico 110, el electrodo de trabajo 122 comprende una multiplicidad de trazos conductores 132. Como ventaja particular, los requisitos de posición durante la colocación de la pluralidad de campos enzimáticos 140, además, por tanto, se pueden reducir. La multiplicidad de trazos conductores 132 se proporciona en forma de una rejilla 150. Como resultado, una disposición regular de la multiplicidad de trazos conductores 132 en la que los espacios 142 entre trazos conductores contiguos 132 se pueden seleccionar de un único valor o de un pequeño intervalo de desviaciones en comparación con la distancia, tal como inferior a un 10 %, preferentemente inferior a un 5 %, de la distancia. Como se puede observar en la figura 2, la colocación de la multiplicidad de trazos conductores 132 en forma de rejilla 150, además, puede simplificar la fabricación del electrodo de trabajo 122.

Para una presentación del lado posterior 128 y del perfil 144, 146 del sensor electroquímico 110 como se ilustra en la figura 2, se puede hacer referencia a las figuras 1B a 1D, respectivamente.

Además, la figura 3 demuestra esquemáticamente la ventaja del sensor electroquímico 110 de acuerdo con la presente invención con respecto a facilitar el posicionamiento de la pluralidad de campos enzimáticos 140 sobre el sustrato 114 en comparación con un sensor electroquímico 152 de la técnica anterior como se fabrica de acuerdo con el estado de la técnica.

Para el depósito 154 de una pasta enzimática con mucha exactitud en las aberturas 156 comprendida por una capa eléctricamente aislante 158 para cubrir minuciosamente una superficie eléctricamente conductora 160 del electrodo de trabajo 122 por serigrafía, se usa una serigrafía 162 para fabricar el sensor electroquímico 152 de acuerdo con el estado de la técnica como se muestra en las figuras 3A. Sin embargo, este procedimiento es aplicable solo siempre que la capa eléctricamente aislante 158 esté muy bien situada con respecto a la superficie eléctricamente conductora 160 del electrodo de trabajo 122 y la serigrafía 162. Como se puede observar en la figura 3B, un desplazamiento lateral 164 de la capa eléctricamente aislante 158 puede dar como resultado una posición que no permita fabricar el electrodo de trabajo 122 como se requiere.

A diferencia de esto, como se ilustra en las figuras 3C y 3D, un desplazamiento lateral 164 de la capa eléctricamente aislante 158 todavía puede permitir la fabricación del electrodo de trabajo 122 en el diseño como se propone en el presente documento para el sensor electroquímico 110 de acuerdo con la presente invención puesto que la sobreimpresión de la pasta enzimática reemplaza la impresión de la pasta enzimática en las aberturas 156 como es conocido a partir del estado de la técnica. Al proporcionar el al menos un trazo conductor 132 en las aberturas 156 previas de la capa eléctricamente aislante 158, el depósito 154 de la pasta enzimática con mucha exactitud encima del al menos un trazo conductor 132 se vuelve bastante fácil, en particular, cuando el al menos un trazo conductor 132 se proporciona, adicionalmente, en forma de rejilla 150.

Lista de números de referencia

110	sensor electroquímico
111	sistema de sensor
112	lado frontal
114	sustrato
116	región proximal
118	región distal
120	elementos de contacto
121	dispositivo de medición
122	electrodo de trabajo
124	contraelectrodo
126	electrodo de referencia
128	lado posterior
130	cable conductor
132	trazo conductor
134	capa de un agente de unión no corrosivo
136	primera partición
138	segunda partición
140	campo enzimático
142	espacio
144	primer perfil
146	segundo perfil
148	reserva de soldadura
150	rejilla

152	sensor electroquímico de técnica anterior
154	depósito
156	abertura
158	capa aislante
160	superficie conductora
162	serigrafía
164	desplazamiento lateral

REIVINDICACIONES

1. Un sensor electroquímico (110) para detectar electroquímicamente glucosa en una muestra de un líquido corporal, en el que el sensor electroquímico (110) comprende un sustrato (114) que tiene una región proximal (116) y una región distal (118), en el que la región proximal (116) comprende al menos un elemento de contacto (120) que se configura para comunicarse con un dispositivo de medición (121), en el que el sensor electroquímico comprende al menos un electrodo de trabajo (122) localizado en la región distal (118) del sustrato y al menos un contraelectrodo (124), en el que el electrodo de trabajo (118) tiene una pluralidad de campos enzimáticos (140), comprendiendo cada campo enzimático (140) al menos una enzima, estando configurada la enzima para proporcionar una reacción con glucosa, en el que el electrodo de trabajo (122) comprende además al menos un trazo conductor (132), en el que cada uno de los campos enzimáticos (140) se localiza parcialmente en el trazo conductor (132), en el que los campos enzimáticos son áreas individuales en la superficie respectiva del electrodo de trabajo, en el que cada una de las áreas individuales que se configuran para entrar en contacto con el líquido corporal comprende la enzima, pero se localiza a una distancia de cada uno de los campos enzimáticos contiguos, en el que el elemento de contacto (120) comprende al menos un contacto eléctrico que se adapta para proporcionar un contacto eléctrico con un contacto eléctrico correspondiente del dispositivo de medición, en el que la enzima comprende glucosa oxidasa y/o glucosa deshidrogenasa, en el que el sustrato (114) comprende además un lado frontal (112) y un lado posterior (128), en el que el electrodo de trabajo (122) se localiza en el lado frontal (112) del sustrato (114), **caracterizado porque** el contraelectrodo (124) se localiza en el lado posterior (128) del sustrato (114), en el que el electrodo de trabajo (122) comprende una multiplicidad de trazos conductores (132), formando la multiplicidad de trazos conductores una rejilla (150), y en el que el sensor electroquímico (110) comprende además al menos un electrodo de referencia (126), en el que el electrodo de referencia (126) se localiza en la región proximal (116) del sustrato (114).

2. El sensor electroquímico (110) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el trazo conductor (132) comprende al menos un material eléctricamente conductor no corrosivo.

3. El sensor electroquímico (110) de acuerdo con la reivindicación precedente, en el que el material eléctricamente conductor no corrosivo comprende oro.

4. El sensor electroquímico (110) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el trazo conductor se localiza sobre una capa (134) que comprende al menos un agente de unión no corrosivo que se localiza sobre el sustrato (114).

5. El sensor electroquímico (110) de acuerdo con la reivindicación precedente, en el que el agente de unión no corrosivo se selecciona de al menos uno de titanio o paladio.

6. El sensor electroquímico (110) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el trazo conductor (132) comprende una primera partición (136) localizada en la región distal (118) y una segunda partición (138) localizada en la región proximal (116), en el que al menos la primera partición (136) del trazo conductor (132) está desprovista de cobre.

7. El sensor electroquímico (110) de acuerdo con la reivindicación precedente, en el que la segunda partición (138) del trazo conductor (132) comprende cobre como uno del material eléctricamente conductor o el agente de unión para otro material eléctricamente conductor.

8. El sensor electroquímico (110) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el sustrato (114) está parcialmente cubierto por una reserva de soldadura (148), en el que la reserva de soldadura (148) cubre al menos parcialmente la región proximal (116) del sustrato (114).

9. El sensor electroquímico (110) de acuerdo con la reivindicación precedente, en el que la región distal (118) del sustrato (114) está desprovista de la reserva de soldadura (148).

10. El sensor electroquímico (110) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el sustrato (114) es un sustrato flexible que comprende un material eléctricamente aislante plegable.

11. El sensor electroquímico (110) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el material eléctricamente aislante plegable comprende al menos uno de poliimida (PI), poli(tereftalato de etileno) (PET), poli(naftalato de etileno) (PEN), polipropileno (PP), poliamida (PA), vidrio flexible o silicio.

12. El sensor electroquímico (110) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que cada uno de los campos enzimáticos (140) comprende glucosa oxidasa y/o glucosa deshidrogenasa como enzima, dióxido de manganeso como catalizador, partículas de carbono y un aglutinante polimérico.

13. Un procedimiento para fabricar un sensor electroquímico (110), que comprende las etapas:

a) proporcionar un sustrato (114) que tiene una región proximal (116) y una región distal (118), en el que la región proximal (116) comprende al menos un elemento de contacto (120) que se configura para comunicarse con un dispositivo de medición (121);

b) colocar al menos un trazo conductor (132) en la región distal (118) del sustrato (114) y generar al menos un electrodo de trabajo (122) colocando una pluralidad de campos enzimáticos (140) en el trazo conductor (132), en el que cada campo enzimático (140) comprende al menos una enzima, estando configurada la enzima para proporcionar una reacción con glucosa, en el que cada uno de los campos enzimáticos (140) se localiza parcialmente en el trazo conductor (132), en el que la enzima comprende glucosa oxidasa y/o glucosa deshidrogenasa, en el que los campos enzimáticos son áreas individuales sobre la superficie respectiva del electrodo de trabajo, en el que cada una de las áreas individuales que se configuran para entrar en contacto con el líquido corporal comprende la enzima, pero se localiza a una distancia de cada uno de los campos enzimáticos contiguos, en el que el electrodo de trabajo (122) comprende una multiplicidad de trazos conductores (132), formando la multiplicidad de trazos conductores una rejilla (150);

c) colocar al menos un contraelectrodo (124) sobre el sustrato (114), en el que el sustrato (114) comprende además un lado frontal (112) y un lado posterior (128), en el que el electrodo de trabajo (122) se localiza en el lado frontal (112) del sustrato (114), en el que el contraelectrodo (124) se localiza en el lado posterior (128) del sustrato (114), en el que el sensor electroquímico (110) comprende además al menos un electrodo de referencia (126), en el que el electrodo de referencia (126) se localiza en la región proximal (116) del sustrato (114); y

d) proporcionar una conexión eléctrica respectiva desde cada uno del trazo conductor (132) y el contraelectrodo (124) al elemento de contacto (120), en el que el elemento de contacto (120) se proporciona en forma de una pluralidad de contactos eléctricos que se configuran para proporcionar contacto eléctrico con contactos eléctricos correspondientes del dispositivo de medición (121).

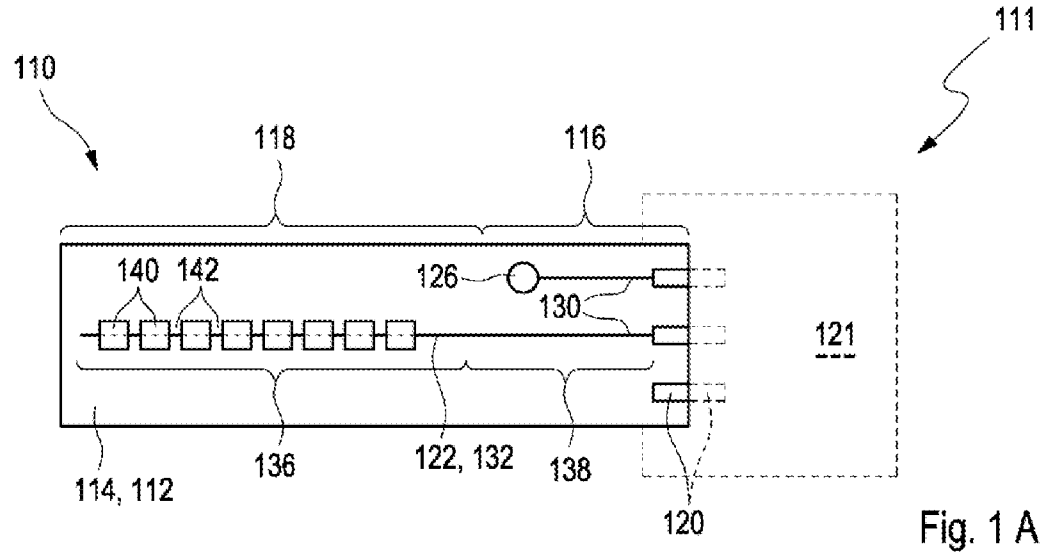


Fig. 1 A

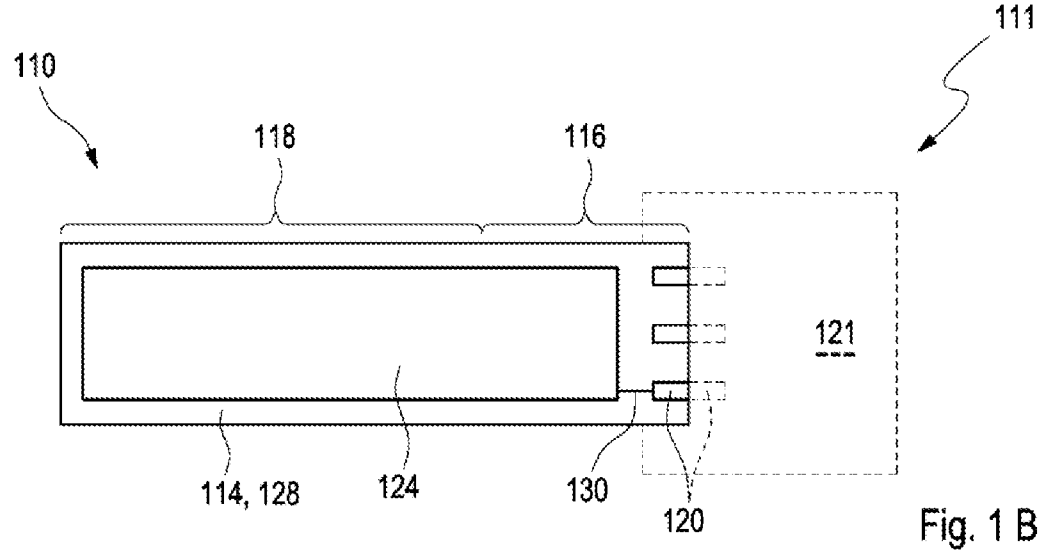


Fig. 1 B

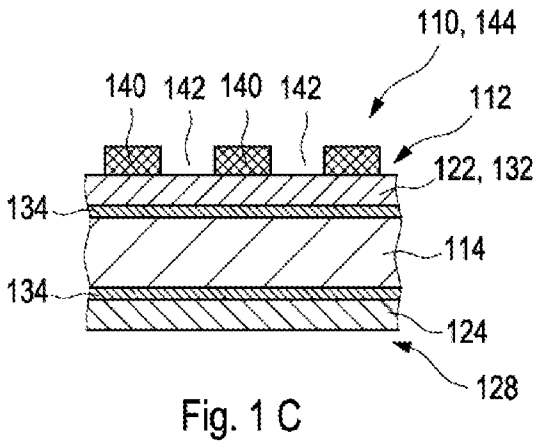


Fig. 1 C

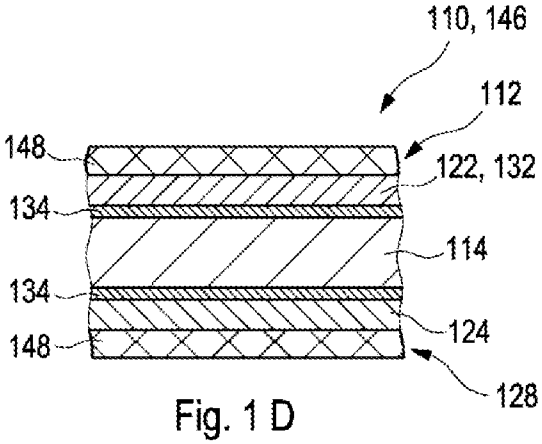


Fig. 1 D

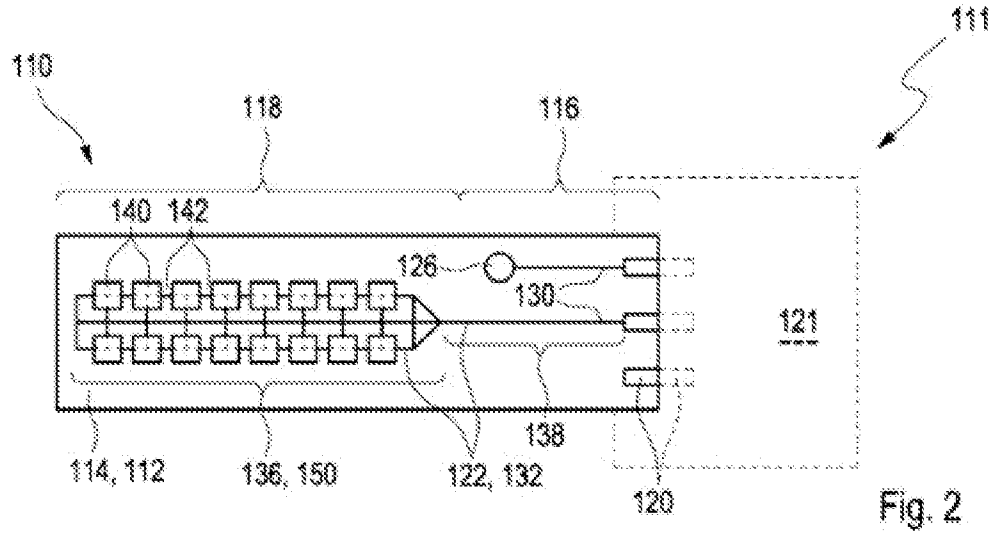
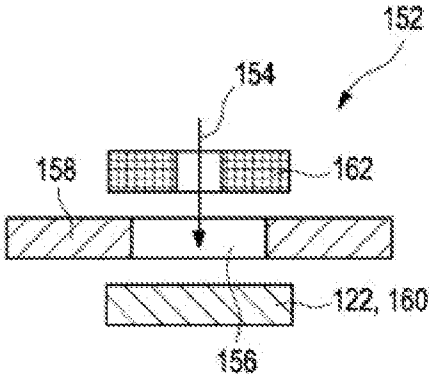
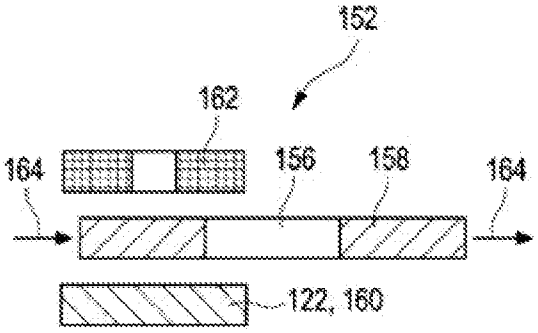


Fig. 2



(Técnica anterior)

Fig. 3 A



(Técnica anterior)

Fig. 3 B

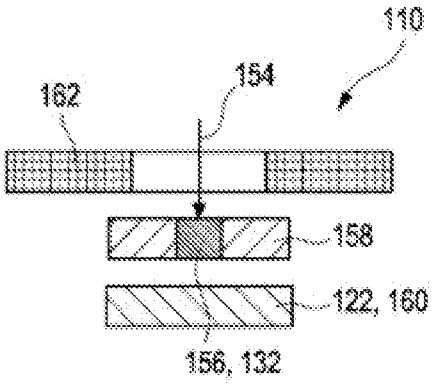


Fig. 3 C

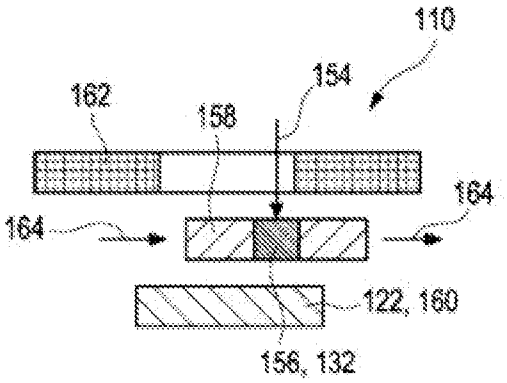


Fig. 3 D